

CONSILIUM MEDICUM

Том 20, №5, 2018

VOL. 20, N5, 2018

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания

Противовоспалительная терапия при атеросклерозе – новое перспективное направление?

Дислипидемия и атеросклероз у больных сахарным диабетом 2-го типа

Электрокардиографические предикторы внезапной сердечной смерти

Фибрилляция предсердий при гипертрофической кардиомиопатии

Транскатетерная симпатическая денервация почек в лечении резистентной артериальной гипертензии

Новая и единственная фиксированная комбинация β -адреноблокатора и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента

Реализация кардиопротекции никорандилом от перипроцедурного повреждения у больных стабильной ишемической болезнью сердца

Случай множественных побочных эффектов антиаритмического средства

CONSILIUM MEDICUM

2018 г., Том 20, №5

2018, VOL. 20, NO. 5

Главный редактор номера:

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

Editor-in-Chief of the issue:

Irina E. Chazova – prof., MD, PhD

Главный редактор журнала:

В.В. Фомин – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin – prof., MD, PhD

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

Информация для авторов на сайте www.hmpmp.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. 2018 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.

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»**Адрес издателя:** 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 3, 40**«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsia»**

Адрес: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31,
строение 4, помещение V, эт. 1

Телефон/факс:

+7 (499) 500-38-83

www.hmpmp.ru**E-mail:** or@hmpmp.ru**Медицинский директор:**

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова,

М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова,

К.В. Поминова

объединённая
редакция**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:** con-med.ru**Директор:** Т.Л. Скоробогатtatiana@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. Шулыгина, 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)

Смуглевич 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 АД., 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)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

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

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

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

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE MEDICINE)**

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

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
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)

**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)

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

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

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

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

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

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

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Cocherkin, 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)

Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, 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)**

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

Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Сычѳв 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. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhtermann, 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)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

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

Косьяков 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)

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)

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

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

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

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. 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. Vizel, 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)
Nina A. Petunina, 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

Бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания

О.Д.Остроумова, И.В.Голобородова, Н.Ю.Воеводина,
В.М.Фомина, А.А.Серегин

8

Противовоспалительная терапия при атеросклерозе – новое перспективное направление?

А.А.Кириченко

18

Дислипидемия и атеросклероз у больных сахарным диабетом 2-го типа. Особенности терапии статинами, сравнительный анализ: взгляд эндокринолога

Т.Ю.Демидова, О.В.Сусарева

24

Электрокардиографические предикторы внезапной сердечной смерти

В.С.Никифоров, К.В.Метсо

29

Фибрилляция предсердий при гипертрофической кардиомиопатии: современные аспекты эпидемиологии, факторов риска, патогенеза и фармакотерапии

А.А.Стрельцова, А.Я.Гудкова, А.А.Костарева

34

Транскатетерная симпатическая денервация почек в лечении резистентной артериальной гипертензии: современное состояние вопроса

П.А.Болотов, С.П.Семитко, В.П.Климов, Н.В.Верткина

40

Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: две цели и один препарат – фозиноприл

Д.И.Трухан

50

Новая и единственная фиксированная комбинация β -адреноблокатора и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента: два компонента и три показания к Престилолу

Е.Д.Космачева, О.Г.Компаниец, Н.А.Зубарева

56

Реализация кардиопротекции никорандилом от перипроцедурного повреждения у больных стабильной ишемической болезнью сердца при плановых чрескожных коронарных вмешательствах

Р.В.Гостищев, Г.Н.Соболева, А.Н.Самко, А.А.Минасян

61

Смена традиционного уклада жизни как причина роста риска метаболических нарушений среди жителей Горной Шории

Д.П.Цыганкова, Т.А.Мулерова, М.Ю.Огарков, Е.Ю.Саарела,
О.Л.Барбараш

66

Случай множественных побочных эффектов амиодарона

О.Н.Сивякова, Н.Ю.Шманова, А.П.Дулеба

71

Contents

REVIEW

Asthma and cardiovascular disease

O.D.Ostroumova, I.V.Goloborodova, N.Yu.Voevodina, V.M.Fomina, A.A.Seregin 8

REVIEW

Anti-inflammatory therapy in atherosclerosis – is it a new promising trend?

A.A.Kirichenko 18

REVIEW

Dyslipidemia and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients. Statin therapy characteristics and comparative analysis: endocrinologist's point of view

T.Yu.Demidova, O.V.Susareva 24

REVIEW

Electrocardiographic predictors of sudden cardiac death

V.S.Nikiforov, K.V.Metso 29

REVIEW

Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: modern aspects of epidemiology, risk factors, pathogenesis and medication-assisted treatment

A.A.Streltsova, A.Ya.Gudkova, A.A.Kostareva 34

REVIEW

Transcatheter sympathetic renal denervation for resistant arterial hypertension: the current state

P.A.Bolotov, S.P.Semitko, V.P.Klimov, N.V.Vertkina 40

REVIEW

Treatment of chronic heart failure and arterial hypertension: two aims and one drug – fasinopril

D.I.Trukhan 50

REVIEW

A new and exclusive fixed combination of β -adrenoblocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor: two components and three indications for Prestilol use

E.D.Kosmacheva, O.G.Kompaniets, N.A.Zubareva 56

ORIGINAL RESEARCH

The implementation of cardioprotection with nicorandil from periprocedural damage during elective percutaneous coronary interventions in patients with stable coronary heart disease

R.V.Gostishchev, G.N.Soboleva, A.N.Samko, A.A.Minasyan 61

ORIGINAL RESEARCH

Traditional lifestyle change as a reason for metabolic disorders risk increase in residents of Gornaya Shoriya

D.P.Cygankova, T.A.Mulerova, M.Yu.Ogarkov, E.Yu.Saarela, O.L.Barbarash 66

CLINICAL CASE

A clinical case of multiple amiodarone side effects development

O.N.Siviyakova, N.Yu.Shmanova, A.P.Duleba 71

Бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания

О.Д.Остроумова^{✉1,2}, И.В.Голобородова¹, Н.Ю.Воеводина³, В.М.Фомина¹, А.А.Серегин³

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

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119021, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е.О.Мухина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111399, Россия, Москва, Федеративный пр-т, д. 17

✉ostroumova.olga@mail.ru

Проблема коморбидности становится одной из основных проблем современной медицины, а сочетание бронхиальной астмы и сердечно-сосудистых заболеваний – одним из наиболее часто встречающихся сочетаний в общей структуре коморбидности. В этой статье обобщены и представлены существующие на данный момент сведения о распространенности, структуре, особенностях течения бронхиальной астмы и ряда сердечно-сосудистых заболеваний с позиций взаимного влияния и взаимного отягощения, а также существующие трудности и возможные перспективы в отношении диагностики и лечения обозначенных коморбидных состояний.

Ключевые слова: коморбидность, бронхиальная астма, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, β-адреноблокаторы, β-агонисты, ингаляционные глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Голобородова И.В., Воеводина Н.Ю. и др. Бронхиальная астма и сердечно-сосудистые заболевания. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 8–16. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.8-16

Review

Asthma and cardiovascular disease

O.D.Ostroumova^{✉1,2}, I.V.Goloborodova¹, N.Yu.Voevodina³, V.M.Fomina¹, A.A.Seregin³

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

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119021, Russian Federation, Moscow, ul. Rossolimo, d. 11;

³E.O.Mukhin City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 111399, Russian Federation, Moscow, Federativnyi pr-t, d. 17

✉ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

The problem of comorbidity is becoming one of the most important problems in modern medicine. Asthma and cardiovascular disease co-existence is one of the most typical combinations in the overall structure of comorbidity. The article encompasses and discusses the present knowledge on incidence, structure and characteristics of asthma and several cardiovascular diseases from the point of view of interaction and mutual severity increase as well as existing challenges and perspectives in diagnostics and treatment of above-mentioned conditions.

Key words: comorbidity, asthma, cardiovascular disease, hypertension, ischemic heart disease, congestive heart failure, β-adrenoblockers, β-agonists, inhaled glucocorticosteroids.

For citation: Ostroumova O.D., Goloborodova I.V., Voevodina N.Yu. et al. Asthma and cardiovascular disease. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 8–16.

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.8-16

Введение

Одним из основных показателей эффективной демографической политики государства является увеличение продолжительности жизни населения. В Российской Федерации в последнее десятилетие отмечается устойчивое улучшение демографической ситуации [1]. Так, еще недавно одной из основных демографических задач было увеличение ожидаемой продолжительности жизни к 2015 г. до 70 лет. И вот уже Федеральная служба государственной статистики (Росстат) рапортует о том, что в 2015 г. этот показатель обновил рекорд и составил 71,22 года, превывсив на 0,4% уровень 2014 г., который, к слову, также был рекордным [2].

Быстрое развитие современной медицинской науки и техники, появление инновационных технологий, позволивших по-новому взглянуть на разные патологические процессы и перевернуть представления о способах лечения многих заболеваний, – необходимое условие и реалии настоящего времени, позволившие обеспечить устойчивые положительные демографические тренды.

Но, решая задачу увеличения продолжительности жизни населения, медицинское сообщество столкнулось с другой

проблемой: с возрастом повышается и вероятность сочетания заболеваний. Отмечено, что у лиц моложе 45 лет сочетание заболеваний встречается в 69% случаев, 45–64 лет – 93%, а у пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет) – в 98% [3]. При этом более чем у 50% пожилых пациентов встречается 3 и более хронических заболевания [4–6]. Так, проблема коморбидности, под которой и понимают сочетание нескольких хронических заболеваний у одного больного, стала одной из основных в настоящее время.

Коморбидность оказывает негативное влияние на течение заболеваний, существенно увеличивая вероятность летального исхода, и результаты исследований убедительно подтверждают это. Отмечено, что у больных с коморбидностью прогрессивно увеличивается 3-летняя смертность: при сочетании 2 и более заболеваний она достигает 82% [5, 6].

Сочетание заболеваний, их многогранное и многофакторное взаимное влияние и взаимоотягощение вместе с возрастом и лекарственными взаимодействиями приводят к изменению клинической картины как основного, так и сочетанных заболеваний, что обуславливает дифференциально-диагностические трудности, хорошо известные

практикующим специалистам. А необходимость лечения нескольких заболеваний зачастую приводит к полипрагмазии, что, в свою очередь, ведет к увеличению риска побочных эффектов и снижению приверженности пациентов терапии. Кроме того, нельзя забывать и о лекарственном взаимодействии различных групп лекарственных препаратов у таких больных.

В этих условиях особенно актуальным становится изучение наиболее распространенных и значимых сочетаний заболеваний, а именно особенностей их проявлений и закономерностей развития, обнаружение универсальных неспецифических патофизиологических механизмов, обуславливающих полиморбидность и необходимых для выработки оптимальной лечебно-диагностической тактики.

Одной из наиболее часто встречающихся коморбидностей является сочетание обструктивных заболеваний органов дыхания и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Так, в структуре коморбидного фона у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) гипертоническая болезнь (ГБ) с поражением органов-мишеней фиксируется в 85% случаев, а выраженный коронарный атеросклероз – в 64% [7]. Но если структура сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с ХОБЛ изучена и описана достаточно хорошо, то сочетание бронхиальной астмы (БА) с заболеваниями сердечно-сосудистой системы активно изучается в настоящее время.

В этом обзоре мы попытались отразить существующие на данный момент современные представления о сочетании БА и наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы: ГБ, ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений сердечного ритма и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Бронхиальная астма и гипертоническая болезнь

На возможность сочетания БА и артериальной гипертензии (АГ) клиницисты указывали уже давно и неоднократно. Но, несмотря на это, показатели встречаемости этой коморбидности окончательно не установлены. Данные, публикуемые различными исследователями, колеблются в довольно широком диапазоне (от 6,8 до 76,3%) [8, 9]. В среднем частота встречаемости ГБ у больных БА составляет приблизительно 30%, чаще у женщин (соотношение мужчины/женщины 0,89), увеличиваясь с возрастом. Имеются данные, свидетельствующие о том, что изолированная ГБ наблюдается у больных БА гораздо реже (14,6% случаев), а вот в сочетании с ИБС – чаще (28,3% случаев) [10]. Результаты исследования, проведенного M.Cazzola и соавт., продемонстрировали, что распространенность АГ у больных БА была несколько выше (38,73%), чем в общей популяции (33,46%) [8].

Идея существования единых патогенетических механизмов развития сочетания БА и ГБ активно изучается в настоящее время [11]. Она не нова и берет свое начало с 1960-х годов. Именно тогда отечественными учеными впервые было отмечено подобное сочетание заболеваний (расцененных как конкурирующие), ставшее основой для дальнейшего изучения развития коморбидной патологии и поисков механизмов повышения артериального давления (АД) [12]. Как один из результатов научных изысканий – теория о симптоматической «пульмогенной» гипертензии, развивающейся на фоне гипоксии и гиперкапнии, а также нарушения роли легких в метаболизме биологически активных веществ (ангиотензина II, катехоламинов, гистамина, серотонина, кининов) у лиц с неспецифическими заболеваниями органов дыхания с нарушением бронхиальной проходимости [13].

Первые признаки симптоматической «пульмогенной» гипертензии, как правило, проявлялись через 4–7 лет после старта хронического обструктивного поражения бронхов. При этом АГ следовало трактовать как ГБ в слу-

чаях, когда ее появление предшествовало заболеванию легких, а повышение АД не имело связи с бронхиальной обструкцией [9].

Течение гипертензии описывалось как двухфазное: I фаза – лабильная (обратимая) с повышением АД на фоне обострения хронического заболевания органов дыхания и снижением или нормализацией АД во время ремиссии по мере улучшения показателей функции внешнего дыхания в отсутствие воздействия гипотензивных препаратов; II фаза – стабильная, когда колебания АД также были связаны с нарастанием и стиханием бронхообструктивного процесса, но повышенные цифры АД сохранялись во время ремиссии. Одной из важнейших особенностей течения «пульмогенной» гипертензии обозначалась недостаточная степень ночного снижения АД [14].

Теория «пульмогенной» АГ остается дискуссионной и, имея достаточное число сторонников в настоящее время, все же отвергается большинством ученых. В данный момент официальная медицинская наука более склонна рассматривать повышение АД у больных БА как проявление ГБ [11]. При этом основными механизмами, ответственными за повышение АД, являются: нарушение газообмена с развитием гипоксии, легочной микроциркуляции, а также метаболической нереспираторной функции легких [15].

Снижение парциального давления кислорода в крови сопровождается активацией симпатoadреналовой системы (САС), уменьшением синтеза оксида азота (NO), нарушением эндотелийзависимой вазодилатации, а также активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что в дальнейшем приводит к стойкому повышению АД [16].

В литературе описаны исследования, посвященные изучению легочного кровотока и диффузионной способности легких у больных БА. При этом было показано, что выраженные расстройства перфузии наблюдались у лиц с сопутствующей ГБ и не зависели от тяжести течения БА, а также выраженности обострений и длительности заболевания [17].

Важную роль в развитии АГ у больных БА играет нарушение нереспираторной функции легких [11]. Известно, что легкие активно регулируют уровни ряда биологически активных веществ, ликвидируя «излишки» путем метаболизации ацетилхолина, серотонина, брадикинина, простагландинов, в меньшей степени – норадреналина. В легких обнаружены ферменты, которые необходимы для синтеза катехоламинов, конвертирования ангиотензина I в ангиотензин II. В условиях гипоксии инактивация биологически активных веществ уменьшается и их концентрация растет, что может оказывать достаточно выраженное влияние на состояние как легочной микроциркуляции, так и системной гемодинамики. Так, при БА отмечено повышение концентрации норадреналина, адреналина и серотонина в биоптатах слизистой дыхательных путей [11].

Также необходимо помнить о том, что само течение БА сопровождается повышением в крови биологически активных веществ – серотонина, простагландинов, катехоламинов, интерлейкина-5, 8 и фактора некроза опухоли α , большинство из которых обладает более или менее выраженным вазоконстрикторным действием, вызывая перераспределение легочного кровотока, нарушая легочную микроциркуляцию и оказывая влияние на развитие системной АГ [18].

Своевременная медицинская наука уделяет особое внимание генам как факторам, играющим важную роль в формировании патологии, и поиску генов предрасположенности, так называемых мутантных генов (аллелей), которые совместимы с нормальным ходом онтогенеза, однако в неблагоприятных условиях развития именно они способны привести к появлению патологических состояний [19]. Так, учеными выявлены полиморфизмы, ассоциированные с ранним дебютом ГБ у больных БА: 88-генотип по по-

лиморфизму Asn363Ser гена рецептора к глюкагону (GCCR), ТМ-генотип полиморфизма T174M гена ангиотензиногена ДОТ, кроме того, описан Т-аллель полиморфизма NOS3 786C/T, который в 2,4 раза увеличивает шанс развития коморбидной патологии БА и ГБ по сравнению с изолированной БА, что также может указывать на существование единых патогенетических механизмов при этих заболеваниях, играющих роль в формировании коморбидной патологии [20].

Как и большинство коморбидных состояний, наличие БА и ГБ у одного больного оказывает взаимное влияние друг на друга, что определяет особенности сосуществования и течения подобного сочетания. В литературе описан феномен взаимного отягощения БА и ГБ при их сочетанном течении [21]. Так, коморбидность при БА приводит к ухудшению контроля над заболеванием, качества жизни и увеличению смертности. Данные, опубликованные М.В.Гамзиной и соавт., свидетельствуют о том, что уровень контроля астмы в группе пациентов с коморбидной патологией БА и ГБ был в 1,5 раза хуже, чем в группе с «изолированной» БА, а число госпитализаций и обострений выше в 1,5 и 1,8 раза соответственно. Также у больных БА с коморбидной ГБ (по сравнению с пациентами с «чистой» БА) чаще встречалось персистирующее и среднетяжелое течение заболевания. Интересными представляются также данные, свидетельствующие о том, что у лиц с сочетанием БА и АГ отмечались более выраженные рестриктивные изменения в легких (по сравнению с «чистой» БА) [22], что может быть объяснено результатами исследования, в котором при повреждении легких у крыс отмечалось интенсивное увеличение концентрации ангиотензина II (возможно вырабатываемого локально в легких), стимулирующего выработку фибробластами коллагена, его осаждение с фибрированием легочной ткани. Указанные изменения наблюдались с 3-х суток от момента повреждения вплоть до гибели крысы на 21-й день наблюдения [23].

Кроме того, сама БА оказывает влияние на течение АГ у больного. Так, результаты исследований убедительно показывают, что пациенты с сочетанной патологией БА и ГБ имеют более высокие показатели как систолического, так и диастолического АД [24]. Также у них чаще встречались нарушения суточного ритма АД по сравнению с больными «изолированной» ГБ [9].

Стоит также сказать и о том, что существуют и иные точки зрения, касающиеся особенностей «сосуществования» БА и ГБ. Так, по мнению некоторых исследователей, ГБ на фоне БА все же характеризуется доброкачественным течением и замедленным развитием признаков сердечной недостаточности. Это связывают с тем, что БА сопровождается повышением уровня NO, следовательно, у больных с коморбидными БА и ГБ уровень NO выше, чем у пациентов с изолированной ГБ, и течение последней более благоприятное [25]. Однако опубликованы результаты исследований, свидетельствующих о том, что накопление метаболитов NO у больных коморбидными БА и ГБ неизбежно приводит к прогрессированию БА [20].

Существует также и третье мнение, согласно которому влияние ГБ на течение БА отвергается вовсе [10].

Учитывая изложенное, на сегодняшний день существует потребность в современных доступных скрининговых методах объективного исследования, позволяющих выявить и оценить выраженность повреждения эндотелия, его функциональное состояние и механические свойства сосудов у больных БА, уточнить особенности системной гемодинамики в условиях бронхиальной обструкции [26], таких методов, как анализ ригидности артериальной стенки на основе неинвазивной артериографии, сосудодвигательной активности эндотелия методом доплерографии с использованием функциональных проб, определение маркеров эндотелиального повреждения [27].

Проблема терапии ГБ у пациентов с БА не менее актуальна. Очевидно, что только комплексный подход с одновременным воздействием на общие патогенетические звенья, коррекцией бронхообструкции и адекватным контролем АД будет способствовать успешному лечению. Антигипертензивные препараты, назначаемые больному БА, должны быть совместимы с базисными средствами лечения основного заболевания, не влиять на их эффективность и не оказывать негативного влияния на течение БА.

Так, несколько групп препаратов, традиционно используемых для лечения ГБ, имеют ограничения в применении или входят в группу лекарств, противопоказанных к назначению при БА.

Применение β -адреноблокаторов (β -АБ) способно привести к ухудшению функции легких, а у больных с атопией – усилить аллергические реакции в ответ на специфическую иммунотерапию или кожные тесты [28]. Диуретики могут усилить гипокалиемию, появляющуюся при применении глюкокортикостероидов (ГКС) и β_2 -агонистов, увеличить гематокрит и метаболический алкалоз [28, 29]. α_2 -Агонисты способны спровоцировать бронхоспазм, увеличивая парасимпатическую активность, а также способствуя либеризации гистамина [28].

Препаратами выбора в лечении ГБ у пациентов с БА считаются антагонисты кальция (АК), так как, обладая способностью расширять артерии большого круга, они также оказывают дилатирующее действие на сосуды малого круга кровообращения, снижая давление в системе легочной артерии, имеют свойства бронходилататоров, а также немного снижают гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов. Кроме того, АК оказывают доказанное органопротективное действие: кардиопротективное, нефропротективное, антиатерогенное. Наблюдения подтверждают успешность терапии сочетанной патологии с использованием АК [16, 25]. В комбинации же с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) показатели терапевтического воздействия еще лучше, так как последние снижают выраженность фибропластических явлений и ремоделирования сосудов [16].

Способность ИАПФ вызывать кашель несложно обойти путем замены их на БРА, провоцирующие кашель значительно реже. Также в пользу БРА свидетельствует их способность (лозартан) снижать гиперреактивность бронхов [28].

Бронхиальная астма и ишемическая болезнь сердца

В настоящее время данные, имеющиеся в литературе, свидетельствуют о том, что ИБС является одним из основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сочетающихся с БА [30, 31]. Так, 5-летнее наблюдение за больными (которые получали медицинскую помощь в стационарных и амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях), проведенное российскими специалистами, выявило, что у большинства пациентов с БА имелась сопутствующая сердечно-сосудистая патология. Общее число таких лиц составило 63,3%, из них на коморбидные БА и ИБС приходилось 17,1%. При этом острые и хронические формы ИБС встречались у больных БА одинаково часто – в 53 и 47% случаев соответственно. Из острых форм ИБС преобладала нестабильная стенокардия (80%), значительно реже встречались инфаркт миокарда и внезапная коронарная смерть, а у больных с хроническими формами ИБС в 98% случаев фиксировалась стенокардия напряжения, а в 34% – постинфарктный кардиосклероз. Было также отмечено, что в течение всего периода наблюдения число пациентов с БА и коморбидной кардиальной патологией постоянно увеличивалось и в конечном счете за 5 лет возросло на 10% [10].

Данные отечественных исследователей соответствуют данным, опубликованным в зарубежной литературе. Так исследование, проведенное американскими учеными и охватившее 16 тыс. человек, наблюдаемых в течение нескольких лет (1999–2006 гг.), выявило, что ИБС была более распространена у пациентов с диагнозом БА, чем у населения в целом. Объединенная распространенность ССЗ (острый инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, нестабильная и стабильная стенокардия, нарушения ритма и проводимости, сердечная недостаточность) составила 7,9% среди населения в целом и 13,8% – среди пациентов с БА [32]. Также исследования показали, что с увеличением возраста распространенность ИБС возрастала. В литературе опубликованы данные, свидетельствующие о том, что у лиц с БА в возрасте 50–59 лет ИБС встречалась в 10,3% случаев, а в возрасте 60–69 – уже в 20,7% случаев [8].

В проспективном исследовании 15 792 взрослых, проведенном S.Onufrak и соавт. [33], у больных БА отмечено почти 2-кратное увеличение риска развития инсульта и ИБС по сравнению с лицами без БА. Однако в разные возрастные периоды выявлено повышение риска развития различных ССЗ. Так, в возрасте 35–44 лет отмечен наибольший риск развития стенокардии (стабильной и нестабильной), а в возрасте 45–54 лет – риск острого инфаркта миокарда [8].

Исследование возможной взаимосвязи пола с распространенностью и риском развития ССЗ при БА выявило более высокую распространенность ИБС у женщин, чем у мужчин (2:1), риск развития ИБС также был почти вдвое выше у женщин по сравнению с мужчинами [32]. Интересным также является и то, что у последних достоверная связь обнаружена лишь для стенокардии (стабильной и нестабильной), но не для инфаркта миокарда и постинфарктного кардиосклероза [34].

Особое внимание уделяется выявлению взаимосвязи фенотипа астмы с распространенностью и риском развития ИБС. Данные исследований, проведенных совсем недавно, свидетельствуют о связи аллергических симптомов с распространенностью и риском развития ИБС. Так, в 2010 г. были опубликованы результаты наблюдения 8653 человек, свидетельствующие о большей распространенности ИБС в группе лиц с признаками атопии (4,8%) по сравнению с группой лиц без атопии (3,9%). Наличие атопии (аллергический риноконъюнктивит) и свистящих хрипов (неспецифической гиперреактивности бронхов независимо от диагноза астмы) также увеличивало риск ИБС у женщин (2,64) по сравнению с группой лиц без атопии и свистящих хрипов (1,24), причем наибольший риск отмечался в возрастной группе женщин моложе 50 лет [30]. Исследования в этой области продолжаются.

Сколько-нибудь достоверную связь курения с распространенностью и риском развития ИБС у больных коморбидной БА получить не удалось как у женщин, так и у мужчин (в отличие от коморбидных ИБС и ХОБЛ) [33]. Достоверной связи между длительностью БА и риском ИБС в настоящее время также не выявлено [30].

В качестве общего механизма, способствующего развитию аллергии, астмы и ИБС, как полагают, выступает хроническое локальное воспаление дыхательных путей при БА, ассоциированное с системным воспалением и повреждением сосудов [35]. Цитокины (гистамин, лейкотриены), а также тучные клетки, эозинофилы, опосредующие гиперчувствительность немедленного типа, могут способствовать миграции и активации воспалительных клеток, участвующих в атерогенезе [33]. Так, в экспериментальном исследовании было установлено, что у мышей с дефицитом интерлейкина-4 был менее выражен атеросклероз сосудов, а у животных с ИБС был зарегистрирован высокий уровень гистамина. Целенаправленная активация макрофагов моноцитарного происхождения у мышей сочеталась

с выраженным атеросклерозом и нестабильностью атеросклеротической бляшки, а введение кромолина (стабилизатора мембран тучных клеток) уменьшало эти эффекты у мышей [36].

Эозинофилия крови также увеличивает риск ССЗ. Так, американские исследователи опубликовали материалы, свидетельствующие о том, что у лиц с БА (с FEV1 <100% от прогнозируемых значений) и эозинофилией в крови риск смерти от ИБС и цереброваскулярных заболеваний был достоверно выше, чем у лиц без эозинофилии. Однако роль медиаторов эозинофилов и их воздействие на развитие атеросклероза требуют дальнейшего изучения [37]. Тучные клетки, выделяя ряд провоспалительных медиаторов, способствуют формированию липидных полосок и дестабилизации атеросклеротической бляшки [35]. Лейкотриены также играют важную роль в развитии атеросклероза. Выявлено, что генетически обусловленное изменение промотора 5-липоксигеназы также связано с астмой и атеросклерозом [35, 37].

У больных БА старших возрастных групп отмечается более высокий уровень фибриногена и С-реактивного белка (Hs-CRP) – известного воспалительного маркера и фактора риска ССЗ [32].

Точные механизмы, лежащие в основе преобладания коморбидных БА и ИБС у женщин, неизвестны. Более частое сочетание коморбидных БА и ИБС у женщин объясняется особенностями гормонального фона [38]. Считается, что эстроген повышает гуморальный иммунитет, тогда как андроген и прогестерон подавляют его. В исследованиях на грызунах было замечено, что гиперэстрогения усиливала аллергическую сенсибилизацию и активацию тучных клеток [39]. Известно, что эстрадиол обладает способностью активировать тучные клетки, стимулируя их частичную дегрануляцию и усиливая их иммуноглобулин Е-индуцированную дегрануляцию, а также может стимулировать секрецию лейкотриена С₄. Цистеиновые лейкотриены, выделяемые лейкоцитами и клетками гладкой мускулатуры сосудов, являясь важными провоспалительными медиаторами астмы, становятся мощными бронхоконстрикторами и сосудосуживающими веществами, а также способствуют образованию активных форм кислорода (ROS). Механизмы, связывающие гормоны, астму и атеросклероз, несомненно, сложны, но А.Миллер и соавт. [40] недавно продемонстрировали, что высвобождение лейкотриена С₄ из сосудистых гладкомышечных клеток имеет проатеросклеротическое действие, а также то, что монтелукаст – антагонист цистеиновых лейкотриеновых рецепторов, ингибирует образование ROS и уменьшает выраженность атеросклеротического процесса. Возможно, что именно индуцированное эстрадиолом производство лейкотриена С₄ может стимулировать образование ROS и атеросклероз у женщин [33, 40].

Рост распространенности ИБС у больных по мере старения объясняется, в частности, тем, что у пациентов с БА старших возрастных групп обнаруживаются более высокие показатели эозинофилов в бронхиальной ткани и уровни лейкотриена С₄ в моче (несмотря на то, что распространенность аллерген-специфического иммуноглобулина Е уменьшается с увеличением возраста возникновения астмы). Количество клеток, производящих лейкотриены в бронхиальных смывах, также выше у астматиков старших возрастных групп, в то время как у молодых пациентов с БА атопической группы отмечается больше CD3(+) лимфоцитов [35, 37].

Таким образом, у взрослых больных БА по сравнению с пациентами детского и юношеского возраста большую роль начинают играть опосредуемые лейкотриенами воспалительные процессы, что, в свою очередь, может привести к повышению риска развития атеросклероза [33].

Как и большинство коморбидных состояний, течение сочетанных БА и ИБС не обходится без взаимного влияния, взаимоотягощения. Так, наблюдения, проведенные как зарубежными, так и отечественными исследователями, выявили, что сопутствующая ИБС усугубляла бронхообструкцию, следствием чего было снижение эффективности лечения БА [10]. С другой стороны, проведенные исследования убедительно продемонстрировали, что у лиц с тяжелой гормонозависимой астмой возрастает риск смерти от ИБС. Так, американские авторы опубликовали данные, согласно которым коэффициент смертности у женщин (преимущественно) и мужчин с коморбидными БА и ИБС был достоверно выше по сравнению с общей популяцией (2,5, 1,4 и 1,2 соответственно) [32]. В то же время существует и иное мнение. В литературе описаны результаты по меньшей мере 9 исследований, свидетельствующих о повышении риска смерти от коморбидной ИБС только у женщин с БА в возрасте старше 50 лет [30, 41]. Наконец, данные австралийских исследователей свидетельствуют, что у мужчин вероятность смерти от коморбидной ИБС выше на 33%, а у женщин – на 28%, чем в общей популяции [43].

У больных коморбидными БА и ИБС отмечалось более выраженное нарушение бронхиальной проходимости ($FEV1 < 80\%$ в группе коморбидных больных), объясняемое тем, что длительная воспалительная реакция в бронхиальном дереве у пациентов с БА способна вызвать необратимую обструкцию дыхательных путей и привести к снижению функции легких. Уменьшение же легочной функции было связано с увеличением риска развития ИБС у коморбидных больных и риском смерти от ИБС [37].

Интересным является и тот факт, что результаты некоторых исследований убедительно демонстрируют отсутствие связи между развитием ИБС у лиц с БА и традиционными факторами риска ИБС (высоким АД, повышенными уровнями липидов, курением) [32]. Однако высокие уровни фибриногена и С-реактивного белка (Hs-CRP) у лиц с коморбидностью сочетались с высокой распространенностью ИБС у больных БА [32]. Эти результаты еще раз показывают, что БА может приводить к развитию ССЗ с помощью механизмов, не связанных с традиционными факторами риска.

Коморбидные БА и ИБС в ряде случаев обуславливают некоторые диагностические проблемы. Известно, что хронические заболевания органов дыхания могут маскировать патологию сердечно-сосудистой системы, вызывая трудности в интерпретации клинических симптомов [11]. Так, приступообразная одышка, чувство заложенности (сдавления) в груди, являясь одними из важнейших клинических проявлений бронхообструкции при БА, также могут выступать как проявления стенокардии или ее эквивалентов.

Известно, что у больных БА гораздо чаще (от 57,2 до 66,7%), чем в общей популяции (от 35 до 40%), наблюдаются малосимптомные, в частности безболевого, формы ИБС [10]. Неудивительно, что в этих условиях особое значение в диагностике коморбидной ИБС приобретают инструментальные методы, в частности электрокардиография (ЭКГ), пробы с физической нагрузкой [42]. Однако у лиц с бронхиальной обструкцией оценка изменений конечной части желудочкового комплекса вызывает серьезные затруднения, так как подобные явления могут быть вызваны не только коронарной патологией, но и метаболическими изменениями, возникающими из-за гипоксии, гипоксемии и нарушения кислотно-основного состояния [28, 42].

Трудности диагностики, а также бессимптомное или атипичное течение ИБС приводят к тому, что у больных с бронхообструктивным заболеванием, не имевших ранее признаков ССЗ, в большинстве случаев (75%) смертность в пожилом и старческом возрасте наступает не от заболеваний бронхолегочной системы или их осложнений, а от

внелегочных причин, среди которых безболевого ишемия миокарда имеет наибольший удельный вес (40,7%) [10].

И, конечно, сочетание БА и ИБС ведет к серьезным затруднениям при осуществлении медикаментозной терапии обоих заболеваний. Известно, что препараты, используемые для лечения одного из заболеваний, нежелательны или вовсе противопоказаны при лечении другого. Естественно, это не может не отразиться на эффективности проводимой терапии.

Так, с целью купирования и предупреждения усугубления воспаления дыхательных путей пациентам с БА показано назначение ГКС. В связи с этим многие исследователи уделяют особое внимание изучению влияния ГКС на течение коморбидных ССЗ и установление возможных взаимоотношений между эффектами стероидов и характером течения коморбидных БА и ИБС [43].

В литературе имеются данные, свидетельствующие о степени влияния ГКС-терапии на течение ССЗ в зависимости от дозы и способа введения лекарственных препаратов. Так, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) наблюдался у лиц, ежедневно принимающих пероральные ГКС более 1 года. Использование же ингаляционных ГКС (ИГКС) ассоциируется со снижением риска инфаркта миокарда, общей и сердечно-сосудистой смертности при БА [43]. Также необходимо указать на то, что ГКС (включая и ИГКС) приводят к увеличению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, а следовательно, прогрессированию атеросклероза [28].

β_2 -Агонисты, являясь бронхолитиками первого ряда, широко используются в терапии БА. Однако неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты (включая аритмогенное действие за счет увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), удлинение интервала QT, метаболические эффекты, включая гипокалиемию, гипомagneмию и усиление гликогенолиза, соответственно, повышение уровня глюкозы в плазме) даже обычных доз β_2 -агонистов (особенно фенотерола) могут усилить ишемию миокарда [28, 43].

S.Onufrak и соавт. [33] описывали случаи связи между первым использованием β_2 -агонистов и развитием инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии у лиц с коморбидными БА и ИБС. Данные австралийских ученых лишь подтвердили уже имеющиеся сведения, выявив, что у лиц, принимающих короткодействующие β_2 -агонисты по потребности (но не реже 1 раза в день), существенно повышался риск ССО (2,66). Однако эти же ученые отметили, что кардиотоксические эффекты β_2 -агонистов могут быть ослаблены одновременным использованием ИГКС у пациентов с БА [43]. Также в литературе имеются данные, свидетельствующие о потенциальных неблагоприятных последствиях использования β_2 -агонистов длительного действия. Опубликованные результаты исследования SMART говорят о 4-кратном повышении летальности у пациентов с коморбидными БА и ИБС, принимавших β_2 -агонисты длительного действия в течение 7 мес, по сравнению с группой плацебо. При этом использование ИГКС в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия способно компенсировать потенциально опасные негативные эффекты последних (риск ССО – 0,56) [44].

Метилксантины (теофиллин), также обладающие аритмогенным эффектом, не рекомендованы к назначению больным коморбидными БА и ИБС. Их отсутствие в составе комплексной терапии не оказывает какого-либо отрицательного воздействия, так как они не являются препаратами выбора для лечения БА [28].

Следует помнить, что антигистаминные препараты I поколения (мебгидролин, хлоропирамин) и реже II поколения (терфенадин, астемизол), используемые для купирования явлений атопии, увеличивают интервал QT, что ограничивает их применение и требует соответствующего контроля в случае назначения. С целью противоаллергиче-

ческой терапии следует выбирать антигистаминные препараты, не обладающие подобным эффектом, или отдать предпочтение кромогликатам (недокромил, кромолин-натрий), антилейкотриеновым препаратам (зафирлукаст, монтелукаст) [28, 45].

Омализумаб (препарат, представляющий собой антитела к иммуноглобулину E) повышает риск ИБС, аритмий, ХСН, цереброваскулярных заболеваний, тромбозов [28].

В свою очередь, терапия ИБС требует назначения β -АБ, противопоказанных при БА. Альтернативой являются блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) или блокаторы If-каналов синусового узла (ивабрадин) [46–48].

Препараты ацетилсалициловой кислоты способны вызывать развитие бронхиальной обструкции у больных аспиринной БА. Замена ацетилсалициловой кислоты на другие дезагреганты (например, клопидогрел) не снижает эффективности лечения ИБС [28].

Коррекция факторов риска ИБС у больных БА увеличивает выживаемость после обострений легочного заболевания. Представляет интерес тот факт, что назначение статинов пациентам с сочетанием БА и ИБС приводило к уменьшению воспаления дыхательных путей и снижало частоту обращения за неотложной врачебной помощью [49, 50].

Бронхиальная астма и нарушения сердечного ритма

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ, БА) различные нарушения сердечного ритма являются довольно частыми коморбидными состояниями и обнаруживаются в 40–90% случаев [51]. Если же говорить о сочетании «чистой» БА с нарушениями ритма, то цифры получаются скромнее. Так, ретроспективное исследование медицинской документации стационарных и амбулаторных пациентов с БА, наблюдавшихся в течение 5 лет, показало, что нарушения ритма встречались у 28% из них [10].

У больных БА могут наблюдаться практически все виды нарушений сердечного ритма, в том числе и фатальные, но наиболее часто выявляется синусовая тахикардия (до 98%). Более сложные нарушения сердечного ритма регистрируются преимущественно при тяжелом течении БА, из них наиболее частыми являются наджелудочковые аритмии – предсердная экстрасистолия, предсердная моно- и многофокусная тахикардия, мерцательная аритмия, реже – желудочковая экстрасистолия. Также отмечено, что при сочетании БА с кардиальной патологией возрастает частота транзиторных нарушений внутрижелудочковой проводимости [51, 52].

Имеющиеся в медицинской литературе данные свидетельствуют, что дисциplinирование БА сочетается с увеличением ЧСС, а также ростом частоты выявления наджелудочковых и желудочковых экстрасистол. Так, в исследовании С.С.Пластиной [53] показано, что частая наджелудочковая экстрасистолия регистрировалась у 11,4% больных БА средней степени тяжести и 19,6% больных БА тяжелого течения, а частая желудочковая экстрасистолия – у 3,2 и 15,6% пациентов соответственно. Отмечено также, что частота возникновения аритмий предсердного и желудочкового происхождения у больных БА увеличивается во время обострения основного заболевания, что существенно отягощает его течение и затрудняет лечение [53].

Современные представления о роли ЧСС в определении прогноза для пациента, основанные на данных крупных эпидемиологических исследований [51, 54, 55], признают увеличение ЧСС в качестве независимого фактора риска неблагоприятных аритмий и внезапной смерти, предиктора сердечно-сосудистой и общей смертности в популяции.

Таким образом, неблагоприятное влияние нарушений сердечного ритма на течение БА и наоборот приводит к снижению качества жизни пациентов, ухудшению прогноза основного заболевания и увеличению риска внезапной смерти.

К числу наиболее важных причин, приводящих к развитию аритмий при БА, относят нарушение легочной вентиляции с гипоксемией, нарушениями кислотно-щелочного и электролитного балансов и легочную гипертензию. С нарастанием тяжести течения заболевания возрастает роль структурно-функциональных изменений миокарда правых отделов сердца – легочное сердце. Большое значение имеют развивающаяся вегетативная дисфункция, а также ятрогенные влияния и сопутствующая ИБС [11].

Гипоксемия, вызывая гипоксию миокарда, ведет к его электрической нестабильности и развитию аритмий. Тяжелое течение БА и формирование хронической гипоксии, которые приводят в конечном счете к нарушению вязкости крови за счет вторичного эритроцитоза и гиперагрегации форменных элементов, способствуя нарушению микроциркуляции, лишь усугубляют гипоксию миокарда и «закольцовывают» процесс [57, 58].

Кроме того, системные эффекты – спутники гипоксемии – только усугубляют ее аритмогенный эффект. Один из них – активация САС с повышением концентрации норадреналина в плазме крови. Способность катехоламинов повышать автоматизм клеток проводящей системы сердца известна, известно также, что это может привести к появлению эктопических водителей ритма. Аритмогенный эффект гиперкатехоламинемии связан с гипокали- и гипомagneмией. Необходимо упомянуть и о том, что на фоне гипоксии миокарда аритмогенные эффекты катехоламинов резко возрастают [59, 60].

Нейровегетативный дисбаланс, развивающийся на фоне обострения заболевания, может играть весомую роль в развитии аритмий, особенно наджелудочковых. Повышенная активность САС, особенно в сочетании с падением парасимпатической активности (наблюдаемой, как правило, при тяжелом течении БА), приводит к появлению жизнеопасных аритмий и серьезно увеличивает летальность [61].

Немаловажную роль в развитии нарушений сердечного ритма у больных с обструктивной патологией легких отводят легочной гипертензии. Выраженная легочная гипертензия приводит к гемодинамической перегрузке правых отделов сердца, развивается гипертрофия миокарда правого желудочка с фиброзными его изменениями и последующей дилатацией. Гипоксемия и токсическое действие продуктов воспаления способствуют развитию дистрофических изменений в сердечной мышце, также создавая предпосылки для развития разнообразных нарушений сердечного ритма. Результатом становится морфологическая неоднородность и как следствие – электрофизиологическая нестабильность миокарда.

Нарушение функции правого желудочка обычно ассоциировано с функциональными нарушениями левого желудочка, как результат – ишемия миокарда с электрической нестабильностью его участков [62].

И, конечно, важную роль в развитии нарушений сердечного ритма у больных БА играют ятрогенные факторы, в первую очередь прием метилксантинов и β -адреномиметиков [11].

Известные диагностические трудности может представлять дифференциация принадлежности кашля, который, как известно, является одним из важнейших симптомов БА, а также может иметь и «сердечное» происхождение, оставаясь проявлением аритмий [28].

Учитывая широкое распространение нарушений ритма у больных БА, а также неблагоприятное прогностическое

значение и отрицательное влияние на течение основного заболевания, актуальным считается как можно более раннее их выявление. С этой целью пациентам с БА рекомендовано проведение суточного ЭКГ-мониторирования с оценкой длительности и дисперсии интервала QT, эхокардиографии [31, 63].

В лечении БА необходимо учитывать выраженный аритмогенный эффект β_2 -агонистов, холинолитиков и метилксантинов (теофиллина), о чем мы уже упоминали. Особую осторожность необходимо соблюдать при наличии других факторов риска аритмий: ИБС, дисфункции левого желудочка, легочного сердца, гипертонического сердца и др. [28, 31, 43].

При назначении препаратов из этих групп следует строго следить за техникой их использования (ингаляционные формы препаратов) и кратностью приема, строго избегая передозировок, так как от этого зависит выраженность аритмогенного эффекта лекарственных средств. Так, в ряде исследований была выявлена достоверная связь между частотой использования ингаляционных симпатомиметиков и нарушениями сердечного ритма. У лиц, принимающих β_2 -агонисты бесконтрольно (но чаще 1 раза в сутки), частота суправентрикулярных и желудочковых аритмий была выше по сравнению с больными, использующими данный препарат по потребности или в среднетерапевтических дозах [43].

Также необходимо помнить об аритмогенном действии некоторых антигистаминных препаратов. Препаратами выбора является использование высокоселективных блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов (цетиризин, фексофенадин) [28].

С другой стороны, аритмии, возникающие при БА, требуют соответствующего терапевтического воздействия. И здесь не обходится без проблем, так как применение большинства противоаритмических препаратов затруднено или вовсе противопоказано (1A, 1B, 1C, 2 и 3-й класс антиаритмических препаратов) из-за усиления бронхиальной обструкции, удлинения интервала QT, угнетающего действия на дыхательный центр, фиброзирующего действия на легочную ткань и др. [28].

В этих условиях больные БА нуждаются в дифференцированном подходе к терапии нарушений сердечного ритма. В качестве антиаритмических средств препаратами выбора являются блокаторы кальциевых каналов, в первую очередь из группы фенилалкиламинов (верапамил) и бензотиазепинов (дилтиазем) [66]. При синусовой тахикардии эффективным и безопасным считается блокатор I_f -каналов синусового узла (ивабрадин) [46, 47].

В литературе описаны результаты исследований, свидетельствующих о безопасности применения суперселективного β -АБ небиволола у больных БА и частой экстрасистолью [28, 64].

Бронхиальная астма и хроническая сердечная недостаточность

Известно, что длительная и выраженная бронхиальная обструкция способствует формированию легочной гипертензии, легочного сердца с дисфункцией правого желудочка и развитием ХСН [11]. Конечно, наиболее часто к развитию ХСН приводит ХОБЛ, именно это сочетание описано и изучено наиболее подробно. Данные же о сочетании БА и ХСН весьма малочисленны. Так, по сообщениям отечественных и зарубежных авторов, ХСН различной этиологии имеет место у 1/5 больных БА [8, 10, 31].

Длительное воспаление дыхательных путей при БА способствует ремоделированию бронхов, прогрессированию бронхообструкции и развитию легочной гипертензии. Так, имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что легочная гипертензия наблюдается у 81,8% больных БА [65]. Именно она считается одним из «звеньев-пере-

сечений» механизмов развития БА и ХСН. Известно, что при БА легочная гипертензия развивается вследствие генерализованного спазма легочных прекапилляров в ответ на снижение парциального давления кислорода в альвеолярном пространстве, носит прекапиллярный характер. При ССЗ с развитием левожелудочковой недостаточности развивается посткапиллярная легочная гипертензия, связанная с нарушением оттока крови из малого круга кровообращения. Однако вне зависимости от механизма развития легочная гипертензия, повышая нагрузку на правый желудочек, приводит к нарушению его функционального состояния (нарушая скорость и объем его диастолического наполнения), следовательно, способствует нарушению функции левого желудочка, вторично снижая его наполнение с развитием диастолической дисфункции последнего [11, 66].

В настоящее время при изучении единых механизмов сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний особое внимание уделяется эндотелиальной дисфункции и роли NO. В настоящее время NO является достоверным маркером активности воспаления при БА. Известно, что при обострении БА способность сосудов к эндотелийзависимой вазодилатации нарушается, восстанавливаясь в период ремиссии. С усугублением течения БА нарушения NO прогрессируют, что отражается на состоянии легочного кровотока [20]. Однако в период обострения БА отмечается снижение способности сосудов не только к эндотелийзависимой, но и к эндотелийнезависимой вазодилатации, возможно, из-за снижения восприимчивости гладкомышечных клеток сосудов к вазодилатирующим стимулам из-за гипоксии [11].

Известно, что уровень легочной гипертензии коррелирует с тяжестью течения БА и повышает риск летального исхода на 87,1% при увеличении среднего давления в легочной артерии выше 50 мм рт. ст. [67]. К тому же легочная гипертензия у больных БА приводит к увеличению числа тяжелых форм заболевания на 54,3%, а тяжелых обострений заболевания – в 3,4 раза. Легочная гипертензия в первые 10 лет способствует формированию дыхательной недостаточности (2-й степени и выше) у 88,9% пациентов с БА [67]. ССО (инфаркты миокарда, инсульты, тромбоэмболии) у пациентов с БА и легочной гипертензией возникают в 2 раза чаще, а ИБС развивается раньше в среднем на 10 лет [31, 67].

Симптомы ХСН, такие как одышка, кашель, повышенная утомляемость, тахикардия, характерны также и для бронхиальной обструкции, что может вызвать затруднения в процессе дифференциальной диагностики. Также известные трудности возникают в процессе дифференциации бронхиальной и сердечной астмы. В таких случаях традиционные методы исследования (ЭКГ, эхокардиография, рентгенография) не всегда приходя к помощи из-за трудностей выполнения или интерпретации [28, 48]. Именно здесь определение сердечных биомаркеров в крови (мозгового натрийуретического пептида и тропонина) может оказать реальную помощь. Так, наличие одышки при отсутствии повышения мозгового натрийуретического пептида есть свидетельство ее несердечного происхождения [11, 48]. В условиях повышенной воздушности легких и малого акустического окна при тяжелом обострении астмы визуализация структур сердца весьма затруднительна, в связи с чем возможно использование эхокардиографии с контрастированием [28]. Также известно, что больным с сочетанием БА и ХСН после перенесенного инфаркта миокарда в течение 6 мес не рекомендуют проводить фибробронхоскопию из-за высокого риска повторной ишемии [28].

Сочетание БА и ХСН создает свои трудности и в терапии этих состояний. Так, применение β_2 -агонистов (как короткодействующих, так и пролонгированного действия)

сопровождается повышением частоты госпитализаций по поводу ХСН на 49%, а также ростом общей смертности на 26% и сердечно-сосудистой – на 21% независимо от наличия систолической дисфункции левого желудочка [68].

Применение системных ГКС усугубляло течение ХСН вследствие задержки натрия и воды [28].

ИАПФ, являющиеся одной из важнейших медикаментозных групп при лечении сердечной недостаточности, в 5–10% случаев вызывают сухой кашель, не связанный с бронхоспазмом, но способный спровоцировать приступ удушья. В этой связи БРА становятся альтернативой ИАПФ. β-АБ, традиционно используемые для лечения ХСН наравне с ИАПФ, противопоказаны при БА, могут быть заменены на блокаторы If-каналов синусового узла (ивабрадин) [69].

Заключение

Сочетание БА и ССЗ, являясь одним из наиболее распространенных в структуре коморбидности обструктивных заболеваний [7, 48], остается одним из наименее изученных. Но даже то относительно небольшое количество исследований, посвященных изучению данной коморбидности, выявило у больных БА наличие высокого риска развития ССЗ, а также высокого риска сердечно-сосудистой смерти. Наблюдение за взаимным влиянием и взаимоотношением коморбидных патологий показало, что более тяжелое течение БА сочеталось с большей распространенностью ССЗ, в свою очередь, наличие сопутствующих ССЗ способствовало дестабилизации БА, снижению эффективности противоастматической терапии и в конечном счете прогрессированию основного заболевания. Подобное сочетание также создает определенные диагностические трудности из-за нивелирования или извращения клинических проявлений коморбидных заболеваний, а также серьезные трудности в терапии всех сочетанных заболеваний. Учитывая изложенное, становится понятной необходимость дальнейшего всестороннего изучения проблемы коморбидности БА и ССЗ, результатом которой должна стать разработка специальных диагностических алгоритмов, а также специальных схем лечения.

Литература/References

1. Прасолов В.И., Токарев В.В. Продолжительность жизни как критерий социальной политики. Труд и социальные отношения 2017; 2: 86–103. / Prasolov V.I., Tokarev V.V. Prodolzhitel'nost' zhizni kak kriterij social'noj politiki. Trud i social'nye otnosheniya 2017; 2: 86–103. [in Russian]
2. Мельникова Т.А. Показатели эффективности мер демографической политики Российской Федерации. Гос. служба. 2015; 1 (93): 84–7. / Melnikova T.A. Pokazateli effektivnosti mer demograficheskoy politiki Rossijskoj Federacii. Gos. sluzhba. 2015; 1 (93): 84–7. [in Russian]
3. Fortin M, Bravo G, Hudon C et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. Ann Fam Med 2005; 3: 8–223.
4. Fortin M, Lapointe L, Hudon C et al. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. Health Qual Life Outcomes 2004; 2 (20): 51.
5. Guiding Principles for the Care of Older Adults with Multimorbidity: An Approach for Clinicians. J Am Geriatrics Soc 2012; 60: 1–25.
6. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. Сибирский мед. журн. 2014; 1 (29): 7–12. / Shirinskij V.S., Shirinskij I.V. Komorbidnye zabolevaniya – aktual'naya problema klinicheskoy meditsiny. Sibirskij med. zhurn. 2014; 1 (29): 7–12. [in Russian]
7. Верткин А.Л., Скотников А.С., Губжикова О.М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинко-фармакологические ниши рофлумиласта. Лечащий врач. 2013; 9: 20–4. / Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Gubzhikova O.M. Komorbidnost' pri hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih: rol' hronicheskogo sistemnogo vospaleniya i kliniko-farmakologicheskie nishi roflumilasta. Lechashchij vrach. 2013; 9: 20–4. [in Russian]
8. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study. Respir Med 2012; 106: 249–56.
9. Задонченко В.С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Рус. мед. журн. 2003; 9 (11): 35–9. / Zadionchenko V.S. Kliniko-funkcional'nye osobennosti arterial'noj gipertonii u bol'nyh hronicheskimi obstruktivnymi boleznyami legkih. Rus. med. zhurn. 2003; 9 (11): 35–9. [in Russian]
10. Урясьев О.М. Бронхиальная астма и коморбидная кардиальная патология: частота и клинко-функциональные особенности. Земский врач. 2012; 3 (20): 22–7. / Uryas'ev O.M. Bronhial'naya astma i komorbidnaya kardial'naya patologiya: chastota i kliniko-funkcional'nye osobennosti. Zemskij vrach. 2012; 3 (20): 22–7. [in Russian]
11. Урясьев О.М. Бронхиальная астма и заболевания сердечно-сосудистой системы. Земский врач. 2015; 4: 5–14. / Uryas'ev O.M. Bronhial'naya astma i zabolevaniya serdechno-sosudistoy sistemy. Zemskij vrach. 2015; 4: 5–14. [in Russian]
12. Кушелевский Б.Г., Ренева Т.Г. Сочетание бронхиальной астмы и гипертонической болезни как пример конкурирующих заболеваний. Терапевт. архив. 1961; 6 (36): 62–7. / Kuselevskij B.G., Reneva T.G. Sochetanie bronhial'noj astmy i gipertonicheskoy bolezni kak primer konkuriruyushchih zabolevanij. Terapevt. arhiv. 1961; 6 (36): 62–7. [in Russian]
13. Мухарлямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Кардиология. 1974; 12 (34): 55–61. / Muharlyamov N.M., Sattbekov Zh.S., Suchkov V.V. Sistemnaya arterial'naya gipertenziya u bol'nyh hronicheskimi nespecificheskimi zabolevaniyami legkih. Kardiologiya. 1974; 12 (34): 55–61. [in Russian]
14. Каримов Д.С., Алимов А.Т. К вопросу системной артериальной гипертензии при бронхиальной астме. Сб. науч. тр. Ташкент, 1982; с. 39–42. / Karimov D.S., Alimov A.T. K voprosu sistemnoj arterial'noj gipertenzii pri bronhial'noj astme. Sb. nauch. tr. Tashkent, 1982; s. 39–42. [in Russian]
15. Бобров В.А. Состояние миокарда, гуморальные субстанции у больных с бронхиальной астмой и артериальной гипертензией. Клин. медицина. 1989; 11: 31–5. / Bobrov V.A. Sostoyanie miokarda, gumoral'nye substancii u bol'nyh s bronhial'noj astмой i arterial'noj gipertenziej. Klin. medicina. 1989; 11: 31–5. [in Russian]
16. Dart RA, Gollub S, Lazar J. Treatment of Systemic Hypertension in Patients With Pulmonary Disease. Chest 2003; 123: 222–43.
17. Жданов В.Ф., Амосов В.И., Синицына Т.М. и др. Особенности легочной микроциркуляции и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией. Терапевт. архив. 199; 10 (63): 144–6. / Zhdanov V.F., Amosov V.I., Sinicyna T.M. i dr. Osobennosti legochnoy mikrocirkulyacii i funkcii vneshnego dyhaniya u bol'nyh bronhial'noj astмой s sistemnoj arterial'noj gipertenziej. Terapevtich. arhiv. 199; 10 (63): 144–6. [in Russian]
18. Ушаков В.Ф. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления у больных бронхиальной астмой с пульмогенной артериальной гипертензией. Мед. наука и образование Урала. 2010; 4 (11): 87–9. / Ushakov V.F. Issledovanie svyazi markerov vospaleniya s urovnem arterial'nogo davleniya u bol'nyh bronhial'noj astмой s pul'mogennoj arterial'noj gipertenziej. Med. nauka i obrazovanie Urala. 2010; 4 (11): 87–9. [in Russian]
19. Баранов В.С. Гены предрасположенности, или Болезни, которые нас выбирают. Наука в России. 2003; 1: 27–31. / Baranov V.S. Geny predraspolozhennosti, ili Bolezni, kotorye nas vybirayut. Nauka v Rossii. 2003; 1: 27–31. [in Russian]
20. Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизма синтаза оксида азота в формировании коморбидной патологии – бронхиальной астмы и гипертонической болезни. Казанский мед. журн. 2017; 2 (98): 226–32. / Uryas'ev O.M., Shahanov A.V. Rol' polimorfizma sintaza oksida azota v formirovanii komorbidnoj patologii – bronhial'noj astmy i gipertonicheskoy bolezni. Kazanskij med. zhurn. 2017; 2 (98): 226–32. [in Russian]
21. Ушаков В.Ф., Кушникова И.П., Рыбалка О.О. Клиническое течение бронхиальной астмы с сопутствующей артериальной гипертензией. Вестник СурГУ. Медицина. 2013; 1 (15): 37–41. / Ushakov V.F., Kushnikova I.P., Rybalka O.O. Klinicheskoe techenie bronhial'noj astmy s soputstvuyushchej arterial'noj gipertenziej. Vestnik SurGU. Medicina. 2013; 1 (15): 37–41. [in Russian]
22. Гармазина М.В., Будневский А.В. Бронхиальная астма и гипертоническая болезнь: особенности клинко-психологического статуса и реабилитации пациентов с сочетанной патологией. Научно-мед. вестн. центрального Черноземья. 2008; 32: 63–9. / Garmazina M.V., Budnevskij A.V. Bronhial'naya astma i gipertonicheskaya bolezni: osobennosti kliniko-psihologicheskogo statusa i rehabilitacii pacientov s sochetannoй patologiej. Nauchno-med. vestn. central'nogo Chernozem'ya. 2008; 32: 63–9. [in Russian]
23. Marshall RP, Gohlke P, Chambers RC. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004; 286: 156–64.
24. Боровков Н.Н., Добротина И.С., Бердникова Л.В. Особенности артериального давления по данным суточного мониторирования у больных артериальной гипертензией на фоне обострения бронхиальной астмы. Мед. альманах. 2012; 1: 152–83. / Borovkov N.N., Dobrotina I.S., Berdnikova L.V. Osobennosti arterial'nogo davleniya po danym sutochnogo monitorirovaniya u bol'nyh arterial'noj gipertenziej na fone obostreniya bronhial'noj astmy. Med. al'manah. 2012; 1: 152–83. [in Russian]

25. Доля Е.М. Вопросы патогенеза и лечения артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой. Крымский терапевт. журн. 2014; 1: 45–50. / Dolya E.M. Voprosy patogeneza i lecheniya arterial'noj gipertenzii u bol'nyh bronhial'noj astmoj. Krymskij terapevtich. zhurn. 2014; 1: 45–50. [in Russian]
26. Кароли Н.А., Рощина А.А., Ребров А.П. Роль пролонгированного антагониста кальция (амлодипина maleat) в лечении артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой. Клиницист. 2011; 5 (1): 54–9. / Karoli N.A., Roshchina A.A., Rebrov A.P. Rol' prolongirovannogo antagonista kal'ciya (amlodipina maleat) v lechenii arterial'noj gipertenzii u bol'nyh bronhial'noj astmoj. Klinicist. 2011; 5 (1): 54–9. [in Russian]
27. Кочкина М.С., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение. Кардиология. 2005; 1: 63–71. / Kochkina M.S., Zateishchikov D.A., Sidorenko B.A. Izmerenie zhestkosti arterij i ee klinicheskoe znachenie. Kardiologiya. 2005; 1: 63–71. [in Russian]
28. Белялов Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 544. / Belyalov F.I. Lechenie boleznej v usloviyah komorbidnosti. M.: GEOTAR-Media, 2016; s. 544. [in Russian]
29. Саковец Т.Г., Богданов Э.И. Гипокалиемические миоплегии. Казанский мед. журн. 2013; 6 (94): 933–8. / Sakovets T.G., Bogdanov E.I. Gipokaliemicheskie miopleгии. Kazanskij med. zhurn. 2013; 6 (94): 933–8. [in Russian]
30. Kim J, Purushottam B, Chae YK et al. Relation Between Common Allergic Symptoms and Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants. Am J Cardiol 2010; 7 (106): 984–7.
31. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK et al. Adult Asthma and Risk of Coronary Heart Disease, Cerebrovascular Disease, and Heart Failure: A Prospective Study of 2 Matched Cohorts. Am J Epidemiol 2012; 11 (176): 1014–24.
32. Lee HM, Truong ST, Wong ND. Association of adult-onset asthma with specific cardiovascular conditions. Respir Med 2012; 106: 948–53.
33. Onufrak SJ, Abramson JL, Austin HD et al. Relation of Adult-Onset Asthma to Coronary Heart Disease and Stroke. Am J Cardiol 2008; 101: 1247–52.
34. Appleton SL, Ruffin RE, Wilson DH et al. Asthma is associated with cardiovascular disease in a representative population sample. Obesity Res Clin Practice 2008; 2: 91–9.
35. Miranda C, Busacker A, Balzar S et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 8–101.
36. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 8–11.
37. Hsu JY, King SL, Kuo BI et al. Age of onset and the characteristics of asthma. Respiriology 2004; 9: 72–369.
38. Vrieze A, Postma DS, Kerstjens HA. Perimenstrual asthma: a syndrome without known cause or cure. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 271–82.
39. Petri M. Long-term outcomes in lupus. Am J Manag Care 2001; 7: 480–5.
40. Miller AP, Feng W, Xing D et al. Estrogen modulates inflammatory mediator expression and neutrophil chemotaxis in injured arteries. Circulation 2004; 110: 1664–9.
41. Schanen JG, Iribarren C, Shahar E et al. Asthma and incident cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Thorax 2005; 60: 633–8.
42. Поздняков Ю.М. и др. Коронарный больной и коморбидные состояния. Практическое руководство. М., 2012; с. 180. / Pozdnyakov Yu.M. i dr. Koronarnyj bol'noj i komorbidnye sostoyaniya. Prakticheskoe rukovodstvo. M., 2012; s. 180. [in Russian]
43. Appleton SL, Ruffin RE, Wilson DH. Cardiovascular disease risk associated with asthma and respiratory morbidity might be mediated by short-acting β_2 -agonists. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 30–124.
44. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial. A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest 2006; 15 (129): 15–26.
45. Rosero SZ, Zareba W, Moss AJ et al. Asthma and the risk of cardiac events in the long QT syndrome. Am J Cardiol 1999; 12 (84): 1406–11.
46. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J 2009; 30: 2337–45.
47. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 1091–9.
48. Демко И.В., Гордеева Н.В., Петрова М.М., Артюхов И.П. Клиника и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с патологией сердечно-сосудистой системы. Бюллетень сибирской медицины. 2007; 2: 90–7. / Demko I.V., Gordeeva N.V., Petrova M.M., Artyukhov I.P. Klinika i lechenie bronhial'noj astmy, sochetayushchejsya s patologiej serdechno-sosudistoj sistemy. Byulleten' sibirskoj mediciny. 2007; 2: 90–7. [in Russian]
49. Tse SM, Li L, Butler MG et al. Statin Exposure Is Associated with Decreased Asthma-related Emergency Department Visits and Oral Corticosteroid Use. Am J Respir Crit Care Med 201; 9 (188): 1076–82.
50. Yuan C, Zhou L, Cheng J et al. Statin as potential therapeutic drug for asthma? Respir Res 2012; 13: 108.
51. Warner MJ, Rutten FH, Kors JA et al. Cardiac arrhythmias in adult patients with asthma. J Asthma 2012; 9 (49): 942–6.
52. Garrard CS, Seidler A, McKibben A et al. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma. Clin Autonome Res 1992; 2 (2): 105–11.
53. Пластинина С.С. Нарушения ритма сердца у больных бронхиальной астмой, пути профилактики и способы их коррекции. Дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2009. / Plastinina S.C. Narusheniya ritma serdca u bol'nyh bronhial'noj astmoj, puti profilaktiki i sposoby ih korrekci. Dis. ... kand. med. nauk. N. Novgorod, 2009. [in Russian]
54. Bikkina M, Larson MG, Levy D. Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1992; 12 (117): 6–990.
55. Saccareccia F. Heart rate as predictor of mortality: the MATISS project. Am J Public Health 2001; 91: 1258–63.
56. Warner MJ, Rutten FH, de Boer A. Resting heart rate is a risk factor for mortality in chronic obstructive pulmonary disease, but not for exacerbations or pneumonia. PLoS One 2014; 8 (9): 105–52.
57. Palatini P, Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological consideration. J Hum Hypertens 1997; 11 (1): 19–27.
58. Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A et al. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. J Hypertens 1997; 15: 1423–30.
59. Osuorji I, Williams C, Hessney J et al. Acute stress cardiomyopathy following treatment of status asthmaticus. South Med J 2009; 3 (102): 301–3.
60. Helfant RH. Hypokalemia and arrhythmias. Am J Med 1986; 4 (80): 13–22.
61. Марченко В.Н., Трофимов В.И., Александрин В.А. и др. Нейровегетативная регуляция кардиореспираторной функциональной системы у больных бронхиальной астмой. Вестн. совр. клин. мед. 2010; 3: 26–9. / Marchenko V.N., Trofimov V.I., Aleksandrin V.A. i dr. Nejrovegetativnaya reguljaciya kardiorespiratornoj funkcional'noj sistemy u bol'nyh bronhial'noj astmoj. Vestn. sovr. klin. med. 2010; 3: 26–9. [in Russian]
62. Bouvy ML, Heerdink ER, de Bruin ML et al. Use of sympathomimetic drugs leads to increased risk of hospitalization for arrhythmias in patients with congestive heart failure. Arch Intern Med 2000; 16 (160): 2477–80.
63. Rosero SZ, Zareba W, Moss AJ et al. Asthma and the risk of cardiac events in the long QT syndrome. Am J Cardiol 1999; 12 (84): 1406–11.
64. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiorespective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. Ann Intern Med 2002; 137: 715–25.
65. Rich J, Thenappan T, Murphy D, O'Callaghan DS. From endothelial progenitor cells to vascular remodelling and more: 6 months in pulmonary hypertension. Int J Clin Pract 2007; 61 (158): 26–36.
66. Демко И.В., Собко Е.А., Кропшина А.Ю. и др. Особенности ремоделирования правых и левых отделов сердца у больных бронхиальной астмой. Сибирское мед. обозрение. 2016; 3 (99): 48–55. / Demko I.V., Sobko E.A., Kroposhina A.Yu. i dr. Osobennosti remodelirovaniya pravyh i levых otделov serdca u bol'nyh bronhial'noj astmoj. Sibirskoe med. obozrenie. 2016; 3 (99): 48–55. [in Russian]
67. Глагошвили Я.К. Клинико-патогенетические особенности формирования легочной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений у больных с бронхиальной астмой. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009; с. 126. / Glaglovshvili Ya.K. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti formirovaniya legochnoj gipertenzii i serdechno-sosudistyh oslozhenenij u bol'nyh s bronhial'noj astmoj. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2009; s. 126. [in Russian]
68. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362: 772–6.
69. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129–200.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Голобородова Ирина Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: giv5555@ramler.ru

Воеводина Надежда Юрьевна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ «ГКБ им. Е.О.Мухина». E-mail: gkb-mukhina@zdrav.mos.ru

Фомина Вера Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Сергеев Андрей Анатольевич – зав. пульмонологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. Е.О.Мухина». E-mail: gkb-mukhina@zdrav.mos.ru

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.18-22

Противовоспалительная терапия при атеросклерозе – новое перспективное направление?

A.A.Кириченко✉

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

✉andrey.apollonovich@yandex.ru

Повышенное содержание в крови маркеров воспаления является независимым прогностическим признаком коронарных событий у лиц со стабильным или бессимптомным течением ишемической болезни сердца. Активация локального воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке приводит к деструкции фиброзной капсулы и риску ее разрыва с формированием артериального тромбоза. Индукторами воспалительных реакций могут выступать вирусы и бактерии. Синергичное действие нескольких патогенов увеличивает риск развития воспалительного процесса в сосудистой стенке, что отражено в концепции «бремени инфекций». Высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений характеризуются иммуновоспалительные ревматические заболевания. Хроническое воспаление как ключевой элемент патогенеза атеросклероза может быть обусловлено не только инфекционными и иммунными, но и метаболическими факторами. Индуцированная кристаллами холестерина активация инфламасом в макрофагах является важным связующим звеном между метаболизмом холестерина и воспалением в атеросклеротических бляшках. Подтверждением важной патогенетической роли воспаления считается снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне противовоспалительной терапии, в том числе данные закончившегося в 2017 г. исследования CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study): вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений человеческими моноклональными антителами к интерлейкину-1 β (канакинумаб) пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, у которых наблюдалось увеличение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (более 2 мг/л), привела к достоверному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений независимо от пола, курения, уровня липидов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, воспаление, атеросклероз, атеротромбоз.

Для цитирования: Кириченко А.А. Противовоспалительная терапия при атеросклерозе – новое перспективное направление? Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 18–22. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.18-22

Review

Anti-inflammatory therapy in atherosclerosis – is it a new promising trend?

A.A.Kirichenko✉

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

✉andrey.apollonovich@yandex.ru

Abstract

Elevated level of inflammatory markers in blood is an independent prognostic factor for cardiovascular events in patients with stable or asymptomatic IHD. Local inflammation activation in atheromatous plaque results in fibrous capsule destruction and risk of its rupture with arterial thrombosis formation. Viruses and bacteriophages can be inductors for inflammatory response. Synergistic action of several pathogens increases risk of inflammatory process development in vessel wall that is reflected in “infection burden” conception. Immunoinflammatory rheumatic disorders are characterized by high risk of cardiovascular events development. Chronic inflammation as a core aspect of atherosclerosis pathogenesis can be explained not only by infectious and immune, but also by metabolic factors. Macrophage inflammasomes activation induced with cholesterol crystals is an important link between cholesterol metabolism and atheromatous plaque inflammation. Reduction of cardiovascular events risk on the background of anti-inflammatory therapy confirms the important pathogenic role of inflammation. It is also supported by CANTOS trial results acquired in 2017: secondary cardiovascular events prophylaxis with human monoclonal antibodies to interleukin 1 β (canakinumab) in patients with stable IHD in whom an increase of hsCRP (more than 2 mg/l) was found resulted in significant cardiovascular risk reduction irrespective of sex, smoking and serum lipid level.

Key words: IHD, inflammation, atherosclerosis, atherothrombosis.

For citation: Kirichenko A.A. Anti-inflammatory therapy in atherosclerosis – is it a new promising trend? Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 18–22. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.18-22

Атеросклероз – патологический процесс, приводящий к изменению стенки артерий в результате накопления липидов, образования фиброзной ткани и формирования бляшки, сужающей просвет сосуда, что ведет к органным и/или общим расстройствам кровообращения. В зависимости от локализации атеросклеротического процесса в сосудистой системе формируются определенные клинические синдромы, некоторые из них рассматривают как нозологические формы (например, ишемическая болезнь сердца – ИБС). В настоящее время нет единой теории патогенеза, которая объединяла бы все механизмы развития атеросклероза. Многочисленные теории патогенеза атеросклероза укладываются в рамки двух основных положений:

- 1) первичным при атеросклерозе является нарушение липидного обмена, а повреждение артериальной стенки – вторичным;
- 2) основным звеном патогенеза атеросклероза считается повреждение клеточных, соединительнотканых и других структур артериальной стенки различной этиологии. Еще 160 лет назад разгорелась дискуссия между школами Карла Рокитанского и Рудольфа Вирхова о патогенезе атеросклероза.

К.Рокитанский являлся сторонником теории гуморальной патологии, заложенной Гиппократом: заболевание – следствие природных факторов, нарушения питания, привычек и характера жизни человека, ведущих к нарушению состава жидкостей (соков) организма. Замечательны



Барон Карл фон Рокитанский – профессор патологической анатомии в Венском университете, ректор Венского университета, президент Австрийской академии наук.



Рудольф Людвиг Карл Вирхов – профессор патологической анатомии, общей патологии и терапии, директор Берлинского института патологии.

ми догадками венского патолога были идеи о плазменном, а не сосудистом происхождении «наслоений», которые он обнаружил (и до сих пор важнейшим звеном атерогенеза считается именно плазменная инфильтрация сосудистой стенки липопротеинами), а также мысль о связи между свертыванием крови и генезом этих образований.

Р.Вирхов, напротив, считал, что атеросклеротические изменения вызываются внутренними процессами в самой сосудистой стенке, и важную роль в их возникновении играет воспаление. Он даже дал процессу название «деформирующий узловой артериит». Его концепция была развита Ю.Конгеймом, рассматривавшим атеросклероз как медленно протекающее хроническое воспаление сосудистой стенки.

Обнаруженное Н.Н.Аничковым развитие атеросклеротического поражения аорты при скормливания кроликам холестерина позволило ему сформулировать «холестериновую теорию» возникновения атеросклероза, в основе которой лежал механизм инфильтрации холестерина в стенки артерий.

Следствием синтеза взглядов К.Рокитанского и холестериновой концепции явилось возникновение так называемой тромболипидной теории, согласно которой инфильтрация артериальной стенки липидами и образование тромбов протекают одновременно и взаимно дополняют друг друга. Повреждение эндотелия не только вызывает прилипание тромбоцитов и образование сгустка крови на поврежденных участках, но и облегчает проникивание в артериальную стенку липидов. Оба процесса способствуют ускоренному развитию атеросклеротических изменений в артериях.

Инфильтративная теория патогенеза атеросклероза послужила основанием для интенсивного развития липид-снижающих методов лечения.

Два десятилетия назад, когда результаты исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) открыли эру статинов, многие эксперты прогнозировали, что модификация факторов риска, в частности отказ от курения, лечение высокого артериального давления и нарушения липидного обмена ликвидирует атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания как главного убийцу человечества за 10–20 лет. К сожалению, прогноз оказался ошибочным. Несмотря на то что проведение профилактических мероприятий значительно сократило заболеваемость и смертность, сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти по всему миру [1].

Одной из причин, которые не позволили достигнуть ожидаемого снижения заболеваемости и смертности, считается недостаточное снижение влияния традиционных факторов риска. Другой же причиной, возможно, является важное неучтенное патогенетическое звено: 70% ишемических осложнений не могут быть предотвращены с помощью общепринятых лекарственных средств, включая статины [2], а 10% коронарных событий возникают у практически здоровых лиц при отсутствии традиционных факторов риска [3].

В начале 1990-х годов А.Maseri, B.Berk, L.Kuller и соавт. обнаружили, что среди курильщиков или у пациентов с острой или хронической ишемией повышенные уровни воспалительных биомаркеров, включая С-реактивный белок (СРБ), были показателями высокого сердечно-сосудистого риска. Поскольку концентрации СРБ и других острых фазовых реагентов увеличиваются после ишемии и непосредственно связаны с курением, исследователи не могли исключить вероятности того, что в этих популяциях увеличение СРБ являлось результатом, а не предвестником заболевания.

В 1997 г. P.Ridker, R.Tracy и M.Cushman при измерении концентрации СРБ в высокочувствительном диапазоне (вчСРБ) у 22 тыс. исходно здоровых мужчин обнаружили, что повышение его концентрации было независимым предвестником будущего инфаркта и инсульта у всех участников (включая некурящих) и что риски, связанные с воспалением, стабильны в течение длительных периодов времени. Они также обнаружили, что уменьшение сердечно-сосудистых событий, связанное с назначением ацетилсалициловой кислоты как антитромбоцитарного средства, оказалось значительно более выраженным у лиц с высоким содержанием вчСРБ [4].

В другом исследовании, включившем более 28 тыс. здоровых женщин, оценивали группу из 12 сосудистых биомаркеров, которые включали фракции липидов и апо-липопротеинов, гомоцистеина, липопротеина (а) и 4 биомаркеров воспаления (вчСРБ, растворимой межклеточной молекулы адгезии 1, интерлейкина – ИЛ-6 и сывороточно-го амилоида А) в качестве потенциальных детерминант будущих сосудистых событий среди здоровых американских женщин. Из 12 маркеров, измеренных в исследовании, вчСРБ оказался сильнейшим однофакторным предиктором риска, он был эффективным в прогнозировании развития сосудистых событий, даже при низком уровне концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), и единственным новым биомаркером, который добавлял прогностическую информацию к традиционным факторам риска [5].

Среди 1462 пациентов, зарегистрированных в исследовании Framingham, каждый квартал увеличения концентрации в плазме СРБ в начале работы был связан с повышенным риском ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки на 1,25 (95% доверительный интервал 1,00–1,54) у мужчин и на 1,29 (95% доверительный интервал 1,07–1,55) у женщин после 12 лет наблюдения [5].

В 2010 г. на основе метаанализа 54 проспективных когортных исследований вчСРБ был признан независимым маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний, по значению сопоставимым с холестерином или артериальным давлением [6].

Указания на роль воспаления в генезе атеросклероза и сердечно-сосудистых катастроф обусловили возрастание интереса к поиску причин возникновения воспаления и попыткам его модификации.

За последнюю четверть века накопилось достаточно много экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих об участии в патогенезе атеросклероза вирусов: Эпштейна–Барр, простого герпеса (ВПГ), гепатитов А, В и С, гриппа, ВИЧ, кори, энтеровирусов Коксаки В и

ЕСНО. Наибольшее количество сообщений касается цитомегаловируса (ЦМВ) [7]. Частицы ЦМВ были обнаружены в атеросклеротически измененных сосудах человека [8–11]. Результаты иммунологических исследований указывают на присутствие у больных атеросклерозом латентной инфекции ЦМВ, которая способна периодически переходить в активное состояние [7]. Предполагается, что гликопротеиды ЦМВ, расположенные на поверхности инфицированных эндотелиоцитов, вызывают активацию моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, приводя к воспалению и повреждению эндотелия [12, 13]. В последующем ЦМВ проникает в гладкомышечные клетки, вызывает их пролиферацию и миграцию в субэндотелиальное пространство интимы. Кроме того, под влиянием ЦМВ макрофаги и моноциты начинают депонировать холестерин. Таким образом, ЦМВ запускает и в дальнейшем поддерживает все этапы морфогенеза атеросклероза [14, 15].

Данные о росте числа сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с парадонтизом и после эпидемий респираторного хламидиоза в Сياتле (США, 1967) и Финляндии (1978 г.) послужили поводом к интенсивному поиску связи ИБС с бактериальной инфекцией.

Заболевания пародонта (гингивит и пародонтит) сопровождаются повышением уровня СРБ. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), в котором изучали риск развития атеросклероза сосудов в различных слоях населения, 7,3% пациентов с пародонтитом имели те или иные формы сердечно-сосудистой патологии в сравнении с 4% людей, у которых сердечно-сосудистые заболевания не сочетались с признаками пародонтита. Пародонтологическое лечение, в том числе скайлинг, выравнивание корней, использование поддесневой аппликации миноциклина или удаление безнадежно потерянного зуба, может улучшать эндотелиальную функцию сосудов и снижать уровень СРБ, что приводит к уменьшению риска развития тяжелых форм сердечно-сосудистых заболеваний. Улучшение клинического и микробиологического статуса пародонта приводит к уменьшению прогрессирования толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [16, 17].

Большое количество данных об ассоциации инфекции и атеросклероза накоплено для бактерий *Chlamydia pneumoniae*. Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие корреляции между уровнем серологических маркеров хламидийной инфекции и развитием атеросклеротического поражения сосудов [18–21]. Бактерии *C. pneumoniae* способны повреждать эндотелий кровеносных сосудов, стимулируют трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов [22], пролиферацию гладкомышечных клеток [23], образование эндотелием тканевого фактора [24] и ингибитора активатора плазминогена [25], продукцию макрофагами матричной металлопротеиназы [26]. *C. pneumoniae* может первично колонизировать клетки эндотелия и стимулировать атерогенез, участвуя во всех его этапах: повреждении эндотелия, клеточной инфильтрации сосудистой стенки и тромбогенезе. Бактерии *C. pneumoniae*, захватываемые в легких альвеолярными макрофагами, способны поступать с последними в уже сформированную атерому, провоцируя ее дестабилизацию [27].

Выявление ИБС отмечено значительно чаще у хронических носителей хламидийной инфекции (в 24,6%), чем у неинфицированных (12,4%), и эта связь была независима от традиционных факторов риска заболевания [28].

Было продемонстрировано, что у мужчин, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ) и имеющих повышенный титр антител к *C. pneumoniae*, короткий курс азитромицина (3–6 дней) снижал риск повторного инфаркта. В этой группе пациентов риск возникновения повторного ИМ приближался к уровню, наблюдавшемуся у серонегативных по отношению к *C. pneumoniae* пациентов [29].

Результаты ряда исследований показывают, что при атеросклерозе имеет место полиинфицированность. Длительная

подверженность действию одновременно нескольких патогенных микроорганизмов может оказывать кумулятивный эффект. В связи с этим в последнее время все чаще упоминается концепция «бремени инфекций» (infectious burden), или синергичного действия нескольких патогенов, в развитии атеросклероза [30–36]. В исследовании серопозитивности к 8 бактериальным и вирусным инфекциям среди пациентов с разной степенью атеросклероза была показана статистически значимая ассоциация между «бременем инфекций» (количеством выявленных инфекций), степенью атеросклероза и риском летального исхода. Повышенные титры антител к *C. pneumoniae* и ЦМВ являлись независимым фактором риска развития раннего ИМ, причем пациенты, серопозитивные к обоим инфекционным агентам, имели 5-кратный риск раннего ИМ по сравнению с пациентами, серопозитивными только к одной из инфекций, и 12-кратный риск по сравнению с больными, у которых инфекций обнаружено не было [35]. В состав инфекционной коалиции могут входить стрептококки, стафилококки, легочные и урогенитальные хламидии, *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis*, вирусы гепатита, гриппа А и В, ВПГ 1 и 2-го типа, ЦМВ, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус и др. Для каждого из этих инфекционных агентов известны факты ассоциации с атеросклерозом [32, 34, 37]. Полагают, что лидером в инфекционной коалиции в российской популяции является ВПГ. Частицы вируса, его антигены и антитела обнаруживаются у больных атеросклерозом в 90% случаев и только в 20% – у здоровых лиц [37].

Вклад воспаления в развитие атеросклеротического поражения сосудов привлекает внимание к схожести механизмов иммунопатогенеза атеросклероза и классического иммуновоспалительного заболевания – ревматоидного артрита (РА) [38].

Иммуновоспалительные ревматические заболевания характеризуются высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). После дебюта РА отмечено увеличение риска развития ИМ на 60%. По данным патоморфологического исследования у больных РА отмечен низкий процент «критических» стенозов коронарных артерий, но при этом – высокая частота «ранимых» бляшек и выраженные признаки воспаления сосудистой стенки [39]. Частота фатальных ССО у больных с низкой активностью РА значимо ниже (6,9%), чем у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания (52,9%) [40]. Учитывая ключевую роль хронического воспаления и аутоиммунных нарушений в развитии атеросклероза и связанных с ним ССО у пациентов с высокой активностью РА, важное место в их профилактике занимает проведение эффективной противовоспалительной терапии: метотрексат, подавляя образование таких медиаторов воспаления и атерогенеза, как ИЛ-6, ИЛ-1 и фактор некроза опухоли α , позволяет не только модифицировать течение болезни, но и снизить риск кардиоваскулярных катастроф [40].

Хроническое воспаление как ключевой элемент патогенеза атеросклероза может быть обусловлено не только инфекционными и иммунными, но и метаболическими факторами.

Показано, что уже в ранних атеросклеротических поражениях присутствуют мельчайшие кристаллы холестерина и воспалительные клетки. Первые вызывают дестабилизацию лизосом и утечку лизосомальной протеазы катепсина В в цитоплазму, что является причиной экспрессии рецептора NLRP-3 (NACHTLR-PPYD-containing protein 3) инфламмасом – особых белковых комплексов в макрофагах и нейтрофилах, которые способствуют созреванию и секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18 [41]. Индуцированная кристаллами холестерина активация инфламماسом в макрофагах является важным связующим звеном между метаболизмом холестерина и воспалением в атеросклеротических бляшках.

В интиму часть ЛПНП подвергается окислению и преобразованиям в модифицированные частицы. Модифицированные липопротеины обладают выраженным цитотоксическим действием, способностью активировать и повреждать эндотелиоциты, индуцировать воспалительный ответ [42]. Немаловажен факт, что модифицированные ЛПНП приносят в интиму чужеродные антигены (липополисахариды, бактерии, ксенобиотики). Активация макрофагов ведет к существенному росту воспалительной и иммунной активации эндотелия и приводит к повышению экспрессии молекул адгезии (ICAM, VCAM, E-selectins) на поверхности эндотелиальных адгезинов и клеток, контактирующих с кровью. Активация медиаторов хемотаксиса привлекает новые популяции моноцитов и лимфоцитов.

Таким образом, повышенное содержание в крови маркеров воспаления является значимым прогностическим признаком коронарных событий у лиц со стабильным или бессимптомным течением ИБС и свидетельствует в пользу того, что воспаление, лежащее в основе дестабилизации ИБС, имеет самостоятельный характер и в значительной мере независимо от выраженности стенозирующего поражения коронарных сосудов.

Результаты многочисленных патоморфологических и клинических исследований убедительно продемонстрировали, что в основе прогрессирования атеросклероза и возникновения его наиболее грозных осложнений лежит общий анатомический субстрат в виде поврежденной атеросклеротической бляшки с разрывами ее поверхности и формированием внутрисосудистого тромбоза (атеротромбоз) [43]. Большинство разрывов бляшек не дает симптомов, но приводит к прогрессированию стенозов, а образующийся тромб при определенных условиях может быстро изменить просвет артерии вплоть до полной ее окклюзии и стать причиной острой коронарной недостаточности, ишемического инсульта, нарушения мезентериального кровообращения или критической ишемии конечности.

Воспалению придается особое значение в процессе разрушения бляшки с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) [44, 45]. Активация локального воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке приводит к деструкции фиброзной капсулы в сочетании с возрастанием активности клеточных и плазменных факторов свертывающей системы и угнетением фибринолитической системы. Термометрия поверхности атеросклеротической бляшки показала повышение температуры нестабильных бляшек, которое коррелировало с уровнем маркеров воспаления [46, 47]. При анализе 302 случаев коронарной смерти выявлено, что средний уровень содержания СРБ коррелировал с состоянием атеросклеротических бляшек независимо от возраста, пола, курения и индекса массы тела. Содержание макрофагов в области атеросклеротических поражений было достоверно более высоким в случаях повышенного содержания СРБ в плазме крови [48]. Активность локального воспаления в сосудистой стенке может возрастать спонтанно или потенцироваться внешними факторами – системным воспалительным процессом с инфекционным, иммунным или аутоиммунным компонентами.

Развитие воспалительной концепции атеросклероза и атеротромбозов стимулировало проведение исследований по воздействию на различные звенья воспалительного процесса с целью модифицировать течение ИБС.

В исследовании VIA-ACS было показано, что у пациентов с ОКС использование ингибитора 5-липоксигеназы VIA-2291 (ключевой фермент биосинтеза лейкотриенов) приводит к статистически значимым снижениям уровня СРБ в плазме и объема некальцифицированных атеросклеротических бляшек коронарных артерий (измеренного при помощи компьютерной томографии) [49].

В австралийском проспективном исследовании LoDoCo (Low-Dose Colchicine trial), изучалась эффективность кол-

хицина во вторичной профилактике ИБС [50]. В анализ были включены 532 пациента в возрасте 35–85 лет. Средний период наблюдения составил 3 года. Колхицин в низкой дозе у пациентов со стабильной ИБС, получавших стандартную терапию, снижал риск развития сердечно-сосудистых событий: частота ОКС, внезапной сердечной смерти, ишемического инсульта составила 5,3% в группе колхицина и 16,0% – в контрольной. Предположительно, эффект колхицина обусловлен подавлением функции нейтрофилов, что может уменьшить риск инфильтрации активированными нейтрофилами атеросклеротических бляшек их эрозию, разрывы и развитие атеротромбоза.

Для доказательства роли воспаления в генезе атеросклероза и его осложнений задуманы два широкомащштабных клинических исследования – CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) и CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial).

В исследование CANTOS [38] включен 10 061 пациент со стабильной ИБС, у больных наблюдалось увеличение концентрации вЧСРБ (более 2 мг/л). Оценивалась эффективность вторичной профилактики ССО человеческими моноклональными антителами к ИЛ-1 β . Пациенты рандомизированы на 4 группы: канакинумаб (5, 150 и 300 мг 1 раз в 3 мес подкожно) и плацебо. Через 48 мес у больных, получавших канакинумаб (по сравнению с группой плацебо), отмечено снижение средней концентрации вЧСРБ: на 26% (канакинумаб 50 мг), 37% (канакинумаб 150 мг) и 41% (канакинумаб 300 мг). При этом динамики концентрации липидов в сравниваемых группах не отмечено. Через 3,7 года частота ИМ и коронарной реваскуляризации у пациентов, получавших канакинумаб в дозах 150 и 300 мг, была достоверно ниже, чем в группе плацебо. Терапия канакинумабом приводила к снижению риска ССО независимо от пола, курения, уровня липидов. В то же время по общей летальности группы пациентов, получавших канакинумаб и плацебо, достоверно не отличались ($p=0,31$). Обращает внимание, что лечение канакинумабом ассоциировалось с увеличением частоты фатальных инфекционных осложнений.

Практически одновременно с CANTOS Национальным институтом сердца, легких и крови США было инициировано исследование CIRT [51] с целью продемонстрировать антиатерогенный эффект противовоспалительной терапии у пациентов, страдающих ИБС, которая ассоциируется с повышенным уровнем маркеров воспаления. В качестве противовоспалительного препарата выбран метотрексат – цитостатик из группы антиметаболитов с неселективным антицитокиновым действием, который на протяжении многих лет применяется в качестве базисного противовоспалительного препарата у больных РА и псориатическим артритом.

В исследовании CIRT включены 7 тыс. пациентов, перенесших ИМ и страдающих сахарным диабетом типа 2 или метаболическим синдромом. Больные разделены на 2 группы: получающие низкие дозировки метотрексата (15–20 мг/нед) и плацебо. «Первичными» конечными точками исследования являются нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и летальный исход, связанный с кардиоваскулярной патологией, а «вторичными» – общая летальность, или потребность в реваскуляризации миокарда, или стойкая сердечная недостаточность в сочетании с «первичными» конечными точками. Планируется также изучить влияние терапии метотрексатом на динамику сосудистого воспаления, оцениваемого методом позитронно-эмиссионной томографии с использованием фтордиокси-глюкозы [38, 51, 52]. Результаты исследования ожидаются в конце 2018 г.

Приведенные данные указывают, что воспаление принимает непосредственное участие в атерогенезе и является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Этот факт открывает широкое поле

для исследований, с помощью которых улучшается выявление воспаления сосудистой стенки и модификации его как способа профилактики дестабилизации атеросклеротических бляшек, развития атеротромбоза, ведущего к нестабильной стенокардии, ИМ и внезапной смерти. Возможно, развитие этого направления позволит наконец решить проблему атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, ликвидировать их как главного убийцу человечества.

Исследования возможностей модуляции воспалительного процесса и последствий этих вмешательств еще продолжатся. Очевидно, что при выборе конкретных противовоспалительных препаратов необходимо учитывать многопричинность развития воспаления, особенности его протекания, а также уделять внимание конкурирующим рискам, связанным с подавлением воспаления.

Литература/References

1. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Рос. кардиолог. журн. 2017; 5 (145): 7–77. / Rekomendacii EOK/EOA po diagnostike i lecheniyu dislipidemij 2016. Ros. kardiologich. zhurn. 2017; 5 (145): 7–77. [in Russian]
2. Baigent C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
3. Greenland P et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290: 891–7.
4. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–81.
5. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836–43.
6. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 132–40.
7. Яруллина Д.Р., Ильинская О.Н., Силкин Н.И. и др. Инфекционная природа атеросклероза: факты и гипотезы. Ученые записки Казанского государственного университета, 2010. Т. 152. Кн. 1; с. 136–54. / Yarullina D.R., Il'inskaya O.N., Silkin N.I. i dr. Infekcionnaya priroda ateroskleroza: fakty i gipotezy. Uchenye zapiski Kazanskogo gosudarstvennogo universiteta, 2010. T. 152. Kn. 1; s. 136–54. [in Russian]
8. Adam E, Melnick JL, Probstfield JL et al. High levels of CMV antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1987; 2: 291–3.
9. Benditt EP, Barret I, McDougall JK. Viruses in the etiology of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 6386–9.
10. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA et al. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989; 261 (4): 3561–6.
11. Hajjar DF. Viral pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1991; 139: 1993–211.
12. Kenina V, Auce P, Priede Z et al. Cytomegalovirus chronic infection as a risk factor for stroke: a prospective study. *Proceedings of the Latvian academy of sciences*. 2010. Section B; 64 (3/4): 133–6.
13. Morre SA, Stooker W, Lagrand WK et al. Microorganisms in the aetiology of atherosclerosis. *J Clin Pathol* 2000; 53 (9): 647–54.
14. Мрочек А.Г., Горбачев В.В. Атеросклероз. Минск: Книжный дом, 2005. / Mrochek A.G., Gorbachev V.V. Ateroskleroz. Minsk: Knizhnyy dom, 2005. [in Russian]
15. Grahame-Clarke C. Human cytomegalovirus, endothelial function and atherosclerosis. *Herpes* 2005; 12 (2): 42–5.
16. Beck JD, Elter JR, Heiss G et al. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21 (11): 1816–22.
17. Грудянов А.И. Терапия воспалительных заболеваний. Лечащий врач. 2012; 7: 106–8. / Grudyanov A.I. Terapiya vospalitel'nykh zabolevaniy. Lechaschiy vrach. 2012; 7: 106–8. [in Russian]
18. Saikku P, Leinonen M, Mattila K et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2 (8618): 983–6.
19. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 273–8.
20. Saikku P. Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14: 62–5.
21. Linnanmaki E, Leinonen M, Mattila K et al. Chlamydia pneumoniae-specific circulating immune complexes in patients with chronic heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1130–4.
22. Molestina RE, Miller RD, Ramirez JA, Summersgill JT. Infection of human endothelial cells with Chlamydia pneumoniae stimulates transendothelial migration of neutrophils and monocytes. *Infect Immun* 1999; 67: 1323–30.
23. Coombes BK, Mahony JB. Chlamydia pneumoniae infection of human endothelial cells induces proliferation of smooth muscle cells via an endothelial cell-derived soluble factors). *Infect Immun* 1999; 67: 2909–15.
24. Fryer RH, Schwobe EP, Woods ML, Rodgers GM. Chlamydia species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity. *J Invest Med* 1997; 45: 168–74.
25. Dechend R, Maass M, Gieffers J et al. Chlamydia pneumoniae infection of vascular smooth muscle and endothelial cells activates NF-kappa B and induces tissue factor and PAI-1 expression: a potential link to accelerated atherosclerosis. *Circulation* 1999; 100: 1369–73.
26. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydia heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. *Circulation* 1998; 98: 300–7.
27. Ватутин Н.Т., Чупина В.А. Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений. Кардиология. 2000; 2: 67–71. / Vatutin N.T., Chupina V.A. Infekciya kak faktor razvitiya ateroskleroza i ego oslozhnenij. Kardiologiya. 2000; 2: 67–71. [in Russian]
28. Никитин Ю.П., Решетников О.В., Курилович С.А. и др. Ишемическая болезнь сердца, хламидийная и хеликобактерная инфекции: популяционное исследование. Кардиология. 2000; 8: 4–7. / Nikitin Yu.P., Reshetnikov O.V., Kurilovich S.A. i dr. Ishemicheskaya bolezнь serdca, hlamidiynaya i helikobakter'naya infekcii: populyacionnoe issledovanie. Kardiologiya. 2000; 8: 4–7. [in Russian]
29. Gupta S, Leatham EW, Carrington D et al. Elevated CMV antibody, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 404–7.
30. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1998; 98: 2796–9.
31. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels. *Am J Cardiol* 2000; 85 (2): 140–6.
32. Kiechl S, Egger G, Mayr M et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: Prospective studies result from a large population study. *Circulation* 2001; 103: 1064–70.
33. Auer JW, Berent R, Weber I, Eber B. Immunopathogenesis of atherosclerosis (Response). *Circulation* 2002; 105 (10): 64.
34. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105 (1): 15–21.
35. Prasad A, Zhu J, Halcox JP et al. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106 (2): 184–90.
36. Zabrack JS, Anderson JL. The role of inflammation and infection in the pathogenesis and evolution of coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4 (4): 278–88.
37. Воробьев А.А., Абакумова Ю.В. Роль вирусно-герпетической инфекции в развитии атеросклероза: клинические, вирусологические, иммунологические доказательства. Вести ПАМН. 2003; 4: 3–10. / Vorob'ev A.A., Abakumova Yu.V. Rol' virusno-gerpeticheskoy infekcii v razvitiy ateroskleroza: klinicheskie, virusologicheskie, immunologicheskie dokazatel'stva. Vesti RAMN. 2003; 4: 3–10. [in Russian]
38. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (5): 465–73. / Nasonov E.L., Popkova T.V. Protivovospalitel'naya terapiya ateroskleroza – vklad i uroki revmatologii. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2017; 55 (5): 465–73. [in Russian]
39. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 253–61.
40. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (2): 122–8. / Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Serdechno-sosudistye zabolevaniya pri revmatoidnom artrite: novye dannye. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2016; 54 (2): 122–8. [in Russian]
41. Rajamäki K, Lappalainen J, Oorni K et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. *PLoS One* 2010; 5 (7): e11765.
42. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления. Укр. кардиол. журн. 2010; 3: 7–35. / Kovalenko V.N., Talaeva T.V., Bratus' V.V. Holesterin i ateroskleroz: traditsionnye vzglyady i sovremennye predstavleniya. Ukr. kardiolog. zhurn. 2010; 3: 7–35. [in Russian]
43. Moreno PR, Purushothaman RK, Fuster V, O'Connor WN. Increased incidence of internal elastic lamina rupture and intimal changes in complex atherosclerotic lesions: Understanding the remodeling paradox and plaque disruption. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 249–51.
44. Maseri A, Cianflone D. Inflammation in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23 (Suppl. B): 8–13, 60.
45. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 2883–8.
46. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Demellis J et al. Heat production of atherosclerotic plaques and inflammation assessed by the acute phase proteins in acute coronary syndromes. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 43–52.
47. Stefanadis C, Diamantopoulos L, Vlachopoulos C et al. Thermal heterogeneity within human atherosclerotic coronary arteries detected in vivo: a new method of detection by application of a special thermography catheter. *Circulation* 1999; 99: 1965–71.
48. Лутай М.И. Разрыв атеросклеротической бляшки и его клинические последствия. Можно ли предотвратить коронарную катастрофу? Укр. кардиол. журн. 2002; 5: 45–9. / Lutaj M.I. Razryv ateroskleroticheskoy blyashki i ego klinicheskie posledstviya. Mozhno li predotvratit' koronarnuyu katastrofu? Ukr. kardiolog. zhurn. 2002; 5: 45–9. [in Russian]
49. Tardif JC, L'Allier PL, Ibrahimi R et al. Treatment with 5-lipoxygenase inhibitor VIA-2291 (Atre-leuton) in patients with recent acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 298–307.
50. Nidorf M. Low dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease (The LoDoCo Trial). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 404–10.
51. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Hemostasis* 2009; 7 (Suppl. 1): 332–9.
52. Соловьева А.Е., Кобалава Ж.Д. Перспективы противовоспалительной терапии атеросклероза. Клини. фармакология и терапия. 2014; 23 (3): 28–38. / Solov'eva A.E., Kobalava Zh.D. Perspektivy protivovospalitel'noy terapii ateroskleroza. Klin. farmakologiya i terapiya. 2014; 23 (3): 28–38. [in Russian]

Дислипидемия и атеросклероз у больных сахарным диабетом 2-го типа. Особенности терапии статинами, сравнительный анализ: взгляд эндокринолога

Т.Ю.Демидова✉, О.В.Сусарева

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
✉t.y.demidova@gmail.com

Больные, страдающие сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), относятся к группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а комбинация СД 2 и ССЗ обуславливает крайне высокий риск смерти. Назначение статинов при СД 2 для профилактики развития ССЗ является одним из ключевых принципов современной антидиабетической терапии. В международных рекомендациях и в алгоритмах лечения СД Российской диабетической ассоциации именно статины рассматриваются как средства 1-й линии гиполипидемической терапии у больных СД 2. Достижение целевых значений липидного профиля является одной из ведущих задач при проведении терапии статинами. В ходе многоцентровых рандомизированных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований больные, получавшие розувастатин, показали наилучшие результаты по снижению холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, С-реактивного белка. Розувастатин обладает дозозависимым эффектом и может быть рекомендован в качестве препарата выбора.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, статины, розувастатин.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Сусарева О.В. Дислипидемия и атеросклероз у больных сахарным диабетом 2-го типа. Особенности терапии статинами, сравнительный анализ: взгляд эндокринолога. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 24–28. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.24-28

Review

Dyslipidemia and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients. Statin therapy characteristics and comparative analysis: endocrinologist's point of view

T.Yu.Demidova✉, O.V.Susareva

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1
✉t.y.demidova@gmail.com

Abstract

Patients with type 2 diabetes mellitus (DM type 2) are in a high-risk group of cardiovascular disease (CVD) development, and coexisting DM type 2 and CVD contribute to high mortality risk. Statin use in DM type 2 patients for CVD prevention is one of the key concepts of modern antidiabetic therapy. It is statins which are considered as first line hypolipidemic therapy in DM type 2 patients according to international guidelines and DM treatment algorithm of Russian Diabetes Association. Target lipid profile values achievement is one of the major tasks in statin therapy. It was shown in multicenter randomized blind placebo-controlled clinical trials that patients who received rosuvastatin had the best results in cholesterol, triglycerides, LDL, and C-reactive protein level reduction. Rosuvastatin has a dose-dependent effect and can be recommended as treatment of choice.

Key words: diabetes mellitus type 2, dyslipidemia, cardiovascular disease, statins, rosuvastatin.

For citation: Demidova T.Yu., Susareva O.V. Dyslipidemia and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients. Statin therapy characteristics and comparative analysis: endocrinologist's point of view. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 24–28. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.24-28

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) является одной из самых распространенных проблем среди современно-го населения. Согласно глобальному докладу по СД в 2015 г. СД 2 страдали 422 млн взрослых во всем мире по сравнению со 108 млн в 1980 г. [1]. В соответствии с базой данных Федерального регистра СД, общая численность пациентов с СД в Российской Федерации на 31.12.2016 составила 4,348 млн человек (2,97% населения РФ), из них 92% (4 млн) – с СД 2 [2]. По данным эпидемиологического исследования NATION (завершилось в 2015 г.), изучавшего распространенность СД 2 в РФ, было установлено, что в РФ около 5,9 млн человек 20–79 лет больны СД 2, однако истинная распространенность СД 2 в 2,5 раза больше за счет недиагностированных пациентов, страдающих СД, но не имеющих соответствующего диагноза. Огромную озабоченность во всем мире вызывает еще одна когорта людей, имеющих более легкие нарушения углеводного обмена, соответствующие стадиям предиабета. Именно эти пациенты составляют группу высокого риска в течение ближайших лет развития СД, формирования атеросклеротических заболеваний, артериальной гипертензии и др.

Согласно данным исследования NATION, в РФ численность таких пациентов составила более 20,7 млн (19,3%), что требует активных профилактических вмешательств.

Большая социальная значимость СД состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности в связи с развивающимися осложнениями, среди которых наиболее частыми причинами смертности являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Наличие СД 2 связано с увеличением риска ССЗ в 2–4 раза [3]. Дислипидемия является одним из важных факторов повышенного риска атеросклероза и ишемической болезни сердца у больных СД 2. Спектр качественных и количественных изменений липидов и липопротеинов соотносится с наличием ожирения, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (ИР) [4].

Механизмы развития атеросклероза, в том числе и у пациентов с СД, сложны и многообразны. В норме эндотелиальные клетки продуцируют и выделяют различные биологически активные вещества для контроля и поддержания функции и структуры сосудов посредством поддержания баланса между оксидативными и антиоксидативными, вос-

патительными и противовоспалительными процессами в сосудистой стенке [5]. Считается, что образование атеросклеротических поражений вызвано локальным воспалением в сосудистой стенке, которое индуцируется дислипидемией, в частности высокими уровнями холестерина (ХС) в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), высокими уровнями липопротеиновых остатков, а также другими факторами, влияющими на развитие заболевания [6].

Процесс образования атеросклеротической бляшки протекает в несколько этапов. Эндотелиоциты, пораженные окислительным стрессом или другими факторами, экспрессируют молекулы адгезии с дальнейшим высвобождением цитокинов и хемокинов. В поврежденную область посредством хемотаксиса происходит миграция моноцитов, где они соединяются с адгезивными молекулами на поверхности эндотелия. Моноциты пенетрируют субэндотелиальное пространство и дифференцируются в макрофаги, способные к выделению цитокинов. При высоких уровнях ХС ЛПНП его молекулы накапливаются в субэндотелиальном пространстве и интимах, где подвергаются окислению или модифицируются иными способами. Макрофаги захватывают и накапливают окисленные ХС ЛПНП с образованием пенных клеток. Окисленные липиды являются триггерами секреции эндотелием различных факторов роста. Гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов срединного слоя трансформируются и мигрируют в интиму, где начинается процесс их пролиферации и активной продукции ими компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Эти трансформированные ГМК также захватывают окисленные ХС ЛПНП и трансформируются с формированием клеток, предрасполагающих к процессу атерогенеза. С другой стороны, пролиферирующие ГМК сосудов и увеличенное количество внеклеточного матрикса могут приводить к утолщению интимы и развитию склероза [7–9].

ИР в печени и мышцах является не только основной причиной возникновения и прогрессирования СД, но также фактором риска (ФР) возникновения и прогрессирования гипертензии и дислипидемии. Соответственно, пациенты с ИР часто имеют множественные ФР, способствующие прогрессированию атеросклероза посредством различных механизмов [10]. Пациенты с ИР зачастую имеют ожирение или чрезмерный висцеральный жир, что приводит к аномальному адипоцитокиновому профилю [11–13]. Связь ИР с СД и атеросклерозом очень сложна и включает в себя множество факторов [6]. Лабораторные и клинические исследования за последние десятилетия показали, что основные биохимические пути, участвующие в развитии диабетической макроангиопатии, это: гиперпродукция активных форм кислорода, увеличение образования конечных продуктов гликирования (КПГ) и активация рецепторов КПГ, полиолового и гексозаминового пути, активация протеинкиназы С и хроническое сосудистое воспаление. Среди них окислительный стресс считается ключевым фактором [6].

КПГ образуются в результате неферментативного гликирования белков. Рецепторы к КПГ находятся на поверхности эндотелиальных клеток, моноцитов, макрофагов, ГМК, перицитов, мезангиальных и других клеток, которые играют важную роль в запуске и прогрессировании диабетических осложнений. Экспрессия рецепторов к КПГ при атеросклерозе особенно высока у пациентов с СД [14–17]. КПГ усиливают вазоконстрикцию за счет увеличения эндотелина-1, уменьшают вазодилатацию посредством уменьшения уровня оксида азота [6].

У пациентов с СД окислительный стресс усилен из-за аутоокисления глюкозы, повышенной гликированности активированных КПГ, полиолового пути, нарушенного окислительно-восстановительного цикла глутатиона, активация протеинкиназы С [6].

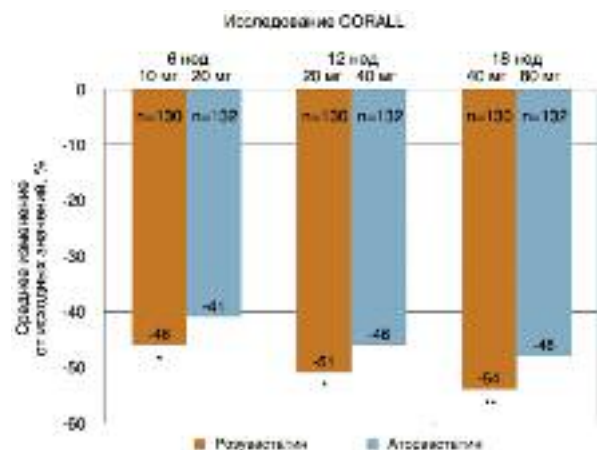
Больные, страдающие СД, входят в группу высокого риска по развитию ССЗ. Пациенты с СД и ССЗ, поражен-

ем органов-мишеней или большими ФР относятся к группе крайне высокого риска [18]. Рекомендации по лечению макроангиопатий включают в себя модификацию образа жизни, достижение целевых значений гликемии, контроль артериального давления, а также контроль дислипидемии.

Статины – это гиполипидемические препараты, которые обратимо ингибируют активность ключевого фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (ГМК-КоА). ГМК-КоА катализирует синтез мевалоновой кислоты – лимитирующую стадию метаболического пути синтеза ХС и других изопреноидов. Снижение уровня ХС ЛПНП является главной целью тактики ведения пациентов с дислипидемией и высоким риском ССЗ [19]. В настоящее время среди препаратов группы статинов последнего поколения наиболее часто применяются аторвастатин и розувастатин. Сравнительная оценка данных препаратов у пациентов с СД 2 и метаболическим синдромом (МС) была продемонстрирована в исследованиях CORALL, ANDROMEDA, URANUS, COMETS, STELLAR и метаанализе VOYAGER. На основании результатов оценки заболеваемости и смертности лечение статинами рекомендуется в качестве основной фармакологической линии для достижения целевых значений ХС ЛПНП [20]. Все пациенты с СД старше 40 лет вне зависимости от наличия ФР и более молодые пациенты с хронической болезнью почек или множественными ФР должны получать терапию статинами с целью снижения уровня ХС ЛПНП [18]. Пациенты очень высокого сердечно-сосудистого риска должны получать терапию статинами для снижения уровня ХС ЛПНП до целевого уровня ниже 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) [20]. Людям с крайне высоким риском показана терапия статинами до достижения еще более низких значений ХС ЛПНП <55 мг/дл (1,43 ммоль/л) [20]. К крайне высоким рискам относятся больные, имеющие: прогрессирующие ССЗ, включая нестабильную стенокардию, которая сохраняется после достижения ХС ЛПНП <70 мг/дл (1,8 ммоль/л), ССЗ, установленные у пациентов с СД, хронической болезнью почек III–IV стадии и/или семейной гиперхолестеринемией, а также пациенты с историей преждевременных (моложе 55 лет для мужчин, моложе 65 – для женщин) ССЗ [20].

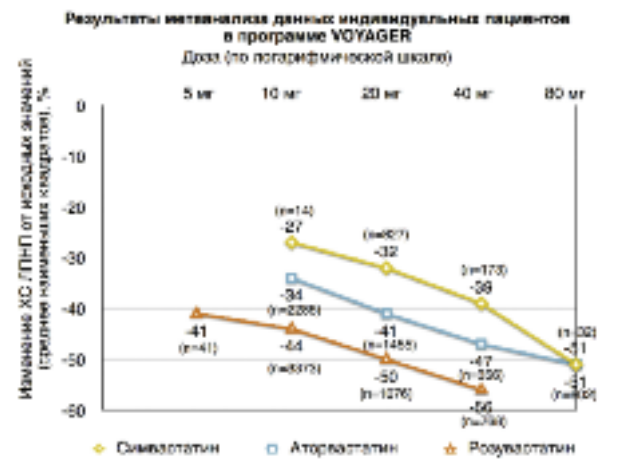
Использование розувастатина как наиболее эффективного представителя группы статинов: доказательные основы, исследование и мониторинг эффективности – изучалось в IIIb фазе открытого рандомизированного параллельного многоцентрового исследования CORALL. В работу были включены 265 пациентов с дислипидемией и СД 2, получающие терапию пероральными сахароснижающими препаратами или инсулинотерапию, в возрасте 60 ± 10 лет и с индексом массы тела $31,4 \pm 6,1$ кг/м². Была проведена сравнительная оценка розувастатина и аторвастатина [21]. Через 6 нед диетотерапии от начала исследования путем рандомизации пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты, получившие в качестве терапии розувастатин (n=131); 2-я – аторвастатин (n=132). Терапия проводилась по эскалационной схеме – дозы препаратов увеличивались каждые 6 нед: для розувастатина – 10, 20 и 40 мг, для аторвастатина – 20, 40 и 80 мг. Активная терапия продолжалась 18 нед. В первую очередь сравнивалось соотношение аполипопротеин В (АпоВ)/А1 (АпоА1). Пропорциональное соотношение АпоВ/АпоА1 имеет более важное прогностическое значение в оценке риска развития ССЗ [22], а также играет важную роль в диагностике и лечении при липидных аномалиях [23]. Исходный уровень ХС ЛПНП в группе розувастатина и аторвастатина составлял $4,23 \pm 0,98$ ммоль/л и $4,43 \pm 0,99$ ммоль/л, тогда как соотношение АпоВ/АпоА1 – $0,86 \pm 0,22$ и $0,92 \pm 0,35$. Наибольшее уменьшение соотношения АпоВ/АпоА1 наблюдалось в группе розувастатина (-34,9%, -39,2%, -40,5%) по сравнению с группой аторвастатина (-32,4%, -34,7%, -35,8%) ($p < 0,05$). Более значимое снижение уровня ХС ЛПНП так-

Рис. 1. Изменение ХС ЛПНП во время терапии розувастатином и аторвастатином у пациентов с СД [21].



В сравнении с аторвастатином: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Рис. 2. Эффект розувастатина (Крестор®), аторвастатина и симвастатина в отношении ХС ЛПНП у пациентов с СД [24].



Значимое превосходство розувастатина в дозах 10–40 мг над равными и вдвое более высокими дозами аторвастатина и симвастатина ($p < 0,01$).

же отмечалось в группе розувастатина, чем в группе аторвастатина ($p < 0,05$); рис. 1. На момент действующих рекомендаций Американской диабетической ассоциации 2003 г. целей терапии (ХС ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л) достигли 82%, 84% и 92% пациентов на фоне приема розувастатина и 74%, 79% и 81% – аторвастатина соответственно повышению дозы. Уменьшение уровня триглицеридов в обеих группах было одинаковым (от 16 до 24%) [21].

Таким образом, в ходе исследования CORALL розувастатин по всему спектру доз в сравнении с аторвастатином показал большую эффективность в значительном снижении ХС ЛПНП и соотношения АпоВ/АпоА1, являющихся важными показателями в оценке риска ССЗ.

В ходе метаанализа VOYAGER [24] изучались эффекты розувастатина (Крестор®), аторвастатина и симвастатина в отношении ХС ЛПНП у подгруппы пациентов с СД 2 (рис. 2).

Было отмечено значимое превосходство розувастатина в дозах 10–40 мг над равными и вдвое более высокими дозами аторвастатина и симвастатина ($p < 0,01$).

Среди исследований, изучавших влияние розувастатина у пациентов с МС и СД 2, наиболее наглядным является исследование COMETS [25]. В группу включения вошел 401 пациент в возрасте старше 18 лет с МС (ранее пациенты не получали статины) с риском развития ишемической болезни сердца более 10%. В течение первых 6 нед больные получали розувастатин в дозе 10 мг/сут, либо аторвастатин в дозе 10 мг/сут, либо плацебо. Начиная с 7-й недели дозы препаратов удваивались, а в группе плацебо назначался розувастатин в дозе 20 мг/сут. Через 12 нед от начала терапии оценивался липидный спектр. Розувастатин в дозе 10 мг/сут снижал уровень ХС ЛПНП более значимо (-43%), чем аторвастатин (-37%); $p < 0,001$. Через 12 нед терапии розувастатин также показал большую эффективность в снижении ХС ЛПНП, чем аторвастатин (-49% и -43% соответственно, $p < 0,001$).

Кроме ХС ЛПНП существуют другие биомаркеры, отражающие степень выраженности и развития атеросклероза, в том числе среди пациентов с СД 2. Одним из таких маркеров является уровень С-реактивного белка (СРБ). Данный маркер воспаления тесно связан с течением ССЗ, и его уровень значимо увеличивается при наличии у больного СД [26]. В III фазе двойного слепого рандомизированного многоцентрового параллельного исследования ANDROMEDA проводилась оценка концентрации СРБ и ХС ЛПНП. Пациенты были рандомизированы на 2 ветви – ветвь с приемом розувастатина в дозах 10 и 20 мг/сут и ветвь с аторвастатином в дозах 10 и 20 мг/сут [27]. В исследование были включены 496 больных СД. Уровень глюкозы натощак со-

ставлял 7 ммоль/л и более, триглицеридов – 6 ммоль/л и более, СРБ – 2–3 мг/л. За 16 нед терапии (с 1 по 8-ю неделю в суточной дозе 10 мг и с 9 по 16-ю неделю в дозе 20 мг) наибольшее уменьшение уровня ХС ЛПНП было отмечено в группе с розувастатином (-51% и -57% соответственно), среди пациентов группы с аторвастатином – -39% и -46% ($p \leq 0,001$). На фоне терапии розувастатином целевых значений уровня ХС ЛПНП достигли 94% пациентов, тогда как при лечении аторвастатином – 79%. Уровень СРБ в обеих группах через 16 нед значимо снизился: в группе розувастатина – -34% и -40%, аторвастатина – -21% и 34%. Полученные результаты свидетельствуют как об эффективности обоих препаратов – розувастатина и аторвастатина, так и достоверно более высокой эффективности розувастатина в плане уменьшения уровней ХС ЛПНП и СРБ при использовании равных дозировок статинов.

Известно, что системное воспаление и воспалительные изменения в венечных артериях играют важную роль в инициации, прогрессии и осаждении атеросклеротических наложений [28]. В исследовании A.Jager и соавт. было показано, что уровень СРБ является предиктором развития дальнейших сердечно-сосудистых событий [29]. Концентрация СРБ находится в прямо пропорциональной зависимости от синтеза интерлейкина (ИЛ)-6 на фоне воспалительного процесса. Однако после терапии статинами значительного снижения плазменного уровня ИЛ-6 не было обнаружено [30]. Это может говорить о том, что другие цитокины – фактор некроза опухолей α , ИЛ-1 β , вовлеченные в процесс регуляции синтеза СРБ, могут быть первичными факторами эффекта статинов [30]. ИЛ-1 β [31] и фактор некроза опухолей α вовлечены в патогенез СД, а развитие оксидативного стресса также поддерживается этими провоспалительными цитокинами, что может уменьшать регулирующий эффект статинов на уровень СРБ [32].

Во II фазе исследования YELLOW II, сравнивающем пациентов с и без СД, которые получали розувастатин в дозе 40 мг с 8 по 12-ю неделю, проводились интракоронарная мультимодальная визуализация до и после терапии, а также исследование образцов крови для изучения перераспределения ХС между фракциями и изменения экспрессии генов в периферических мононуклеарах [33]. По сравнению с группой без СД среди пациентов с СД отмечались значительное увеличение толщины фиброзной покрышки и улучшение перераспределения ХС в сторону увеличения ХС липопротеинов высокой плотности на фоне снижения ХС ЛПНП. При этом среди пациентов с СД отмечалось снижение воспалительных биомаркеров и числа макрофагов. Это может быть объяснено наличием как

липопротеинзависимого, так и независимого механизмов регрессии бляшки, индуцированных статинами [32].

Состав атеросклеротической бляшки играет важную роль в процессе ее повреждения и развития тромбозов. Обнаружено, что среди пациентов с острым коронарным синдромом и внезапной сердечной смертью атеросклеротическая бляшка имеет значительно большее липидное ядро и увеличенную инфильтрацию макрофагами, что приводит к более высокому риску повреждения бляшки по сравнению с бляшками со склеротическими изменениями [33, 34]. В посмертном исследовании пациентов, умерших от внезапной сердечной смерти на фоне СД, размер некроза в бляшке в венечных артериях был больше, а также отмечалась значительная диффузная инфильтрация воспалительными клетками, такими как макрофаги и Т-лимфоциты [35]. Макрофагальная инфильтрация является одним из важнейших факторов стабильности атеросклеротической бляшки. Среди макрофагов различают макрофаги 1-го типа, активно секретирующие воспалительные цитокины, а также 2-го типа, ответственные за репарацию тканей. Известно, что макрофаги способны к деградации экстрацеллюлярного матрикса посредством фагоцитоза или за счет секреции протеолитических ферментов, в частности семейства металлопротеиназ, которые могут ослаблять фиброзную покрывку, predisposing к ее разрыву [36]. Ингибирующий эффект статинов на секрецию матричной металлопротеиназы 9-го типа объясняет стабилизирующий эффект этой группы препаратов на атеросклеротическую бляшку [37]. Существуют доказательства, что количество и организация матричного коллагена являются основой механической стабильности фиброзной покрывки. ГМК в атеросклеротической бляшке ответственны за синтез коллагена [32]. Состав бляшки у пациентов с СД характеризуется значительным сокращением уровня коллагена и эластина, белков соединительной ткани, которые критически важны для поддержания стабильности атеросклеротической бляшки [33].

В исследованиях S.Parathath и соавт. на мышиных моделях было обнаружено, что уменьшение концентрации липидов приводит к изменениям состава бляшки, таким как уменьшение содержания макрофагов 1-го типа, увеличение концентрации коллагена, уменьшение воспаления и увеличение количества макрофагов 2-го типа после редукции уровня липидов [38].

Особого внимания заслуживают пациенты с предиабетическими стадиями нарушений углеводного обмена, которым показана терапия статинами в связи с их описанным диабетогенным эффектом. Следует подчеркнуть, что способность статиновых препаратов ухудшать состояние углеводного обмена и повышать риск развития новых случаев СД считается умеренным, но статистически значимым класс-эффектом и в среднем составляет 10–12% [39]. На первый взгляд, это могло бы стать ограничением для широкого применения данного класса у лиц с нарушением толерантности к глюкозе или гипергликемией натощак, однако терапия статинами – единственный эффективный путь профилактики кардиоваскулярных заболеваний и смертности с позиции доказательной медицины. Так, установлено, что терапия статинами снижает риск развития инфаркта миокарда, инсульта, коронарной реваскуляризации и сердечно-сосудистой смерти на 25–30% [39], в то время как СД 2 является в первую очередь прогрессирующим метаболическим нарушением, поддающимся контролю. На сегодняшний день ни одна другая терапия не показала столь серьезного влияния на крупные сосудистые события. В настоящее время кардиологические рекомендации определяют мероприятия, которые призваны минимизировать побочные эффекты статинов, в том числе диабетогенный эффект. Необходимо понимать, что кроме таких статинассоциированных факторов, повышающих риск развития

СД, как высокие дозы и интенсивные режимы назначения статинов, есть целый блок других, более мощных ФР, таких как ожирение и избыточная масса тела, артериальная гипертензия, ИР периферических тканей, возраст, наследственная предрасположенность к СД и другие, многие из которых поддаются коррекции.

Ввиду этого наравне с применением статинов следует обратить внимание на эффективные меры по устранению модифицируемых ФР развития СД. С этой целью предлагается активно реализовывать мероприятия, разработанные для профилактики СД, к которым относятся меры, направленные на снижение массы тела, ограничение потребления калорий, жиров, рафинированных углеводов, расширение физической активности, достаточной продолжительности сон, отказ от курения и др. В нашей стране была проведена большая работа по созданию клинических рекомендаций по профилактике развития СД 2. В июне 2016 г. состоялось заседание экспертной комиссии по рассмотрению этого документа, которая утвердила созданный проект российских клинических рекомендаций, а в марте 2017 г. проект клинических рекомендаций был озвучен на III Всероссийском конгрессе эндокринологов в Москве. Таким образом, пациентам, имеющим множественные predisposing факторы, в первую очередь следует выполнять немедикаментозные мероприятия по профилактике прогрессии углеводных нарушений, направленные на снижение массы тела более 7%, а в тех случаях, когда этого недостаточно, присоединять терапию метформином в дозе 850 мг 2 раза в день [40]. Опираясь на данные исследования DPP, можно предполагать, что риск развития СД у лиц с предиабетом в группе изменения образа жизни (диета, 150 мин физической активности в неделю) может снизиться на 58% по сравнению с группой плацебо, а прием метформина привел к снижению риска развития СД на 31% по сравнению с пациентами из группы плацебо. Если пациенты с предиабетическими нарушениями углеводного обмена будут выполнять указанные рекомендации, то это может во многом минимизировать диабетогенные последствия статиновой терапии, но сохранить их протективную роль.

Заключение

Применение статинов является необходимой частью терапии пациентов с дислипидемией. Их положительное влияние на течение атеросклероза объясняется рядом механизмов: прямым гиполипидемическим эффектом, стабилизирующим влиянием на состояние атеросклеротических бляшек, снижением рисков развития фатальных тромботических осложнений. Наличие у пациента СД значительно увеличивает риски развития потенциально смертельных ССЗ, в том числе за счет усугубления течения дислипидемии. Таким образом, использование статинов в терапии пациентов с СД является не только возможным, но и необходимым этапом.

Среди препаратов группы статинов наибольшей эффективностью, согласно многочисленным исследованиям, обладает препарат розувастатин. Превосходство над аторвастатином в плане снижения ХС ЛПНП продемонстрировано в 25 сравнительных исследованиях с участием более 20 тыс. пациентов [39]. Розувастатин оказывает благоприятные эффекты на ключевые параметры липидного спектра во всем диапазоне используемых доз. Он позволяет добиться целевых значений ХС ЛПНП у большего числа пациентов, чем другие статины, присутствующие на рынке в настоящее время, в чаще всего используемых дозировках, что позволяет избежать необходимости титрации до более высоких доз.

Важно при выборе препарата отдавать предпочтение оригинальной молекуле. Ведь вся доказательная база была сформирована на оригинальном розувастатине – препарате Крестор®. Сегодня Крестор® по праву считается самым

перспективным лекарственным средством не только в отношении коррекции липидного профиля, но и в предупреждении развития атеросклероза, в том числе и у пациентов с СД 2.

Литература/References

- Global report on diabetes. WHO, 2016. <http://www.who.int/diabetes/global-report>
- Федеральная служба государственной статистики. <http://www.gks.ru / Federal'naia sluzhba gosudarstvennoi statistiki>. <http://www.gks.ru> [in Russian]
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
- Nelson AJ, Rochelau SK, Nicholls SJ. Managing Dyslipidemia in Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2018; 47: 153–73.
- Anderson TJ. Assessment and Treatment of Endothelial Dysfunction in Humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 631–8.
- Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 27–39.
- Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circ J* 2002; 105: 1135.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473: 317–25.
- DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture. 2009. *Diabetologia* 2010; 53: 1270–87.
- Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T et al. Pathophysiology and Pathogenesis of Visceral Fat Obesity. *Obes Res* 1995; Suppl. 2: 187–94.
- Hsueh WA, Law R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 3–9.
- Hajer GR, van Haften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008; 29: 2959–71.
- Ritthaler U, Deng Y, Zhang Y et al. Expression of receptors for advanced glycation end products in peripheral occlusive vascular disease. *Am J Pathol* 1995; 146: 688–94.
- Cipollone F, Fazia M, Iezzi A et al. Suppression of the functionally coupled cyclooxygenase-2/prostaglandin E synthase as a basis of simvastatin-dependent plaque stabilization in humans. *Circ J* 2003; 107: 1479–85.
- Tanji N, Markowitz GS, Fu C et al. Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1656–66.
- Brett J, Schmidt AM, Yan SD et al. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. *Am J Pathol* 1993; 143: 1699–712.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 2017. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. 2017. [in Russian]
- Jung KY, Kyoung MK, Han SK et al. Effect of Rosuvastatin on Cholesterol Efflux Capacity and Endothelial Function in Type 2 Diabetes Mellitus and Dyslipidemia. *Circ J* 2017. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0411
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD et al. American Association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017; 23 (Suppl. 2): 1–87.
- Wolffenbuttel BHR, Franken AAM, Vincent HH. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes – CORALL study. *J Inter Med* 2005; 257: 531–9.
- Gotto AM, Whitney E, Stein EA et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000; 101: 477–84.
- Waldius G, Jungner I, Holme I et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026–33.
- Nicholls S et al. *Atheroscler Suppl* 2009; 10: 965.
- Stalenhoef AF et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005; 26: 2664–72.
- Nesto R. C-Reactive protein, its role in inflammation, type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004; 21: 810–7.
- Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (<70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1245–8.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
- Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ et al. von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 3071–8.
- Jialal I, Miguelino E, Griffen SC, Devaraj S. Concomitant reduction of low-density lipoprotein-cholesterol and biomarkers of inflammation with low-dose simvastatin therapy in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3136–40.
- Maedler K, Sergeev P, Ris F et al. Glucose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest* 2002; 110: 851–60.
- Chamaria S, Johnson KW, Vengrenyuk Y et al. Intracoronary Imaging, Cholesterol Efflux and Transcriptomics after Intensive Statin Treatment in Diabetes. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 7001.
- Davies MJ, Richardson PD, Woolf N et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377–81.
- Moreno PR, Falk E, Palacios IF et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circ J* 1994; 90: 775–8.
- Burke AP, Koldogje FD, Zieske A et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1266–71.
- Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995; 77: 863–8.
- Bellosta S, Via D, Canavesi M et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1671–8.
- Parathath S, Grauer L, Huang LS et al. Diabetes adversely affects macrophages during atherosclerotic plaque regression in mice. *Diabetes* 2011; 60: 1759–69.
- Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В. Терапия статинами и риск развития сахарного диабета. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2015; Спецвып. (11): 33–9. / Kobalava Zh.D., Villeva'de S.V. Terapiia statinami i risk razvitiia sakharnogo diabeta. Effektivnaia farmakoterapiia. Endokrinologiya. 2015; Spetsvyp. (11): 33–9. [in Russian]
- Проект клинических рекомендаций. Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина. Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2017; 1: 1–9. / Proekt klinicheskikh rekomendatsii. Profilaktika razvitiia sakharnogo diabeta tipa 2: rol' i mesto metformina. Endokrinologiya. Novosti. Mneniia. Obuchenie. 2017; 1: 1–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: t.y.demidova@gmail.com
Сусарева Ольга Валерьевна – ординатор каф. эндокринологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Электрокардиографические предикторы внезапной сердечной смерти

В.С.Никифоров✉, К.В.Метсо

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

✉victor.nikiforov@szgmu.ru

В статье рассматриваются электрокардиографические предикторы внезапной сердечной смерти. Авторами уделено внимание желудочковым нарушениям ритма, анализу частоты сердечных сокращений, вариабельности и турбулентности ритма, электрокардиографическим критериям ишемии и гипертрофии миокарда. Показана роль анализа микровольтной альтернации волны *T*, поздних потенциалов желудочков, интервала *QT*. Подчеркнута важность комплексного подхода в стратификации риска внезапной сердечной смерти и необходимость дальнейших многоцентровых исследований.

Ключевые слова: электрокардиография, холтеровское мониторирование, внезапная сердечная смерть, желудочковые нарушения ритма, частота сердечных сокращений, альтернация волны *T*, поздние потенциалы желудочков, интервал *QT*, электрическая нестабильность миокарда.

Для цитирования: Никифоров В.С., Метсо К.В. Электрокардиографические предикторы внезапной сердечной смерти. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 29–33. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.29-33

Electrocardiographic predictors of sudden cardiac death

V.S.Nikiforov✉, K.V.Metso

North-West State Medical University named after I.I.Mechnikov. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41

✉victor.nikiforov@szgmu.ru

Abstract

The article deals with electrocardiographic predictors of sudden cardiac death. The authors pay attention to ventricular arrhythmias, analysis of heart rate, variability and turbulence of rhythm, electrocardiographic criteria of ischemia and myocardial hypertrophy. The role of the analysis of the microwave alternation of the wave *T*, ventricular late potentials and *QT* interval is shown. The importance of an integrated approach in stratifying the risk of sudden cardiac death and the need for further multicenter studies are noted.

Key words: electrocardiography, Holter monitoring, sudden cardiac death, ventricular arrhythmias, heart rate, *T*-wave alternans, ventricular late potentials, *QT* interval, myocardial electrical instability.

For citation: Nikiforov V.S., Metso K.V. Electrocardiographic predictors of sudden cardiac death. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 29–33. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.29-33

Введение

Одной из актуальных проблем современной медицины является профилактика внезапной сердечной смерти (ВСС), которая остается одной из основных причин смертности в развитых странах [1, 2]. Согласно статистическим данным, ВСС возникает от 1,40 на 100 тыс. человек в год у женщин и до 6,68 на 100 тыс. в год – у мужчин [3]. Известно, что риск ВСС увеличивается с возрастом в связи с ростом коронарной патологии в старших возрастных группах [2, 3]. При этом ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных причин ВСС [2]. В то же время ежегодно количество ВСС среди лиц молодого возраста составляет около 1100–9000 случаев в Европе и 800–6200 – в США, что нередко связано с некоронарной кардиальной патологией [1].

Предсказание риска развития ВСС остается важной научно-практической задачей. В этой связи усилия кардиологов направлены на поиск надежных предикторов ВСС [4]. В качестве такого показателя на сегодняшний день используется определяемая с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) фракция выброса левого желудочка [5]. В то же время известно, что ВСС может возникать у лиц без систолической дисфункции миокарда [1, 4]. Кроме того, основной механизм ВСС связан с электрической нестабильностью миокарда и желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР) – желудочковой тахикардией (ЖТ) и фибрилляцией желудочков, последующим развитием асистолии [6, 7]. Существенно реже (около 15%) ВСС вызвана брадиаритмиями [2].

Ключевыми методами диагностики нарушений ритма сердца и электрических процессов в миокарде остаются поверхностная электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях и холтеровское мониторирование (ХМ). Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что эти методы наряду с клинической оценкой и ЭхоКГ могут использоваться для стратификации риска ВСС [6, 8]. Преимуществом данных диагностических методов являются их относительно невысокая стоимость и неинвазивность.

Наиболее доступный диагностический метод – ЭКГ, которая дает возможность в ряде случаев выявить нарушения ритма и признаки наличия другой патологии сердца (гипертрофия левого желудочка – ГЛЖ, электролитные нарушения, ишемия миокарда, рубцовые изменения, каналопатии, кардиомиопатии, синдромы предвозбуждения, эффекты различных лекарственных препаратов и др.). Особенно важным является то, что с помощью поверхностной ЭКГ в 12 отведениях могут быть выявлены признаки наследственных заболеваний, которые связаны с повышенным риском ВСС [6]: синдром удлиненного интервала *QT*, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная ЖТ, синдром короткого интервала *QT*, аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка, гипертрофическая кардиомиопатия.

В Рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти (2015 г.) выполнение ЭКГ

покоя в 12 отведениях и амбулаторное мониторирование с целью выявления ЖНР имеют I класс показаний [1].

Анализ желудочковых нарушений ритма

Среди ЖНР наиболее опасными в плане ВСС на сегодняшний день считаются гемодинамически значимая ЖТ и фибрилляция желудочков [5, 9]. В основе этих нарушений ритма нередко лежит структурная патология сердца, в частности постинфарктный рубец, что создает условия для формирования механизма reentry [9].

На основании многочисленных исследований предложено ряд классификаций ЖНР, основанных на их потенциальном риске сердечно-сосудистой смертности [2]. В основе ЭКГ-классификаций ЖНР (B.Lown и M.Wolf, 1971; M.Ryan, 1975; R.Myerburg и соавт., 1984) лежат учет частоты желудочковых экстрасистол (более опасны частые – более 30 в час), морфология преждевременных комплексов QRS (более опасны полиморфные), количества преждевременных комплексов, наличия ЖТ (более опасна устойчивая ЖТ) [2]. Следует подчеркнуть, что стратификация риска ВСС на основании ЖНР должна проводиться с учетом наличия структурной патологии сердца, что нашло отражение в классификациях риска ВСС по J.Bigger (1984 г.) и R.Fogoros (2006 г.) [2, 7]. Желудочковая эктопическая активность у лиц без структурной патологии относится к категории низкого/среднего риска ВСС [10]. В то же время прогностическая значимость идиопатических ЖНР в настоящее время остается предметом исследований.

Подозрение на наличие частой желудочковой экстрасистолии, неустойчивой ЖТ является показанием к выполнению ХМ или более длительного мониторирования ЭКГ с помощью специальных устройств [1, 11]. У больных с ИБС с помощью ЭКГ-пробы с физической нагрузкой (велозерометрия, тредмил-тест) могут быть не только выявлены ЖНР, но и установлена их связь с ишемией миокарда [12]. Однако проведение нагрузочных тестов у лиц с высокой вероятностью ЖНР требует особой предосторожности и готовности медицинского персонала к проведению неотложной помощи и реанимации.

Анализ частоты и вариабельности сердечного ритма

ЭКГ и ХМ позволяют объективизировать оценку такого предиктора ВСС, как увеличенная частота сердечных сокращений (ЧСС) [13]. В ряде исследований продемонстрирована прогностическая ценность ЧСС как маркера ВСС [14, 15], а также риска ЖНР у пациентов с имплантируемым кардиовертером-дефибрилятором [16]. Зависимость величины ЧСС и ВСС имеет место у лиц как с кардиальной патологией, так и без нее [2].

Однако следует помнить о том, что ЧСС зависит от ряда факторов, в частности тонуса вегетативной нервной системы, наличия сопутствующей патологии, приема некоторых групп фармакологических препаратов (например, β -адреноблокаторы) [17], что требует дальнейшего изучения данного показателя для стратификации риска ВСС в отдельных группах пациентов.

Для оценки устойчивости структуры суточного сердечного ритма по данным ХМ предложен циркадный индекс в виде соотношения средней дневной и средней ночной ЧСС [11]. В норме циркадный индекс составляет 1,24–1,44 [11]. Данный показатель может характеризовать риск ВСС, как при его снижении (при синдроме удлиненного интервала QT, прогрессирующей сердечной недостаточности, диабетической вегетопатии), так и при его увеличении (при катехоламинергической ЖТ) [11, 18].

Анализ колебаний ЧСС и интервалов RR характеризует вариабельность сердечного ритма и отражает влияние на сердечный ритм вегетативной регуляции [1]. Установлено, что снижение вариабельности сердечного ритма связано с

повышенным риском ЖНР и смертности, прежде всего у лиц, перенесших инфаркт миокарда [2]. В то же время вариабельность сердечного ритма зависит от ряда факторов, включая возраст, пол, применяемые лекарственные средства, что затрудняет сравнение разных групп пациентов [8]. Существуют также технические ограничения, например, вариабельность сердечного ритма не может быть оценена у пациентов с фибрилляцией предсердий или частыми эктопическими комплексами [8, 11].

Турбулентность ритма сердца (ТРС) – это краткосрочные двухфазные колебания продолжительности сердечного цикла сразу после желудочковой экстрасистолы в виде первоначального увеличения ЧСС и ее последующего уменьшения до исходных значений [19]. Для оценки ТРС по ЭКГ предложены два показателя [2, 20]: начало турбулентности – Turbulence onset (ТО %), которое характеризует учащение синусового ритма вслед за желудочковой экстрасистолой, и наклон турбулентности – Turbulence slope (TS мс/RR), отражающий интенсивность замедления синусового ритма, следующего за его учащением. В норме ТО составляет менее 0%, а $TS > 2,5$ мс/RR [2]. Показатели ТРС могут рассчитываться в ходе ХМ, а также при электрокардиостимуляции, так называемая индуцированная турбулентность ритма [20].

Исследования, посвященные применению параметров ТРС для стратификации риска ВСС, выполнены в основном у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда [8, 21]. При этом значение данного маркера ВСС для лиц с некоронарогенной патологией остается недостаточно изученным. Важным ограничением для анализа ТРС с помощью ХМ является необходимость наличия во время исследования желудочковых экстрасистол. Дополнительным ограничением к широкому применению оценки ТРС является ее зависимость от таких факторов, как возраст, прием лекарственных препаратов, функция левого желудочка [19]. В настоящее время ТРС рассматривается в качестве одного из маркеров ВСС для многофакторной оценки.

Анализ ЭКГ-нарушений деполяризации

Удлинение QRS связано с риском ВСС [22]. По данным финского исследования, увеличение длительности QRS на каждые 27 мс сопровождается повышением риска ВСС на 27% [23]. В то же время удлинение QRS является неспецифичным маркером ВСС, поскольку может характеризовать общий риск смертности [8], что указывает на целесообразность использования данного показателя для стратификации риска ВСС совместно с другими критериями.

Внимание исследователей обращено на морфологию комплекса QRS. В частности, в качестве маркера ВСС рассматривался патологический зубец Q, который, как правило, обусловлен рубцовыми изменениями после перенесенного инфаркта миокарда [6, 12]. Однако данный показатель может быть связан не только с риском ВСС, но и с риском смерти от сердечной недостаточности [24]. В этой связи более информативным критерием стратификации риска ВСС представляется фрагментация комплекса QRS, которая, как предполагается, обусловлена фиброзными и/или рубцовыми изменениями миокарда [25]. В частности, установлено, что фрагментация комплекса QRS у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом присутствует в отведениях ЭКГ, отражающих зону рубца после инфаркта миокарда [26]. В ряде исследований показано значение фрагментации QRS для оценки риска ВСС [27, 28]. Применение фрагментации комплекса QRS в качестве маркера риска ВСС изучено как в группе больных с ИБС, так и при некоронарной патологии, в частности при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка [29]. В настоящее время фрагментация комплекса QRS

рассматривается в качестве одного из возможных показателей для скрининга риска ВСС [30].

Дополнительную информацию, которая недоступна для анализа при обычной записи ЭКГ, можно получить при специальной обработке сигналов: усиление и фильтрация высокочастотных сигналов, а также временное усреднение сигналов [7]. Это способствует стабильному разделению случайных шумов и низкоамплитудных (микровольтных) высокочастотных сигналов в конце комплекса QRS, так называемых поздних потенциалов желудочков (ППЖ). Возникновение ППЖ связывают с участками миокарда с замедлением деполяризации, которые могут быть субстратом для возникновения ЖНР по механизму reentry [2, 7]. Основой возникновения ППЖ могут быть зоны структурной неоднородности (например, чередование здоровых, ишемизированных участков миокарда и фиброза) [12].

Для выявления ППЖ при ХМ используются показатели: длительность фильтрованного комплекса QRS (totQRS) > 114 мс, длительность фильтрованного комплекса QRS на уровне 40 мкВ (LAS40) > 38 мс, среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS (RMS40) < 20 мкВ [31]. О наличии ППЖ свидетельствует соблюдение двух из этих критериев.

Наличие ППЖ позволяет прогнозировать индуцируемую ЖТ при инвазивном электрофизиологическом исследовании [8]. ППЖ могут использоваться в качестве малого диагностического критерия аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка [32]. В то же время результаты применения ППЖ для стратификации риска ВСС имеют противоречивый характер [8, 33], поэтому на сегодняшний день данная методика рассматривается только в качестве дополнительной диагностической информации.

Анализ ЭКГ-нарушений реполяризации

Альтернация волны T представляет собой изменение формы, амплитуды, длительности или полярности зубца T в нескольких последовательных кардиоциклах [31]. С помощью сигнал-усредненной ЭКГ можно обнаружить недоступную для анализа на обычной ЭКГ низкоамплитудную (микровольтную) альтернацию зубца T (МвАТ) [11]. Данный показатель свидетельствует об электрической нестабильности миокарда на фоне изменения процессов реполяризации [2]. МвАТ может быть оценена с помощью теста с физической нагрузкой, предсердной электрокардиостимуляции или ХМ [8]. Особенностью анализа МвАТ является ее оценка в определенных границах ЧСС. Признаки альтернации T-волны на фоне ЧСС ≤ 110 уд/мин свидетельствуют о положительном тесте, отсутствие альтернации T-волны при ЧСС > 110 уд/мин – об отрицательном тесте [34]. Получены данные о возможности применения МвАТ для стратификации риска ЖНР и ВСС при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [35, 36].

В качестве нормального значения МвАТ при ХМ может использоваться величина менее 55 мкВ [11]. В ряде исследований продемонстрирована связь значений МвАТ > 65 мкВ с риском ВСС [37–40]. Предсказательная точность данного показателя для риска ВСС продолжает изучаться.

Интервал от вершины волны T (Tpeak) до окончания волны T (Tend) на ЭКГ отражает дисперсию реполяризации желудочков [41, 42]. Удлинение этого интервала свидетельствует о высоком риске ЖНР, которые возникают после деполяризации миокарда по механизму reentry [43, 44]. Увеличение показателя Tpe связано с высоким риском ВСС и ЖНР в разных группах пациентов, в том числе у лиц с широким комплексом QRS, а также у лиц с нормальным интервалом QTc [45]. Кроме того, Tpe или соотношение Tpe/QT является предиктором аритмических событий при синдроме Бругада [46] и гипертрофической кардиомиопатии [47].

ЭКГ-синдром характеризуется элевацией точки J (соединение комплекса QRS и сегмента ST) на 0,1 мВ в 2 смежных

отведениях [48]. Наличие признаков ранней реполяризации на ЭКГ традиционно считается вариантом нормы, однако в последние годы получены данные ее потенциальной роли в качестве предиктора риска ЖНР [49, 50]. Были выделены потенциально более злокачественные в плане риска ЖНР изменения ранней реполяризации в виде нисходящей элевации сегмента ST. Показано, что у родственников пациентов первой степени родства, умерших от ВСС, более часто регистрировалась элевация точки J на ЭКГ по сравнению с контролем [51], что указывает на возможность наследственного характера формирования ЭКГ-признаков ранней реполяризации. Доступность для анализа и простота выявления ранней реполяризации делают данный показатель удобным для стратификации риска ВСС, однако нужны дальнейшие исследования для определения его предсказательной точности.

Имеются данные о взаимосвязи ишемической депрессии сегмента ST с риском сердечно-сосудистой смертности [2]. Для выявления ишемии миокарда может использоваться ЭКГ-проба с физической нагрузкой (велоэргометрия, тредмил-тест) [12]. ХМ обладает низкой чувствительностью в выявлении ишемии миокарда из-за физических нагрузок низкого уровня [11]. Тем не менее ХМ в случае подозрения на ЖНР у больных с ИБС может дать дополнительную информацию: не только выявить эпизоды ишемического смещения ST–T, но и охарактеризовать их продолжительность, связь с ЖНР и клиническими проявлениями (симптомные и бессимптомные эпизоды) [11, 12].

ЭКГ-критерии гипертрофии миокарда продолжают использоваться в клинической практике, несмотря на внедрение методов визуализации, более точно оценивающих наличие структурных изменений миокарда [52, 53]. Наиболее распространенными являются вольтажные критерии ГЛЖ по ЭКГ: индекс Соколова–Лайона ($\text{SV1+RV5} > 35 \text{ мм}$), Корнелиуское произведение (RaVL+SV5) $\text{мм} \times \text{QRS мс} > 2440 \text{ мм} \times \text{мс}$, $\text{RaVL} > 11 \text{ мм}$ [52]. В ряде исследований показано, что ЭКГ-признаки ГЛЖ являются независимым предиктором ВСС [54], даже при отсутствии ЭхоКГ-подтверждения гипертрофии миокарда [55]. В качестве возможной причины обсуждается то, что ЭКГ-признаки ГЛЖ могут отражать электрическое ремоделирование миокарда, самостоятельное от анатомического ремоделирования характеризующееся риском ВСС.

Анализ интервала QT

Интервал QT отражает продолжительность желудочковой деполяризации и реполяризации. Поскольку длительность интервала QT зависит от ЧСС, его анализ требует коррекции относительно последней. Чаще всего используются формулы Базетта: $\text{QTc} = \text{QT} / \sqrt{\text{RR}}$, где QTc – скорректированная (относительно ЧСС) величина интервала QT. Удлинением считается $\text{QTc} > 450 \text{ мс}$ у мужчин и более 460 мс у женщин. Удлинение интервала QT отражает неоднородность процессов реполяризации миокарда желудочков [2] и расценивается как предиктор жизнеопасных ЖНР, в том числе полиморфной (веретенообразной) желудочковой тахикардии и ВСС [56]. Удлинение интервала QT может иметь место при ряде наследственных (синдром удлиненного QT) и приобретенных заболеваний (ГЛЖ, инфаркт миокарда) сердца [2]. Установлено, что идиопатическое удлинение интервала QT также является предиктором ВСС [57]. В Рекомендациях ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти (2015 г.) выполнение амбулаторного мониторингирования ЭКГ в 12 отведениях для оценки изменений интервала QT у лиц с предполагаемыми или доказанными ЖНР имеет I класс показаний [1]. В то же время имеются противоречивые данные в отношении возможности применения увеличенного интервала QT в качестве самостоятельного ЭКГ-предиктора ВСС [8]. Кро-

ме того, следует помнить о том, что на этот показатель может оказывать влияние прием лекарств различных фармакологических групп [2, 58].

Заключение

ВСС на сегодняшний день остается серьезной проблемой в клинической практике. Она актуальна не только для пациентов с уже имеющейся кардиальной патологией, но и для относительно здоровых лиц. Ежегодно внезапно умирают люди молодого трудоспособного возраста, что имеет социально-экономические последствия. В связи с этим разработка и внедрение в клиническую практику предикторов риска ВСС с помощью доступных и информативных диагностических методов являются важной задачей, для решения которой могут использоваться ЭКГ и амбулаторное мониторирование ЭКГ. В то же время анализ современной научной литературы свидетельствует о необходимости комплексного анализа ЭКГ-предикторов риска ВСС с учетом клинических данных и результатов других методов диагностики.

Литература/References

- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 2015; 36 (41): 2793–867.
- Внезапная сердечная смерть. Под ред. Е.В.Шляхто, Г.П.Арутюнова, Ю.Н.Беленкова, А.В.Ардашева. М.: Медпрактика-М, 2015. / Vnezapnaia serdechnaia smert'. Pod red. E.V.Shliakhto, G.P.Arutiunova, Ju.N.Belenkova, A.V.Ardasheva. M.: Medpraktika-M, 2015. [in Russian]
- Eckart RE, Shry EA, Burke AP et al. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1254–61.
- Wellens HJJ. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. Eur Heart J 2014; 35: 1642–51.
- Лебедев Д.С., Седов В.М., Немков А.С. и др. Имплантируемые устройства в лечении желудочковых тахикардий и сердечной недостаточности. СПб., 2005. / Lebedev D.S., Sedov V.M., Nemkov A.S. i dr. Implantiruemye ustroystva v lechenii zheludochkovykh takhiaritmii i serdechnoi nedostatochnosti. SPb., 2005. [in Russian]
- Narayanan K, Chugh SS. The 12-lead electrocardiogram and risk of sudden death: current utility and future prospects. Europace 2015; 17: ii7–ii13.
- Никитин А.Э., Гришаев С.Л., Свистов А.С., Никифоров В.С. Электрическая нестабильность миокарда: причины, диагностика, лечение. СПб.: ВИТ-Принт, 2010. / Nikitin A.E., Grishaev S.L., Svistov A.S., Nikiforov V.S. Elektricheskaja nestabil'nost' miokarda: prichiny, diagnostika, lechenie. SPb.: VIT-Print, 2010. [in Russian]
- Abdelghani SA, Rosenthal TM, Morin DP. Surface Electrocardiogram Predictors of Sudden Cardiac Arrest. Ochsner J 2016; 16 (3): 280–9.
- Santangeli P, Muser D, Maeda S et al. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Rhythm 2016; 13 (7): 1552–9.
- Marine JE, Shetty V, Chow GV et al. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced nonsustained ventricular tachycardia in asymptomatic volunteers: BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging). J Am Coll Cardiol 2013; 62: 595–600.
- Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Рос. кардиологический журн. 2014; 2 (106): 6–71. / Natsional'nye rossiiskie rekomendatsii po primeneniiu metodiki kholtzerovskogo monitorirovaniia v klinicheskoi praktike. Ros. kardiologicheskii zhurn. 2014; 2 (106): 6–71. [in Russian]
- Никифоров В.С., Никитин А.Э., Тынченко В.В., Свистов А.С. Ишемическая дисфункция миокарда. М.: АПКПРО, 2005. / Nikiforov V.S., Nikitin A.E., Tyrenko V.V., Svistov A.S. Ishemicheskaja disfunktsiia miokarda. M.: APKPRO, 2005. [in Russian]
- Soliman EZ, Elsalam MA, Li Y. The relationship between high resting heart rate and ventricular arrhythmogenesis in patients referred to ambulatory 24 h electrocardiographic recording. Europace 2010; 12 (2): 261–5.
- Jouven X, Zureik M, Desnos M et al. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men. Cardiovasc Res 2001; 50: 373–8.
- Zhang D, Shen X, Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: a metaanalysis. CMAJ 2016; 188 (3): E53–E63.
- Cale R, Mendes M, Brito J et al. Resting heart rate is a powerful predictor of arrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. Rev Port Cardiol 2011; 30: 199–212.
- Teodorescu C, Reinier K, Uy-Evanado A et al. Resting heart rate and risk of sudden cardiac death in the general population: influence of left ventricular systolic dysfunction and heart rate-modulating drugs. Heart Rhythm 2013; 10: 1153–8.
- Makarov L, Kyryleva T, Chuprova S. Short PR interval, high circadian index and bradycardia – pattern with high risk of syncope and sudden death in children with catecholaminergic ventricular tachycardia. Europ Heart J 2004; 25: 22–3.
- Bauer A, Malik M, Schmidt G et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. J Am Coll Cardiol 2008; 52 (17): 1353–65.
- Watanabe MA. Heart rate turbulence: a review. Indian Pacing Electrophysiol J 2003; 3 (1): 10–22.
- Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a new predictor for risk of sudden cardiac death. Ann Noninvasive Electrocardiol 2005; 10 (1): 102–9.
- Morin DP, Oikarinen L, Viitasalo M et al. QRS duration predicts sudden cardiac death in hypertensive patients undergoing intensive medical therapy: the LIFE study. Eur Heart J 2009; 30 (23): 2908–14.
- Kurl S, Makikallio TH, Rautaharju P et al. Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men. Circulation 2012; 125: 2588–94.
- Loring Z, Zareba W, McNitt S et al. ECG quantification of myocardial scar and risk stratification in MADIT-II. Ann Noninvasive Electrocardiol 2013; 18: 427–35.
- Das MK, Saha C, El Masry H et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. Heart Rhythm 2007; 4 (11): 1385–92.
- Gong B, Li Z. Total mortality, major adverse cardiac events, and echocardiographic-derived cardiac parameters with fragmented QRS complex. Ann Noninvasive Electrocardiol 2016; 21 (4): 404–12.
- Brenyo A, Pietrasik G, Barshesht A et al. QRS fragmentation and the risk of sudden cardiac death in MADIT II. J Cardiovasc Electrophysiol 2012; 23: 1343–8.
- Terho HK, Tikkanen JT, Junttila JM et al. Prevalence and prognostic significance of fragmented QRS complex in middle-aged subjects with and without clinical or electrocardiographic evidence of cardiac disease. Am J Cardiol 2014; 114: 141–7.
- Canpolat U, Kabakçi G, Aytemir K et al. Fragmented QRS complex predicts the arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. J Cardiovasc Electrophysiol 2013; 24 (11): 1260–6.
- Pietrasik G, Zareba W. QRS fragmentation: diagnostic and prognostic significance. Cardiol J 2012; 19 (2): 114–21.
- Громова О.И., Александрова С.А., Макаренко В.Н., Голухова Е.З. Современные предикторы жизнеугрожающих аритмий. Креативная кардиология. 2012; 2: 30–46. / Gromova O.I., Aleksandrova S.A., Makarenko V.N., Golukhova E.Z. Sovremennye prediktory zhiznuegrozhaiushchikh aritmii. Kreativnaia kardiologiya. 2012; 2: 30–46. [in Russian]
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. Eur Heart J 2010; 31 (7): 806–14.
- Bauer A, Guzik P, Barthel P et al. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. Eur Heart J 2005; 26 (8): и755–761.
- Kitamura H, Ohnishi Y, Okajima K et al. Onset heart rate of microvolt-level T-wave alternans provides clinical and prognostic value in nonischemic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2002; 39 (2): 295–300.
- Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC et al. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 456–63.
- Verrier RL, Nieminen TT. Usefulness of T-wave alternans in sudden death risk stratification and guiding medical therapy. Ann Noninvasive Electrocardiol 2010; 15 (3): 276–88.
- Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP et al.; REFINe Investigators. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction: the REFINe study. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 2275–84.
- Stein PK, Sanghavi D, Domitrovich PP et al. Ambulatory ECG-based T-wave alternans predicts sudden cardiac death in high-risk post-MI patients with left ventricular dysfunction in the EPHEsus study. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 19: 1037–42.
- Nieminen T, Lehtimäki T, Viik J et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. Eur Heart J 2007; 28: 2332–7.
- Sakaki K, Ikeda T, Miwa Y et al. Time-domain T-wave alternans measured from Holter electrocardiograms predicts cardiac mortality in patients with left ventricular dysfunction: A prospective study. Heart Rhythm 2009; 6: 332–7.
- Ophof T, Coronel R, Janse MJ. Is there a significant transmural gradient in repolarization time in the intact heart?: repolarization gradients in the intact heart. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009; 2 (1): 89–96.

42. Taggart P, Sutton PM, Opthof T et al. Transmural repolarisation in the left ventricle in humans during normoxia and ischaemia. *Cardiovasc Res* 2001; 50 (3): 454–62.
43. Gupta P, Patel C, Patel H et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008; 41: 567–74.
44. Liu T, Brown BS, WuY et al. Blinded validation of the isolated arterially perfused rabbit ventricular wedge in preclinical assessment of drug-induced proarrhythmias. *Heart Rhythm* 2006; 3: 948–56.
45. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 441–7.
46. Letsas KP, Weber R, Aschheimer K et al. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Europace* 2010; 12: 271–4.
47. Shimizu M, Ino H, Okeie K et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol* 2002; 25: 335–9.
48. Ali A, Butt N, Sheikh AS. Early repolarization syndrome: a cause of sudden cardiac death. *World J Cardiol* 2015; 7 (8): 466–75.
49. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358 (19): 2016–23.
50. Tikkanen JT, Wichmann V, Junttila MJ et al. Association of early repolarization and sudden cardiac death during an acute coronary event. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 714–8.
51. Nunn LM, Bhar-Amato J, Lowe MD et al. Prevalence of J-point elevation in sudden arrhythmic death syndrome families. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (3): 286–90.
52. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34 (28): 2159–219.
53. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16 (6): 577–605.
54. Wachtell K, Okin PM, Olsen MH et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation* 2007; 116: 700–5.
55. Narayanan K, Reinier K, Teodorescu C et al. Electrocardiographic versus echocardiographic left ventricular hypertrophy and sudden cardiac arrest in the community. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1040–6.
56. Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E et al. Electrocardiographic QT interval and mortality: a meta-analysis. *Epidemiology* 2011; 22: 660–70.
57. Chugh SS, Reinier K, Singh T et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation* 2009; 119: 663–70.
58. Yang P, Kanki H, Drolet B et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 2002; 105: 1943–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Метсо Кристина Владимировна – аспирант каф. функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: metso.kr@gmail.com

Фибрилляция предсердий при гипертрофической кардиомиопатии: современные аспекты эпидемиологии, факторов риска, патогенеза и фармакотерапии

А.А.Стрельцова^{✉1}, А.Я.Гудкова^{1,2}, А.А.Костарева^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

✉ anikas1985@gmail.com

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из основных нарушений ритма у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). В обзорной статье представлены данные об эпидемиологии, излагаются новейшие представления о факторах риска и патогенезе, в частности роли инсулинорезистентности в возникновении этого нарушения ритма при ГКМП. Отражены современные подходы к лечению данного нарушения ритма при ГКМП с учетом существующих международных рекомендаций.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, фибрилляция предсердий, инсулинорезистентность, фармакотерапия.

Для цитирования: Стрельцова А.А., Гудкова А.Я., Костарева А.А. Фибрилляция предсердий при гипертрофической кардиомиопатии: современные аспекты эпидемиологии, факторов риска, патогенеза и фармакотерапии. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 34–39. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.34-39

Review

Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: modern aspects of epidemiology, risk factors, pathogenesis and medication-assisted treatment

А.А.Стрельцова^{✉1}, А.Я.Гудкова^{1,2}, А.А.Костарева^{1,2}

¹V.A.Almazov National Medical Research Center. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2;

²I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8

✉ anikas1985@gmail.com

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is a particularly important arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). This article describes the epidemiology of AF within the HCM population and analyses risk factors for the development of AF. The possible relation between the development of atrial fibrillation (AF) and insulin resistance in patients with HCM is also discussed. Here, we also review the outcomes associated with AF in HCM population and pharmacologic treatment strategies in this patient group.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, sudden cardiac death, atrial fibrillation, insulin resistance, pharmacologic treatment.

For citation: Streltsova A.A., Gudkova A.Ya., Kostareva A.A. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: modern aspects of epidemiology, risk factors, pathogenesis and medication-assisted treatment. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 34–39. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.34-39

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – одно из самых распространенных наследственных заболеваний сердца. Согласно современным рекомендациям, ГКМП определяют во всех случаях гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) неясного генеза при условии, что толщина стенок левого желудочка (ЛЖ) ≥ 15 мм в одном или более сегментах миокарда по данным визуализирующих методик (эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии – МРТ, компьютерной томографии) [1].

По данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости заболевания составляет 1:500 (0,2%) в общей популяции, однако с внедрением более чувствительных методов диагностики, генетического тестирования и тщательного семейного скрининга эта частота может оказаться заниженной [2].

По данным современной литературы, ГКМП является генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, причиной которого являются более 1,400 мутаций как минимум в 11 генах, кодирующих белки саркомера и саркомер-ассоциированные белки, ответственные за сократительную функцию сердца [3–8].

При этом у 5% пациентов с ГКМП присутствуют 2 и более мутаций в одном гене или разных генах [9–12]. Опи-

санные генетические дефекты характеризуются разной степенью пенетрантности, выраженностью морфологических и клинических проявлений. Взаимосвязь между генотипом и клиническим фенотипом – предмет активного изучения.

К основным видам летальных исходов при ГКМП относятся: внезапная сердечная смерть, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и декомпенсация сердечной недостаточности (СН). Данная патология – одна из самых частых причин внезапной сердечной смерти у молодых людей [13].

Диапазон клинических проявлений при ГКМП крайне велик – от бессимптомных до неуклонно прогрессирующих и трудно поддающихся медикаментозному лечению форм, сопровождающихся тяжелой симптоматикой. При этом первым и единственным проявлением заболевания может стать внезапная сердечная смерть. Часто пациенты с данной патологией страдают разными нарушениями ритма [14]. В 12–28% случаев, по данным медицинской литературы, ГКМП проявляется фибрилляцией предсердий – ФП [15–19].

ФП – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Распространенность ФП составляет 1–2% в общей популяции и с возрастом увеличивается: от менее 0,5% в

Таблица 1. Факторы риска возникновения ФП у пациентов с ГКМП (адаптировано из статьи С.Самм, А.Самм, 2017 г. [23])

Факторы риска	Показатели	Данные литературы
Размер ЛП	>50 мм	P.Spirito, С.Аutore и соавт. [27]
Объем ЛП	≥56 мл	T.Tani, K.Tanabe и соавт. [28]
Пожилый возраст		I.Olivotto, F.Cecchi и соавт. [29], M.Losi, S.Betocchi и соавт. [30], K.Siontis, J.Geske и соавт. [31]
Биомаркеры	Повышение уровней NT-proBNP в крови	K.Siontis, J.Geske и соавт. [31]
Ухудшение класса ХСН	ХСН III–IV ФК (NYHA)	I.Olivotto, F.Cecchi и соавт. [29]
Вовлечение правых отделов сердца	Снижение TAPSE, дилатация правого предсердия (оценка при МРТ сердца)	C.Doesch, D.Lossnitzer и соавт. [32]
Обструкция ВТЛЖ		C.Autore, P.Bernabo и соавт. [33]
Генетические факторы	• Мутация Arg663His (rs371898076) в гене MYH7	E.Gruver, D.Fatkin и соавт. [25]
	• Мутации АПФ	A.Ogimoto, M.Hamada и соавт. [26]

40–50 лет до 5–15% в 80 лет. В Европе ФП страдают более 6 млн человек, а ее распространенность за следующие 50 лет на фоне старения населения увеличится по крайней мере в 2 раза [20]. У мужчин ФП развивается чаще, чем у женщин [20]. Пожизненный риск развития ФП составляет около 25% после 40 лет [21].

Несмотря на очевидный прогресс в профилактике и лечении ФП, это нарушение ритма остается одной из самых главных причин развития ОНМК, СН, внезапной сердечной смерти и сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире [22]. Описана связь ФП с нарушением функции щитовидной железы, ожирением, сахарным диабетом (СД), хронической обструктивной болезнью легких, хронической болезнью почек. ФП также может быть ассоциирована с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с ишемической болезнью сердца (включая инфаркт миокарда), гипертонической болезнью, патологией клапанов, СН, некоторыми врожденными пороками сердца, а также кардиомиопатиями [20, 22].

Проблема ФП при ГКМП полиэтиологична, что диктует необходимость поиска факторов риска и механизмов развития для ранней диагностики и профилактики осложнений. В данной обзорной статье обсуждаются новейшие представления об ассоциации ФП и ГКМП, роли инсулинорезистентности в патогенезе развития ФП при ГКМП, а также современные подходы к лечению данного нарушения ритма при ГКМП.

Так, С.Самм, А.Самм в обзорной статье 2017 г. подробно излагают факторы риска возникновения ФП при ГКМП: повышение уровней NT-proBNP в крови, увеличение размера и объема левого предсердия (ЛП), хроническая СН (ХСН) III–IV функционального класса – ФК (New York Heart Association – NYHA), пожилой возраст, обструкция выходного тракта ЛЖ (ВТЛЖ), вовлечение правых отделов сердца, генетические факторы [23].

В работе Н.С.Крыловой, А.Е.Демкиной и соавт. от 2015 г. была выявлена связь наличия ФП/трепетания предсердий с увеличением возраста, выраженностью клинической симптоматики, увеличением размера ЛП, выраженностью легочной гипертензии, величиной максимального градиента в ВТЛЖ. По результатам исследования авторы предложили модель прогнозирования риска развития ФП/трепетания предсердий у больных ГКМП с использованием трех предикторов: возраста больного, диаметра ЛП и максимального градиента давления в ВТЛЖ [24].

Заслуживают внимания результаты исследования E.Gruver, D.Fatkin и соавт. 1999 г., в котором доказана связь мутации Arg663His (rs371898076) в гене MYH7 и высокой частоты ФП у пациентов с ГКМП [25]. Также описана ассоциация мутаций ангиотензинпревращающих ферментов (АПФ) с развитием ФП при ГКМП [26].

В табл. 1 представлены данные зарубежной литературы, посвященные факторам риска возникновения ФП при ГКМП.

Клиническому и прогностическому значению ФП при ГКМП посвящено большое количество зарубежных и отечественных исследований.

В эпидемиологическом исследовании В.Марон, I.Olivotto и соавт., которое включало 744 пациента с ГКМП, 13% всех летальных исходов приходилось на ОНМК, ассоциированное с ФП (возраст 73 ± 14 лет) [34]. W.Yang и соавт. в своей работе 2009 г. продемонстрировали, что ФП является фактором риска развития разных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ГКМП (включая внезапную сердечную смерть, госпитализацию в связи с декомпенсацией СН и ОНМК) при однофакторном анализе; тем не менее многофакторный анализ не показал, что ФП – независимый предиктор данных событий [35]. С точки зрения патофизиологии этот феномен можно объяснить следующими причинами: 1 – систолическая дисфункция вследствие потери предсердной систолы; 2 – уменьшение наполнения желудочков, увеличение обструкции ВТЛЖ вследствие увеличения частоты сердечных сокращений; 3 – ОНМК [37].

Кроме того, опубликованы данные, что у пациентов после хирургического лечения обструкции ВТЛЖ возникновение постоперационной ФП ассоциировано с повышенным риском комбинированных конечных точек (смерти от кардиальных причин, разрядки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, реанимационных мероприятий по случаю внезапной сердечной смерти, ОНМК, госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности) [36]. Анализ данных, проведенный I.Olivotto, F.Cecchi и соавт. в 2001 г. на комбинированной когорте больных из Италии и США (480 больных ГКМП, из них 107 – ГКМП с ФП), показал, что появление ФП при ГКМП приблизительно в 4 раза повышало риск ГКМП-ассоциированных летальных исходов (в результате декомпенсации сердечной недостаточности и ОНМК), по сравнению с группой больных ГКМП с синусовым ритмом. При этом у больных ГКМП взаимосвязи между клинически подтвержденной ФП и внезапной сердечной смертью выявлено не было. Также у когорты больных ГКМП с ФП в 8 раз возрастал риск ишемического ОНМК, по сравнению с больными ГКМП с синусовым ритмом (21% против 2,6%) [29].

Эти результаты находят подтверждение в других международных исследованиях. Так по данным T.Tian, Y.Wang и соавт. от 2013 г., наличие ФП при ГКМП достоверно ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности (уровень значимости $p < 0,001$), тяжелой ХСН ($p < 0,001$) и ишемического ОНМК ($p < 0,001$). При этом, по данным многофакторного анализа, ФП является независимым предиктором ОНМК-ассоциированной смерти ($p = 0,03$), СН высокого ФК ($p = 0,04$) и ишемического ОНМК ($p < 0,001$) у пациентов с ГКМП [38].

Однако, несмотря на достижения молекулярной биологии и генетики, не существует единого мнения о механизмах, обуславливающих развитие ФП при ГКМП.

Патофизиологические механизмы, приводящие к нарушению электропроводимости, хорошо изучены. Выделяют несколько групп патофизиологических изменений в ткани предсердий, ассоциированных с развитием ФП: повреждение ионных каналов, миоцитов, эндотелиальные и сосудистые повреждения, изменения автономной нервной системы, экстрацеллюлярного матрикса, функции фибробластов и жировых клеток [22]. В этой связи особый интерес представляет метаболический синдром (МС), вклад которого в развитие ФП подробно описан [39–41]. Общеизвестно, что МС – это кластер факторов кардиометаболического риска. Он характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ [42].

В ретроспективном исследовании Е.И.Барановой и соавт. от 2013 г., в ходе которого были проанализированы истории болезни пациентов с ФП, госпитализированных в клинику факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» за 2 периода – с 1985 по 1990 г. и с 2005 по 2010 г., обращает на себя внимание значительное увеличение числа больных с ФП и МС, имеющих сочетание АГ с избыточной массой тела и СД типа 2 [43]. Вопрос о том, является ли МС самостоятельным фактором риска ФП или этот риск складывается из отдельных компонентов МС, остается на сегодняшний день открытым [44].

Так, если говорить об одном из компонентов МС – ожирении, ведущими патогенетическими механизмами развития ФП являются диастолическая дисфункция ЛЖ, увеличение активности симпатической нервной системы, воспаление и повышение жировой инфильтрации предсердий [45].

Инсулинорезистентность – один из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [46]. В то же время роль инсулинорезистентности в патогенезе ФП до конца не исследована. По данным медицинской литературы, инсулинорезистентность ассоциирована с системным хроническим воспалительным ответом, характеризуемым повреждением продукции цитокинов и активацией воспалительного сигнального пути [47]. Таким образом, одним из возможных патогенетических механизмов развития ФП при инсулинорезистентности являются воспаление и оксидативный стресс. В ряде научных работ уже описано повышение уровней СРБ и оксидантов у пациентов с ФП [48, 49].

К. Murakami, Y. Shigematsu и соавт. [50] в своей статье 2004 г. изучают роль инсулинорезистентности при ГКМП. В исследование были включены 3 группы больных: 1-я группа – 55 пациентов с ГКМП и отсутствием СД (средний возраст 57 ± 10 лет), 2-я группа – 35 пациентов с эссенциальной гипертензией и отсутствием СД (средний возраст 56 ± 9 лет), 3-я группа (контроль) – 15 человек с нормальным уровнем артериального давления (средний возраст 53 ± 15 лет). Оценка инсулинорезистентности производилась с помощью индекса НОМА-IR. По результатам индекс НОМА-IR был значительно выше в 1-й группе (ГКМП) по сравнению со 2 и 3-й группами. Этот показатель с высокой степенью достоверности коррелировал с индексом массы миокарда ЛЖ. Многофакторный регрессионный анализ показал, что независимыми детерминантами индекса НОМА-IR явились градиент давления в ВТЛЖ в покое, толщина межжелудочковой перегородки, индекс массы тела в группе ГКМП. Таким образом, по мнению авторов, у пациентов с ГКМП без наличия СД или артериальной гипертензии присутствует инсулинорезистентность [50].

Существуют данные, что особенностью инсулинорезистентности при ГКМП является корреляция с фактором некроза опухоли α [51].

В исследовании Y. Shigematsu, M. Hamada и соавт. 2011 г. [52] впервые упоминается о риске развития ФП при ГКМП в контексте инсулинорезистентности. Из 88 пациентов с

ГКМП, включенных в исследование, у 34 была выявлена ФП (у 22 – постоянная форма ФП, у 12 – пароксизмальная), у 54 пациентов был документирован синусовый ритм. У 27 (31%) пациентов, включенных в исследование, была обнаружена инсулинорезистентность. Индекс НОМА-IR также с высокой степенью достоверности коррелировал с размером ЛП и диастолической дисфункцией ЛЖ. Индекс НОМА, размер ЛП и отношение E/e' у пациентов с ГКМП и постоянной формой ФП были достоверно выше (уровень значимости $p < 0,01$) по сравнению с больными с ГКМП и синусовым ритмом. Кроме того, частота случаев инсулинорезистентности (уровень значимости $p < 0,05$) у пациентов с ГКМП и постоянной/пароксизмальной формой ФП была значительно выше, чем у больных с ГКМП и синусовым ритмом. Однофакторный логистический анализ данных показал, что инсулинорезистентность, увеличение размеров ЛП и нарушение диастолической функции ЛЖ – детерминанты ФП. В ходе многофакторного регрессионного анализа было выявлено, что важнейшей детерминантой размера ЛП является НОМА-индекс ($p = 0,0005$), независимо от отношения E/e' , конечно-диастолического объема ЛЖ, конечно-систолического объема ЛЖ и фракции выброса (ФВ) ЛЖ. НОМА-индекс ($p = 0,0019$) и плазменный уровень BNP ($p = 0,0001$) – независимые детерминанты отношения E/e' . Взаимосвязь НОМА-индекса и отношения E/e' (одного из основных эхокардиографических показателей диастолической дисфункции ЛЖ), независимая от параметров гемодинамики ЛЖ и структуры, дает возможность предположить, что прямые гемодинамически независимые эффекты инсулинорезистентности на миокард могут играть существенную роль в развитии повреждения диастолической функции ЛЖ при ГКМП. Таким образом, авторы делают выводы о том, что инсулинорезистентность может лежать в основе высокой распространенности ФП при ГКМП.

Возможным механизмом, с помощью которого инсулинорезистентность влияет на развитие ФП, является взаимосвязь с увеличением размера ЛП и диастолической дисфункцией [52]. Для дальнейшего изучения роли инсулинорезистентности в патогенезе развития ФП при ГКМП необходимы дополнительные клинические исследования. Изучение механизмов, лежащих в основе высокой распространенности ФП при ГКМП, позволит по-новому взглянуть на данную проблему, разработать критерии стратификации риска, методы профилактики осложнений и эффективного лечения.

Тактика ведения пациентов с ГКМП и ФП основана на следующих основополагающих документах: рекомендациях ESC (Европейское общество кардиологов – European Society of Cardiology) и ACCF (American College of Cardiology Foundation)/AHA (American Heart Association) по ФП и ГКМП [1, 53].

При назначении терапии ФП необходимо учитывать особенности ГКМП.

У пациентов со впервые появившейся или плохо контролируемой ФП восстановление синусового ритма и адекватный контроль ритма – приоритетные задачи. Их следует рассматривать до решения вопроса об инвазивной терапии (класс рекомендаций IIa C) [1]. Немедленная прямая электрическая кардиоверсия рекомендуется у гемодинамически нестабильных пациентов [1]. Эффективность β -адреноблокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов в терапии ФП доказана многими клиническими исследованиями, и в настоящее время эти классы препаратов являются необходимыми и обязательными компонентами как неотложной, так и поддерживающей терапии ФП при ГКМП у гемодинамически стабильных пациентов [1]. Раннее и агрессивное лечение у пациентов со структурно неизмененным сердцем повышает шансы восстановления и дальнейшего сохранения синусового ритма [54].

Таблица 2. Лекарственные препараты, применяемые в терапии ФП при ГКМП у взрослых – согласно рекомендациям ESC от 2014 г. [1] и рекомендациям ACCF/АНА от 2011 г. [53] (адаптировано из статьи E.Ammirati, R.Contri и соавт. 2016 г. [56])

Лекарственные препараты	Показания	ESC (2014 г.)	ACCF/АНА (2011 г.)	Побочные эффекты
β-Адреноблокаторы (бисопролол или карведилол, если присутствует систолическая дисфункция ЛЖ)	Замедление желудочкового ответа при ФП в качестве неотложной терапии у гемодинамически стабильных пациентов, в дальнейшем контроль частоты сокращений желудочков	IC	IC	- Хронотропная некомпетентность - Бронхиальная астма - Снижение АВ-проведения (для пропранолола) - Депрессия (для пропранолола)
Верапамил/дилтиазем (если сохранна ФВ ЛЖ)	Замедление желудочкового ответа при ФП в качестве неотложной терапии у гемодинамически стабильных пациентов, в дальнейшем контроль частоты сокращений желудочков	IC	IC	- Снижение АВ-проведения - Отек голеностопных суставов
Дигоксин (если только ФВ ЛЖ<50%, отсутствуют обструкция ВТЛЖ и симптоматика)	Контроль частоты сокращений желудочков при ФП	IIb C	–	- Желудочковая экстрасистолия - АВ-блокада - Тромбоцитопения - Депрессия, нарушение сна - Диарея, рвота
Пероральные антикоагулянты (независимо от шкалы CHA2DS2-VASc/также после одного эпизода)	Профилактика кардиоэмболических событий	IB	IC	
Новые пероральные антикоагулянты	Профилактика кардиоэмболических событий	IB (в качестве 2-й линии)	IC (в качестве 2-й линии)	
Амиодарон	Профилактика рецидивов ФП	IIa B	IIa B	- Удлинение QTc - Фотосенсибилизация - Дисфункция щитовидной железы - Интерстициальное заболевание легких
Соталол	Профилактика рецидивов ФП		IIb C	
Дизопирамид (при наличии обструкции ВТЛЖ совместно с β-адреноблокаторами или верапамилом)	Профилактика рецидивов ФП	IIb C	IIa B (также без обструкции ВТЛЖ)	- Удлинение QTc - Антихолинергические эффекты

Примечание. АВ-проведение – атриовентрикулярное проведение.

Из антиаритмических препаратов амиодарон следует рассматривать для контроля ритма или для поддержания синусового ритма после прямой электрической кардиоверсии (класс рекомендаций IIa B) [1].

J. Moore, L. Trager и соавт. в статье 2018 г. [55] изучали возможность применения дофетилида для контроля ритма у пациентов с ГКМП и ФП. Дофетилид хорошо переносился пациентами и в целом способствовал лечению ФП у 21 (84%) из 25 больных. Для изучения безопасности и эффективности дофетилида в терапии ФП у пациентов с ГКМП необходимы дальнейшие исследования.

У пациентов с размером ЛПД≥45 мм каждые 6–12 мес показано проведение 24-часового холтеровского монитори-

рования электрокардиограммы для выявления ФП и определения риска внезапной смерти (класс IIa) [22, 57].

В статье E.Ammirati, R.Contri и соавт. от 2016 г. обобщены основные рекомендации по медикаментозной терапии ГКМП [56]. Лекарственные препараты, применяемые в терапии ФП при ГКМП, представлены в табл. 2.

В связи с тем, что развитие ФП у пациентов с ГКМП ассоциировано с высоким риском смерти, оральная антикоагулянтная терапия должна быть назначена даже после одного эпизода возникновения ФП, несмотря на шкалу CHA2DS2VASc [18, 29, 57]. Варфарин является препаратом выбора.

C.Camm, A.Camm в своей обзорной статье 2017 г. [23] отметили основные положения антикоагулянтной терапии

Таблица 3. Современные рекомендации по назначению антикоагулянтной терапии у пациентов с ГКМП и ФП (адаптировано из статьи C.Camm, A.Camm 2017 г. [23])

Рекомендации	Год	Группа пациентов	Антикоагулянты (1-я линия)	Класс рекомендаций
Рекомендации ESC по диагностике и лечению ГКМП [1]	2014	Все пациенты с ГКМП и ФП	Антагонисты витамина К	I
Рекомендации ESC по лечению ФП [22]	2016	Все пациенты с ГКМП и ФП	Не антагонисты витамина К	I
Рекомендации ACCF/АНА по диагностике и лечению ГКМП [53]	2011	Все пациенты с ГКМП и ФП	Антагонисты витамина К	I
Рекомендации АНА/ACC/HRS по лечению пациентов с ФП [58]	2014	Все пациенты с ГКМП и ФП	Без уточнения (антагонисты витамина К или не антагонисты витамина К)	I
Рекомендации JCS по диагностике и лечению пациентов с ГКМП [59]	2012	Все пациенты с ГКМП и ФП	Без уточнения (антагонисты витамина К или не антагонисты витамина К)	–
Рекомендации JCS по фармакотерапии ФП [60]	2013	Все пациенты с ГКМП и ФП	Без уточнения (антагонисты витамина К или не антагонисты витамина К)	IIa

при ФП и ГКМП. Современные международные рекомендации по назначению антикоагулянтов представлены в табл. 3.

О целесообразности проведения радиочастотной катетерной абляции ФП больным с ГКМП до сих пор существуют противоречивые мнения.

В статье Д.С.Лебедева, Е.Н.Михайлова и соавт. от 2008 г. описан клинический пример успешной катетерной абляции хронической ФП у пациента с ГКМП и значительным расширением ЛП [61].

Н.Ikenaga, Y.Nakano и соавт. в работе 2017 г. [62] утверждают, что радиочастотная катетерная абляция ФП способствует снижению среднего давления в ЛП сразу после проведения вмешательства. Частота ранних рецидивов (в течение первых 30 дней после абляции) несколько выше в группе пациентов с ГКМП в сравнении с пациентами без ГКМП, однако уровень поздних рецидивов (более 30 дней после абляции) практически одинаков между группами.

По мнению R.Providencia, P.Elliott и соавт. в статье от 2016 г. [63], радиочастотная катетерная абляция ФП у пациентов с ГКМП менее успешна, чем у больных без ГКМП. Пациентам с ГКМП и ФП чаще требуются проведение повторных процедур и назначение антиаритмической терапии для предотвращения рецидивов аритмии. Препаратами неэффективности лечения являются: дилатация ЛП, обструкция ВТЛЖ, длительность ФП.

В работе P.Maagh, G.Plehn и соавт. от 2016 г. [64] криобаллонная абляция не может быть рекомендована пациентам с ГКМП в связи с высокой частотой рецидивов аритмии.

Л.А.Бокерия, О.Л.Бокерия и соавт. в своей статье 2016 г. [65] описывают клинический случай, концепцией врачебной тактики которого являлась одномоментная коррекция обструкции ВТЛЖ, SAM-синдрома (переднесистолического движения передней створки митрального клапана) и устранение ФП. Коррекция нарушений ритма сердца с использованием криоабляции, по мнению авторов, не удлиняла продолжительности хирургического пособия и предотвращала развитие нежелательных гемодинамических эффектов после таких операций, как протезирование митрального клапана и миоэктомию.

Таким образом, ФП является широко распространенным коморбидным состоянием или осложнением ГКМП. Высокая распространенность ФП при ГКМП, повышенный риск тромбоэмболических осложнений определяют все возрастающий интерес к данной проблеме. На сегодняшний день не существует единого мнения о механизмах, обуславливающих развитие ФП при ГКМП. Своевременное выявление больных ГКМП с высоким риском данного нарушения ритма, а также поиск возможных механизмов развития ФП при этой патологии могут стать ключом к определению медикаментозных подходов в лечении данной патологии.

Литература/References

1. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35 (39): 2733–79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
2. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65 (12): 1249–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.019
3. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (8): 705–15. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.068
4. Lopes LR, Zekavati A, Syrris P et al. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet* 2013; 50 (4): 228–39. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101270
5. Kassem HSh, Azer RS, Saber-Ayad M et al. Early results of sarcomeric gene screening from the Egyptian National BA-HCM Program. *J Cardiovasc Translat Res* 2013; 6 (1): 65–80. DOI: 10.1007/s12265-012-9425-0
6. Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ et al. Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clinic Proceedings* 2005; 80 (6): 739–44. DOI: 10.4065/80.6.739
7. Brito D, Miltenberger-Miltenyi G, Vale Pereira S et al. Sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: genetic profile in a Portuguese population. *Rev Port Cardiol* 2012; 31 (9): 577–87. DOI: 10.1016/j.repc.2011.12.020
8. Morita H, Rehm HL, Menesses A et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med* 2008; 358 (18): 1899–908. DOI: 10.1056/NEJMoa075463
9. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med* 2015; 17 (11): 880–8. DOI: 10.1038/gim.2014.205
10. Hodatsu A, Konno T, Hayashi K et al. Compound heterozygosity deteriorates phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy with founder MYBPC3 mutation: evidence from patients and zebrafish models. *Am J Physiol – Heart and Circulatory Physiology* 2014; 307 (11): H1594–H1604. DOI: 10.1152/ajpheart.00637.2013
11. Girolami F, Ho CY, Semsarian C et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (14): 1444–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.062
12. Li L, Bainbridge MN, Tan Y et al. A potential oligogenic etiology of hypertrophic cardiomyopathy: a classic single-gene disorder. *Circulation Res* 2017; 120: 1084–90. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310559
13. Cooper RM, Raphael CE, Liebrechts M et al. New Developments in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2017; 33 (10): 1254–65. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.07.007
14. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circulation Res* 2017; 121 (7): 749–70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059
15. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A et al. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (4): 638–45. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01778-8
16. Binder J, Attenhofer Jost CH, Klarich KW et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy: prevalence and correlates of apical outpouching. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24 (7): 775–81. DOI: 10.1016/j.echo.2011.03.002
17. D'Amato R, Tomberli B, Castelli G et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in outpatients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2013; 112 (8): 1190–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.06.018
18. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014; 100 (6): 465–72. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304276
19. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS et al. Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2017. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029267
20. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31 (19): 2369–29. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278
21. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110 (9): 1042–6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42
22. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37 (38): 2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
23. Camm CF, Camm AJ. Atrial Fibrillation and Anticoagulation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Arrhythm and Electrophysiol Rev* 2017; 6 (2): 63–8. DOI: 10.1542/aer.2017.4.2
24. Крылова Н.С., Демкина А.Е., Хашиева Ф.М. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий у больных с гипертрофической кардиомиопатией. *Рос. кардиол. журн.* 2015; 5: 64–70. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-5-64-70. / Krylova N.S., Demkina A.E., Khashieva F.M. i dr. Fibrillatsiia i trepetanie predserdii u bol'nykh s gipertroficheskoj kardiomiopatiei. *ros. kardiolog. zhurn.* 2015; 5: 64–70. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-5-64-70. [in Russian]
25. Gruver EJ, Fatkin D, Dodds GA et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation caused by Arg663His beta-cardiac myosin heavy chain mutation. *Am J Cardiol* 1999; 83 (12A): 13H–18H. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)00251-9
26. Ogimoto A, Hamada M, Nakura J et al. Relation between angiotensin-converting enzyme II genotype and atrial fibrillation in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Hum Genet* 2002; 47 (4): 184–9. DOI: 10.1007/s100380200021
27. Spirito P, Autore C, Formisano F et al. Risk of sudden death and outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy with benign presentation and without risk factors. *Am J Cardiol* 2014; 113 (9): 1550–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.01.435
28. Tani T, Tanabe K, Ono M et al. Left atrial volume and the risk of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17 (6): 644–8. DOI: 10.1016/j.echo.2004.02.010
29. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104 (21): 2517–24. DOI: 10.1161/hc4601.097997
30. Losi MA, Betocchi S, Aversa M et al. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 94 (1): 895–900. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.06.024
31. Siontis KC, Geske JB, Ong K et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population. *J Am Heart Association* 2014; 3 (3): e001002. DOI: 10.1161/JAHA.114.001002
32. Doesch C, Lossnitzer D, Rudic B et al. Right ventricular and right atrial involvement can predict atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *Int J Med Sci* 2016; 13 (1): 1–7. DOI: 10.7150/ijms.13530
33. Autore C, Bernabo P, Barilla CS et al. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (7): 1076–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.12.067
34. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000; 102 (8): 858–64. DOI: 10.1161/01.CIR.102.8.858

35. Yang WI, Shim CY, Kim YJ et al. Left atrial volume index: a predictor of adverse outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22 (12): 1338–43. DOI: 10.1016/j.echo.2009.09.016
36. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2013; 128 (3): 209–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000849
37. Ohe T. Results from the Kochi RYOMA Study. Atrial fibrillation is a major risk of morbidity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation J* 2009; 73 (9): 1589–90. DOI: 10.1253/circj.CJ-09-0433
38. Tian T, Wang Y, Sun K et al. Clinical profile and prognostic significance of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology* 2013; 126 (4): 258–64. DOI: 10.1159/000354953
39. Ash-Bernal R, Peterson LR. The cardiometabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Cardiometabolic Syndrome*. 2006; 1 (1): 25–8. DOI: 10.1111/j.0197-3118.2006.05452.x
40. Umetani K, Kodama Y, Nakamura T et al. High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. *Circulation J* 2007; 71 (2): 252–5. DOI: 10.1253/circj.71.252
41. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation. The Niigata preventive medicine study. *Circulation* 2008; 117 (10): 1255–60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.744466
42. ВНОК. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2007; 6 (6), Прил. 2. / VNOK. Nacionalnye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma. Kardiovask. terapiya i profilaktika. 2007; 6 (6), Pril. 2. [in Russian]
43. Баранова Е.И., Листопад О.В., Соболева А.В., Яцук Д.И. Гипертоническая болезнь и другие причины фибрилляции предсердий у пациентов, госпитализированных в терапевтическую клинику. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2013; 1: 85–92. / Baranova E.I., Listopad O.V., Soboleva A.V., Yacuk D.I. Gipertonicheskaya bolezn i drugie prichiny fibrillyacii predserdii u pacientov, gositalizirovannyh v terapevticheskuyu kliniku. Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2013; 1: 85–92. [in Russian]
44. Nguyen JT, Benditt DG. Atrial fibrillation susceptibility in metabolic syndrome: simply the sum of its parts? *Circulation* 2008; 117 (10): 1249–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.760777
45. Russo C, Jin Z, Homma S et al. Effect of Obesity and Overweight on Left Ventricular Diastolic Function: a Community-based Study in an Elderly Cohort. *J Am Col Cardiol* 2011; 57 (12): 1368–74. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.042
46. Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM et al. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97 (10): 996–1001. DOI: 10.1161/01.CIR.97.10.996
47. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension* 2005; 45 (5): 828–33. DOI: 10.1161/01.HYP.0000163475.04421.e4
48. Chung MK, Martin DO, Sprecher D et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104 (24): 2886–91. DOI: 10.1161/hc4901.101760
49. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104 (2): 174–80. DOI: 10.1161/01.CIR.104.2.174
50. Murakami K, Shigematsu Y, Hamada M, Higaki J. Insulin resistance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation J* 2004; 68 (7): 650–5. DOI: 10.1253/circj.68.650
51. Harano Y, Suzuki M, Koyama Y et al. Multifactorial insulin resistance and clinical impact in hypertension and cardiovascular diseases. *J Diabetes Complications* 2002; 16 (1): 19–23. DOI: 10.1016/S1056-8727(01)00192-1
52. Shigematsu Y, Hamada M, Nagai T et al. Risk for atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: association with insulin resistance. *J Cardiol* 2011; 58 (1): 18–25. DOI: 10.1016/j.jicc.2011.03.001
53. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: e783–831. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318223e2bd
54. Cooper RM, Raphael CE, Liebrechts M et al. New Developments in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2017; 33 (10): 1254–65. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.07.007
55. Moore JC, Trager L, Anzia LE et al. Dofetilide for suppression of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: A case series and literature review. *Pacing Clin Electrophysiol* 2018. DOI: 10.1111/pace.13310.
56. Ammirati E, Contri R, Coppini R et al. Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives. *Eur J Heart Failure* 2016; 18 (9): 1106–18. DOI: 10.1002/ehf.541
57. Quintana E, Cox JL. Surgical management of atrial fibrillation at the time of septal myectomy. *Ann Cardiothoracic Surg* 2017; 6 (4): 386–93. DOI: 10.21037/acs.2017.05.08.
58. January CT, Wann LS, Al-Jassas H et al.; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130: e199–267. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000041
59. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy (JCS 2012) – digest version. *Circulation J* 2016; 80: 753–74. DOI: 10.1253/circj.CJ-66-0122
60. JCS Joint Working Group. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2013). *Circulation J* 2014; 78: 1997–2021. DOI: 10.1253/circj.CJ-66-0092
61. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Гуреев С.В. и др. Катетерная абляция хронической фибрилляции предсердий у пациента с гипертрофической кардиомиопатией. Вестн. аритмологии. 2008; 51: 72–4. / Lebedev D.S., Mihajlov E.N., Gureev S.V. i dr. Kateternaya ablaciya hronicheskoy fibrillyacii predserdij u pacienta s gipertroficheskoy kardiomiopatiej. Vestn. aritmologii. 2008; 51: 72–4. [in Russian]
62. Ikenaga H, Nakano Y, Oda N et al. Radiofrequency catheter ablation is effective for atrial fibrillation patients with hypertrophic cardiomyopathy by decreasing left atrial pressure. *J Arrhythmia* 2017; 33 (4): 256–61. DOI: 10.1016/j.joa.2016.08.006
63. Providencia R, Elliott P, Patel K et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart (British Cardiac Society)* 2016; 102 (19): 1533–43. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309406
64. Maagh P, Plehn G, Christoph A et al. Impact of Cryoballoon Ablation in Hypertrophic Cardiomyopathy-related Heart Failure due to Paroxysmal Atrial Fibrillation. A Comparative Case Series. *Int J Med Sci* 2016; 13 (9): 664–72. DOI: 10.1515/ijms.16181
65. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Климчук И.Я., Санакоев М.К. Хирургическая коррекция обструктивной гипертрофической кардиомиопатии с SAM-синдромом и фибрилляцией предсердий. Анналы аритмологии. 2016; 13 (4): 216–21. DOI: 10.15275/annaritm.2016.4.4 / Bokeriia L.A., Bokeriia O.L., Klimchuk I.Ya., Sanakoev M.K. Khirurgicheskaya korrektsiia obstruktivnoi gipertroficheskoi kardiomiopatii s SAM-sindromom i fibrillatsiei predserdii. Annaly aritmologii. 2016; 13 (4): 216–21. DOI: 10.15275/annaritm.2016.4.4 [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стрельцова Анна Алексеевна – врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова». E-mail: anikas1985@gmail.com

Гудкова Александра Яковлевна – д-р мед. наук, зав. лаб. кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова», вед. науч. сотр Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова». E-mail: alexagood-1954@mail.ru

Костарева Анна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова», дир. Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова». E-mail: akostareva@hotmail.com

Транскатетерная симпатическая денервация почек в лечении резистентной артериальной гипертензии: современное состояние вопроса

П.А.Болотов^{✉1,2}, С.П.Семитко^{1,2}, В.П.Климов^{1,2}, Н.В.Верткина²

¹ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России. 125310, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 91;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В.Вересаева» Департамента здравоохранения г. Москвы. 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10

[✉]dr.bolotov@mail.ru

Артериальная гипертензия – основной независимый предиктор развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Несмотря на прогресс и успехи лекарственной терапии, число пациентов с неудовлетворительным контролем артериального давления остается стабильно высоким. По данным популяционных исследований, доля резистентных гипертоников составляет от 6 до 12%. В качестве одного из перспективных направлений преодоления лекарственной резистентности рассматривается симпатическая ренальная денервация. В настоящей статье рассмотрены патогенетические механизмы участия симпатической нервной системы в развитии артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, патофизиологические аспекты технологии ренальной денервации. Изложены основополагающие клинические исследования, посвященные оценке их эффективности. Особое внимание уделено подробному анализу результатов исследования Symplicity HTN-3, а также новых исследований, подтверждающих перспективы возвращения ренальной денервации в клиническую практику.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная гипертензия, ренальная симпатическая денервация.

Для цитирования: Болотов П.А., Семитко С.П., Климов В.П., Верткина Н.В. Транскатетерная симпатическая денервация почек в лечении резистентной артериальной гипертензии: современное состояние вопроса. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 40–49. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.40-49

Review

Transcatheter sympathetic renal denervation for resistant arterial hypertension: the current state

P.A.Bolotov^{✉1,2}, S.P.Semitko^{1,2}, V.P.Klimov^{1,2}, N.V.Vertkina¹

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

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

[✉]dr.bolotov@mail.ru

Abstract

Arterial hypertension is a main independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality. Despite recent achievements of antihypertensive therapy, the incidence rate of suboptimal blood pressure control remains high. According to large trials, the prevalence of resistant hypertension is 6–12% among hypertensive patients. Renal sympathetic denervation (RSD) is being considered as a new frontier in the overcoming of drug resistance. The current article reviews recent view of pathophysiology of resistant hypertension and the role of sympathetic nervous system and modern technological developments of RSD. The results of major clinical trials are being discussed in order to reexamine the feasibility and efficacy of RSD to treat hypertension. An extensive post hoc analysis of Symplicity HTN-3 and intermediate results of new ongoing trials predict that RDN will emerge as an effective therapy for the treatment of hypertension and other clinical conditions associated with chronically elevated sympathetic activity.

Key words: arterial hypertension, resistant hypertension, renal sympathetic denervation.

For citation: Bolotov P.A., Semitko S.P., Klimov V.P., Vertkina N.V. Transcatheter sympathetic renal denervation for resistant arterial hypertension: the current state. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 40–49. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.40-49

Поиск новых эффективных и безопасных методов лечения гипертонической болезни (ГБ) остается актуальной проблемой современной кардиологии. Как показывают популяционные исследования, 30–40% взрослого населения промышленно развитых стран страдают этим недугом и рост заболеваемости медленно, но неуклонно продолжается [1–3]. Общепринятым базовым методом достижения и контроля целевых значений артериального давления (АД) является многокомпонентная лекарственная терапия, воздействующая на основные звенья патогенеза артериальной гипертензии (АГ) [4]. Несмотря на очевидный прогресс патогенетически ориентированной фармакотерапии, у значительной части пациентов контроль уровня АД остается неоптимальным. Часто пациенты вынуждены ежедневно принимать до 5 разных гипотензивных препаратов, что существенно снижает качество жизни. Доля таких больных колеблется в пределах 6–12% и формирует группу так называемой резистентной АГ [5]. Критерии диагностики и патогенез этого состояния продолжают из-

учаться. Резистентность к терапии определяется как невозможность достижения целевого уровня АД на фоне приема 3 и более гипотензивных препаратов в составе рациональной комбинации в адекватных дозах, включая диуретик [6]. Обязательным условием диагноза резистентной АГ является исключение всех возможных причин вторичной или симптоматической гипертензии [7]. Критерии эффективности гипотензивной терапии становятся все жестче: цифры рекомендуемых целевых значений АД становятся все ниже, тогда как реальная клиническая практика демонстрирует картину, далекую от оптимизма [8]. Достичь целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст. едва ли удастся в 1/2 случаев (до 58%). В то же время среди пациентов с сахарным диабетом и вторичным поражением почек (где целевые значения АД <130/80 мм рт. ст.) АД удастся контролировать в целевом диапазоне лишь в 42% случаев. Данные международного регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) показали, что среди 53 530 пациентов 6790 характеризовались как

Таблица 1. Технологии РД

Термическая абляция (гипертермическая и гипотермическая)
РЧА (гипертермическая) Ультразвуковая (гипертермическая) Микроволновая (гипертермическая) Лазерная (гипертермическая) Криодеструкция (гипотермическая)
Химическое/электрохимическое воздействие
Суперселективная инъекция этанола Прямая периваскулярная инъекция нейротоксических агентов Электрохимический лизис

резистентные к оптимальной лекарственной терапии, что составило 12,7% [9]. Проведенный мультивариативный анализ 4-летней выживаемости среди этих больных выявил достоверно более высокий риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт и повторные госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности), а также достоверные различия по частоте нефатального ишемического инсульта и хронической сердечной недостаточности [10].

Симпатическая нервная система и патогенез сердечно-сосудистых заболеваний

В 1889 г. J.Bradford впервые описал особенности иннервации почечных артериол, показав ведущую роль эфферентных симпатических волокон в функциональной регуляции тонуса сосудов почек [11]. Роль симпатической нервной системы (СНС) в патогенезе АГ изучалась в течение многих последующих лет. Однако только в 1945 г. F.Kottke и соавт. [12] экспериментально доказали, что хроническая стимуляция периаартериальных нервов почек приводит к устойчивому повышению АД. В 1933 г. была предложена операция хирургической симпатэктомии с пересечением тораколюмбального чревного нервного сплетения как эффективный метод лечения повышенного АД [13]. Эффективность этой техники на тот момент была подтверждена на достаточно высоком уровне. В 1953 г. R.Smithwick и J.Thompson опубликовали результаты большого нерандомизированного исследования, включавшего 1266 пациентов, которое убедительно продемонстрировало достоверное снижение смертности в группе симпатэктомии, сохранявшееся в течение 5 лет после операции [14]. Однако высокая хирургическая летальность (более 4%) и значительная частота последующих осложнений, таких как выраженная ортостатическая гипотония, коллапс, импотенция и двигательные расстройства, на много лет нивелировали практическое значение этого метода. Экспериментальные исследования доказали, что десимпатизация почек приводит к снижению реабсорбции натрия и увеличению диуреза, приводя к уменьшению объема циркулирующей плазмы и значимому снижению уровня системного АД [15].

Г.Ф.Ланг, впервые предложивший в 1948 г. термин ГБ, придерживался ее нейрогенной теории [16]. Повышение адренергического влияния рассматривалось как ключевой механизм развития и прогрессирования ГБ от транзиторных подъемов до стойкого повышения АД. Было показано, что повышение уровня норадреналина в плазме характерно для так называемого гиперкинетического типа гемодинамики, наблюдающегося более чем в 30% случаев ГБ. Для этого типа гемодинамики характерно повышение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса в состоянии покоя [17]. В 1972 г. J.Müller и L.Barajas, используя гистохимические технологии и электронную микроскопию, изучили структуру терминальных отделов нейронов почек и описали везикулярные норадреналинсодержащие структуры, находящиеся в непосредственном контакте с

мембранами клеток почечных канальцев [18]. Разработка методов оценки процесса локального высвобождения норадреналина клетками нервных окончаний позволила детализировать нейрогуморальные механизмы патогенеза АГ и уточнить характер физиологической взаимосвязи между симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) [19].

Активность как эфферентных нервных окончаний, так и афферентных симпатических волокон достоверно возрастает при агрессивном течении АГ и прямо связана с тяжестью течения ГБ [20]. Было доказано, что высокий выброс норадреналина из нервных окончаний в почках, миокарде и скелетной мускулатуре наблюдается более чем у 1/2 (65%) тяжелых гипертоников [21]. Именно через постганглионарные отделы СНС регулирует уровень АД. Гиперреактивность эфферентных нервных окончаний (через стимуляцию α_1 -адренорецепторов почек) приводит к увеличению реабсорбции натрия и, как следствие, задержке жидкости. Стимуляция β_1 -рецепторов вызывает секрецию ренина юктагломерулярным аппаратом почек, вызывая вазоконстрикцию и редукцию почечного кровотока. Это приводит к дальнейшему повышению активности РААС, вызывает стойкую вазоконстрикцию почечных артериол и повышение АД [22]. С другой стороны, от почки исходят афферентные сигналы, направленные к автономным центрам головного мозга и контралатеральной почке, что приводит к повышению общего симпатического тонуса [23]. Активация центров, расположенных в задних ядрах гипоталамуса, замыкает патогенетический круг и приводит к усилению эфферентного симпатического влияния на функцию почек, сосудистый тонус и водно-электролитный гомеостаз [24, 25].

Поддержание большего объема циркулирующей плазмы крови приводит к увеличению наполнения резистивного звена сосудистой системы и опосредованному повышению сократительной активности сердца, становясь причиной устойчивого повышения АД [26]. Высокая АГ в сочетании с прогрессирующей гиперреактивностью симпатической стимуляции почек приводит к снижению эффективности лекарственной терапии и в конечном итоге к резистентности [27]. Этот порочный круг оказывает существенное влияние не только на патогенез АГ, гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка. Инсулинорезистентность и сердечно-сосудистые последствия синдрома сонного апноэ также связаны с этим описанным патогенетическим механизмом [28]. Недавно полученные данные раскрывают новые стороны симпатической гиперреактивности. M.Zaldivia и соавт. выявили взаимосвязь высокой активности СНС с активностью системного воспаления. Как следствие было показано, что симпатическая денервация уменьшает активацию моноцитов и агрегацию тромбоцитов, снижает уровень циркулирующих воспалительных цитокинов [29].

Ренальная денервация в лечении резистентной АГ

Проблема резистентной АГ заставила исследователей вновь обратиться к изучению роли вегетативной нервной системы в патогенезе ГБ и к разработке новейших малоинвазивных технологий ренальной симпатической денервации. Начало текущего столетия было наполнено новыми и весьма оптимистичными научными данными, касающимися перспектив применения транскатетерной денервации почек в комплексном лечении резистентной АГ [30, 31]. Интенсивно исследовался и продвигался на рынок целый ряд технологий и устройств для выполнения процедуры ренальной денервации (РД), задачей которой является селективная деструкция и/или функциональная модификация эфферентных и афферентных симпатических нервных волокон, расположенных в адвентициальной и периваскулярной зоне сосудистой ножки почки [32]. Исследо-

Таблица 2. Технологии РД: современное состояние

Технологии РД	Принцип устройства/системы	Система/препарат	Доступность в клинической практике
РЧА	Электрод на баллоне	Vessix	Доступна в РФ
		OneShot	–
		Symplicity	–
	Катетер-электрод	Symplicity Spyral	Доступна в РФ
		Iberis	–
		EnligHTN	Доступна в Евросоюзе
		Celsius ThermoCool	–
Криоабляция	Баллонная	Arctic Front Advance	–
Ультразвук	Неинвазивная	Kona Medical	–
	Инвазивная баллонная	ReCor Paradise	–
	Инвазивная катетерная	TIVUS	–
Перивазальная микроинъекция	Транскатетерная микроинъекция	Винкристин	–
		Этанол	–
		Гуанетидин (Bullfrog)	–
	Баллонассистированная микроинъекция	NordWind	–
Микроволны	Инвазивная катетерная	–	–
β-Радияция	Инвазивная катетерная	–	–

вания проводились в двух направлениях – термическая (гипертермическая и гипотермическая) абляция и прямое химическое/биохимическое воздействие на нервные окончания (табл. 1).

Радиочастотная абляция (РЧА) – наиболее изученный метод на сегодняшний день. Для РЧА используется радиочастотный ток 350–500 кГц, вызывающий направленное термопроведение и термoproduкцию в глубине ткани и контролируемый нагрев до 40–60°C, что приводит к термокоагуляции нервных волокон [33]. Среди разработанных систем РЧА денервации можно выделить монополярные моноэлектродные управляемые (Symplicity Flex, Tergutmo Iberis) и мультиэлектродные монополярные катетеры (Symplicity Spyral, EnligHTN) с автоматической регуляцией температуры и импеданса ткани. На рынке представлены и баллондоставляемые РЧА электроды с биполярным воздействием, например система Vessix (Boston Scientific).

Перспективным методом может стать гипертермическая абляция с использованием высокоэнергетического направленного ультразвука. Ультразвуковые генераторы создают волны с частотой 1–10 мГц и направленное энергетическое воздействие мощностью более 1000 Вт/см². Направленный ультразвук обеспечивает передачу энергии в глубину тканей без прямого контакта и воздействия на стенку сосуда. Теоретическими преимуществами ультразвуковой технологии являются глубокое проникновение, отсутствие повреждения сосудистой стенки, потенциальная возможность выполнения абляции через ранее имплантированный стент, массивный атероматоз, кальциноз стенки артерии. Обсуждается возможность воздействия через нижнюю полую вену, вены почек, мочеточник или из просвета аорты. Клинические исследования ультразвуковой РД единичны, а доказательная база пока отсутствует [34, 35]. Технологии использования микроволновой энергии и лазерного излучения в настоящее время остановились на уровне экспериментальных разработок. Несмотря на очевидные преимущества и широкое применение криотехнологий в медицине, холодовая абляция для РД также остается на уровне экспериментальных и доклинических разработок [36]. Она продемонстрировала обнадеживающие результаты, касающиеся ее эффективности и безопасности. Альтернативой физическим технологиям РД является пря-

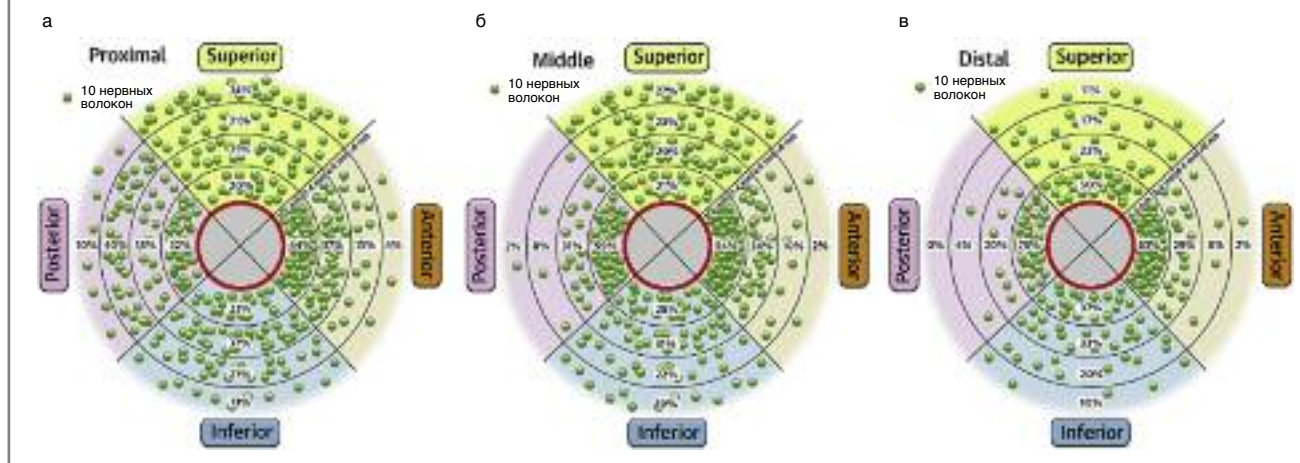
мое фармакологическое селективное нейролитическое воздействие. Разработаны специализированные катетеры, которые позволяют проводить пункцию артериальной стенки микроиглами и вводить нейротропный препарат в структуры с максимальной плотностью залегания нервных волокон. В качестве нейролитического препарата изучаются различные агенты. Одним из наиболее доступных является этанол, более 100 лет назад использовавшийся для лечения невралгии тройничного нерва [37]. Более 25 лет назад была описана возможность лечения тяжелой АГ путем чрескожной пункции и введения этанола в область сосудистой ножки почки [38]. Среди прочих – препараты разных групп: нейротропный яд ботулотоксин А типа (Ботокс) [39], симпатолитик гуанетидин [40], цитостатик винкристин [41, 42]. Продолжаются исследования нейролитического препарата NW2013, вызывающего селективный апоптоз нейронов. Технологии использования периваскулярных микроинъекций находятся на уровне экспериментальных разработок и доклинических исследований [43]. Основные системы РД представлены в табл. 2.

Функциональная микроанатомия симпатической иннервации почек

Симпатическая иннервация почек осуществляется плотной сетью эфферентных нервных волокон, отходящих от торакоабдоминального симпатического сплетения. Сплетение образовано 10–12 крупными ганглиями (узлами), расположенными паравертебрально, а также множеством межузловых соединений. Ганглии расположены в непосредственной близости к аорте, ее висцеральным ветвям и полой вене [44]. Афферентные волокна исходят от механо- и барорецепторов капсулы почки [45]. Фундаментальные исследования микроанатомии симпатической иннервации почек показали потенциальную возможность транскатетерного разобщения/отключения почек от влияния СНС, а также возможность прерывания избыточной афферентной активности. Определяющим фактором является расстояние от просвета сосуда до волокон, расположенных в составе сосудисто-нервного пучка. Было показано, что большинство этих волокон залегает на расстоянии 2–4 мм от эндотелиального слоя артерий почек, имея неравномерное распределение (табл. 3) [46]. K.Sakakura и соавт., применив

Таблица 3. Средние показатели распределения и глубины нервных волокон по отношению к проксимальному, среднему и дистальному сегментам почечной артерии

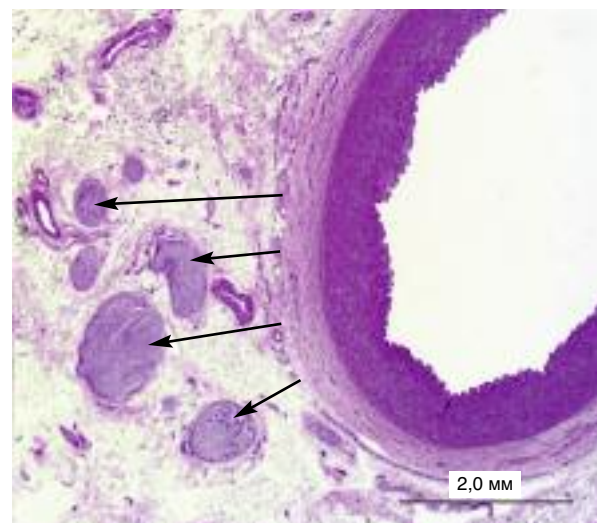
Показатель	Общее	Проксимальный сегмент	Средний сегмент	Дистальный сегмент
Средняя дистанция от просвета, мм	3,1±0,5	3,4±0,8	3,1±0,7	2,6±0,8
Среднее количество (плотность) нервных волокон	11,0±3,5	6,2±3,0	10,8±6,0	9,4±5,2

Рис. 1. Пространственное распределение симпатических нервных волокон в периартериальной зоне почек в проксимальном (а), среднем (б) и дистальном (в) сегментах почечных артерий (%) [47].

новые технологии гистоиммунохимии, установили следующие факты [47]:

1. Распределение нервов характеризуется пространственной неравномерностью (рис. 1). Максимальная плотность симпатических нервных волокон выявлена в проксимальном и среднем сегментах сосудистой ножки. В дистальном сегменте артерии концентрация симпатических окончаний минимальная (рис. 2).
2. Среднее расстояние от эндотелиального слоя артерии до симпатических нервов больше в проксимальном и среднем сегментах. В дистальном сегменте расстояние от стенки артерии до симпатических нервных волокон минимальное.
3. Циркулярное распределение нервных окончаний также неравномерное. Максимальная их концентрация наблюдается в вентрально-апикальном отделе, минимальная – в дорзальном.
4. Плотность эфферентной иннервации существенно превышает афферентную. Соотношение количества эфферентных и афферентных волокон остается постоянным в дистальном, среднем и проксимальном сегментах артерии почки.
5. Добавочные почечные артерии (ПА) также имеют выраженную симпатическую иннервацию. При этом частота встречаемости добавочных и перфорантных ветвей может составлять до 38%.
6. Анатомические характеристики распределения симпатической иннервации не различаются у гипертоников и нормотензивных индивидуумов.

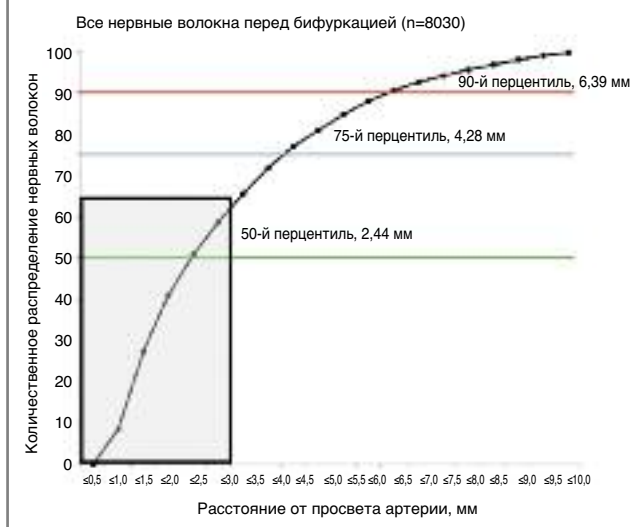
Последующие исследования выявили ряд неизвестных ранее особенностей структуры почечного симпатического сплетения, имеющего пространственные межнейронные связи. Было доказано, что сплетение состоит из «ганглионарного кольца», расположенного в проксимальной трети ПА, из сети нервных волокон, распространяющихся в направлении ворот почки, а также из небольших дополнительных ганглиев, расположенных по ходу симпатических волокон [48]. Наличие диагональных нервных волокон – межганглионарных коммуникантов – может нивелировать результаты процедуры абляции [49]. Частота вариативной анатомии ПА может достигать 50%. Например,

Рис. 2. Симпатические нервные волокна в периартериальной ткани ножки почки.

полюсные добавочные артерии, входящие в паренхиму почки минуя ее ворота, выявлены в 33% случаев. Эти артерии имеют ту же анатомическую структуру симпатической иннервации, а следовательно – те же возможности в реализации механизмов регуляции АД [50, 51].

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что для того, чтобы добиться устойчивого снижения количества высвобождающегося из симпатических нервных окончаний норадреналина, необходимо «выключить» не менее 40% от общего количества окончаний [51]. При этом около 60% нервных волокон находятся в пределах потенциальной досягаемости для большинства технологий РД (рис. 3) [47, 49]. Патоморфологические исследования убедительно подтвердили эффективность транскатетерных технологий денервации. Продемонстрировано развитие коагуляционного некроза, последующей вакуолизации, воспаления и дезинтеграции нервных симпатических

Рис. 3. Количественное распределение симпатических нервных волокон в зависимости от глубины расположения по отношению к стенке артерии.



волокон (рис. 4). По данным гистохимических исследований в отдаленный период после процедуры денервации отмечены достижение стойких дегенеративных изменений, снижение или полное прекращение функциональной активности нейронов [52].

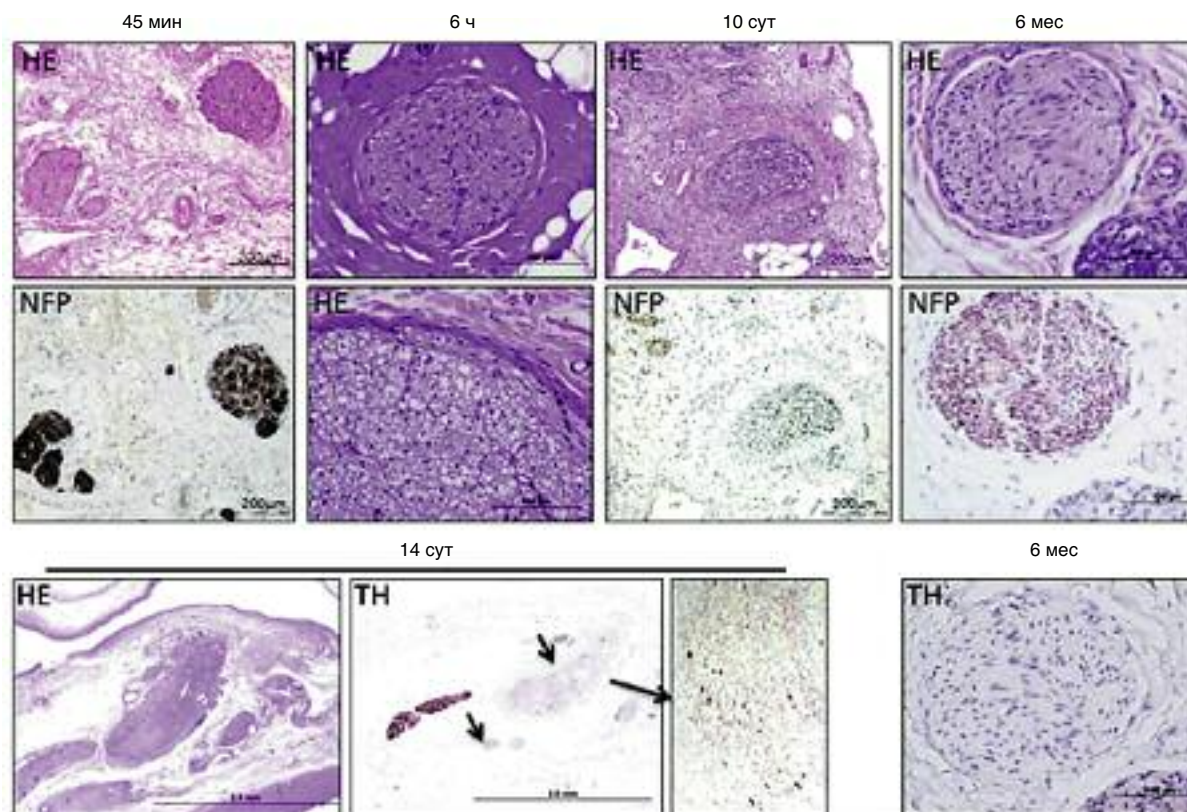
Патофизиологические механизмы РД

Данные ранних постмаркетинговых клинических исследований эффективности радиочастотных технологий РД достаточно убедительно показали тренд постепенного снижения уровня АГ у пациентов, резистентных к проводимой лекарственной терапии [53]. Рандомизированное исследование II поколения Symplicity HTN-2 [54] также

подтвердило клиническую эффективность РД (рис. 5). Сходные позитивные результаты были получены ранее для всех основных систем РЧА. Физиологические механизмы эффекта этого воздействия продолжали активно изучаться. В ряде работ были доказаны снижение концентрации норадреналина и его метаболитов в венах почек, падение сосудистого сопротивления почечного артериального русла, снижение секреции ренина и улучшение показателей центральной гемодинамики у пациентов, перенесших процедуру РД [26, 55]. В качестве доказательства выключения афферентной симпатической активности рассматривалось снижение общего периферического артериального сопротивления как основного механизма гипотензивного эффекта РД [56]. Однако прямых научных доказательств так и не было получено. Важным фактом, установленным в одном из исследований, было более чем 50% снижение показателя мышечной симпатической активности. Этот показатель с высокой достоверностью отражает уровень общего симпатического тонуса. Деактивация афферентной импульсации представляется наиболее важным эффектом РД [57].

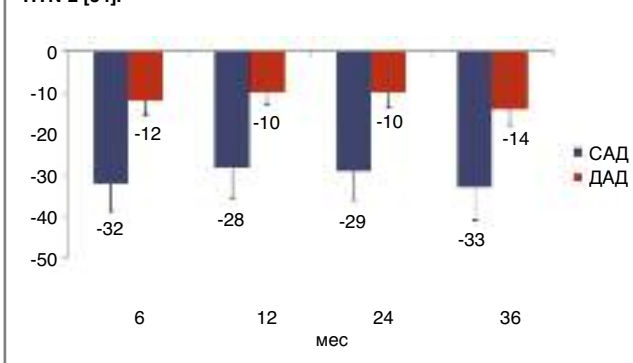
В ряде публикаций достоверно установлены факты снижения общей массы миокарда левого желудочка, его гипертрофии, улучшение чувствительности к инсулину после успешной процедуры РД. При этом выявлены улучшение показателей гемодинамики, повышение чувствительности к гиперкапнии и улучшение качества сна у пациентов с ночным апноэ, что может также являться косвенным доказательством ослабления избыточного влияния симпатической гиперреактивности [58]. Тем не менее последующие публикации были не столь оптимистичны. G.Grassi и соавт., исследовав уровень мышечной симпатической активности до и после РД, не нашли снижения этого показателя, несмотря на достоверное снижение АД [59]. Появилось понимание неоднородности популяции пациентов, выбранных для процедуры. Какой тип пациента яв-

Рис. 4. Данные динамических гистологических и иммуногистохимических исследований после экспериментальной процедуры РД [52].



Примечание. HE – гематоксилин-эозин, NFP – нейрофиламент-протеин, TH – тирозингидроксилаза.

Рис. 5. Динамика снижения уровня САД и ДАД после процедуры денервации на протяжении 6–36 мес наблюдения. Данные рандомизированного клинического исследования Symplicity HTN-2 [54].



ляется РД-респондером и какие лабораторные данные могли бы помочь прогнозировать адекватный ответ на симпатическую денервацию? Как определить эффективность выполненной процедуры? Ответов на эти вопросы по-прежнему нет. Надежные критерии отбора больных и оценки непосредственной эффективности процедуры, пригодные для клинического применения, до сих пор отсутствуют [60].

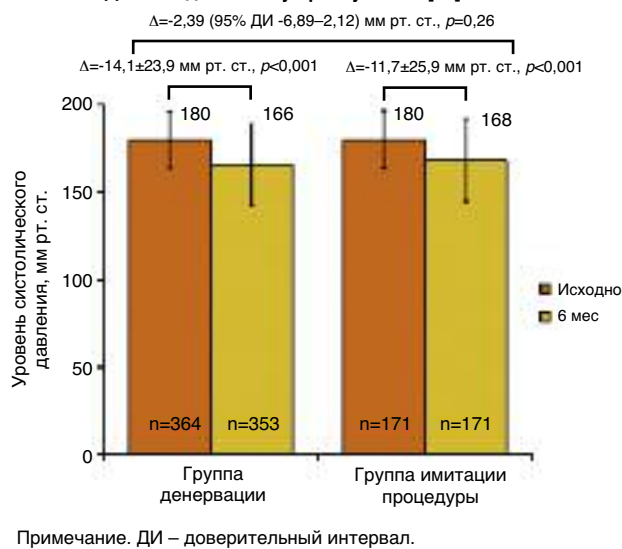
Воодушевленная впечатляющими результатами двух клинических исследований Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2 компания Medtronic в 2011 г. инициировала первое масштабное многоцентровое рандомизированное исследование эффективности РД с использованием монополярной катетерной технологии Symplicity HTN-3. Уникальной особенностью исследования было включение дополнительной специфической контрольной группы пациентов, которым выполнялась имитация процедуры РД (sham – RDN procedure) в сочетании с базовой гипотензивной терапией [61]. Однако полученные результаты внесли существенный дисбаланс не только в перспективы освоения рынка медицинских услуг в США, но и в перспективы рутинного применения РД в целом. Статистический анализ показал, что в течение 6-месячного периода наблюдения средний уровень «офисного» систолического давления снизился со 180 до 166 мм рт. ст. в группе РД ($\Delta = -14,1 \pm 23,9$ мм рт. ст.; $p < 0,001$) и с 180 до 168 мм рт. ст. в группе имитации процедуры (sham group); $\Delta = -11,7 \pm 25,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). При этом достоверных различий между группой РД и группой имитации выявлено не было ($\Delta = -11,7 \pm 25,9$ мм рт. ст. (рис. 6). Эти данные повергли в шок сторонников продвижения технологии РД, существенно изменили отношение к рекомендациям данного вида лечения и заставили пересмотреть перспективы дальнейшего развития. Многие компании свернули разработки в данном направлении. Альтернативной реакцией были тщательный анализ данных, продолжение исследований, задачей которых было добиться понимания ситуации. Одновременно заметим, что реакция медицинской общественности, исторически знакомой с результатами эффективности применения любого плацебо, была, на наш взгляд, излишне эмоциональной.

Анализ эффективности РЧА почек в исследовании Symplicity HTN-3

Данные исследования Symplicity HTN-3 заставили большинство исследователей начать пересмотр доказательной базы, патогенетических основ и возможностей РД. Были тщательно проанализированы подгруппы пациентов, критерии включения, режимы лекарственной терапии и техника самой процедуры [61]. Было выявлено несколько существенных недостатков в этом исследовании, которые могли привести к ошибочным выводам:

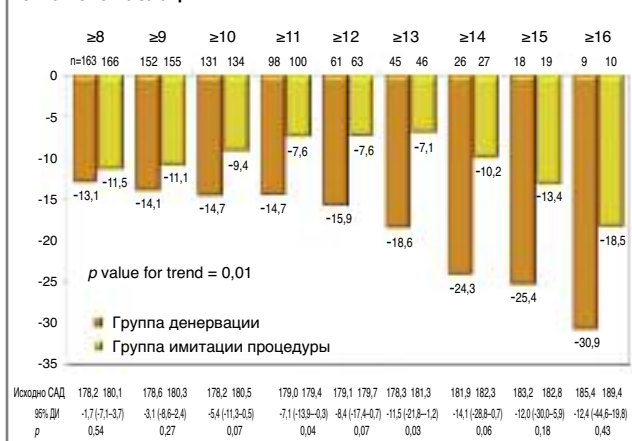
1. Несовершенство техники катетерной абляции, не позволяющей обеспечить так называемый гарантированный

Рис. 6. Первичные 6-месячные конечные точки – динамика снижения САД. Исследование Symplicity HTN-3 [61].



Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Рис. 7. Зависимость уровня снижения «офисного» АД между группами РД и имитации процедуры в зависимости от количества точек абляции.



результат. В исследовании использовалась управляемая монополярная одноэлектродная система РЧА Symplicity, требующая серьезных навыков, опыта и соблюдения правильного протокола воздействия. В выполнении процедур РД принимали участие 137 специалистов, 31% из них выполнили лишь одну процедуру РЧА. Только 26 (19%) операторов имели опыт выполнения более 5 процедур. При раздельном анализе данных была выявлена взаимосвязь между количеством точек РЧА и уровнем снижения АД (рис. 7). При количестве точек денервации от 8 до 16 тренд снижения АД между группами РЧА и плацебо-процедуры (sham) становился статистически достоверным (p value = 0,01). Аналогичная тенденция просматривалась при анализе циркулярности воздействия РЧА. Среднее снижение уровня офисного систолического АД (САД) в течение 6 мес составило 24,4 мм рт. ст. в подгруппе двух последовательных циркулярных воздействий против 14,2 мм рт. ст. в группе, где абляция была нециркулярной. Эти данные вновь заставили исследователей обратиться к дальнейшему изучению функциональной микроанатомии симпатической иннервации почек в свете техники транскатетерной РД.

2. Дизайн Symplicity HTN-3 соответствовал критериям высокой достоверности. Это было проспективное рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование. Тем не менее детальный анализ данных выявил ряд недостатков, способных отрицательно повлиять на ре-

зультаты. При отборе пациентов значительная их доля не относилась к группе резистентных. Пациенты хоть и получали современное многокомпонентное лечение, но состав терапии менялся в течение периода наблюдения. Частота смены гипотензивной терапии составила 39% в группе РД и 44% в группе имитации процедуры. В 69% случаев смена препарата мотивировалась медицинскими показаниями. Около 70% пациентов получали терапию в максимальной дозировке, в 201 случае препараты отменялись или заменялись из-за побочного действия. Кроме того, значительная доля пациентов из группы плацебо-процедуры (101 из 171 – 59%) были подвергнуты процедуре РД через 6 мес наблюдения из-за невозможности приемлемого контроля АД. Частота смены режима терапии в этой группе в течение последующих 6–12 мес составила 51%! Немаловажен факт гетерогенности групп по ряду предикторов неудовлетворительного ответа на РД, таких как изолированная систолическая гипертензия, низкая эластичность сосудистой стенки и базовый уровень «офисного» АД <180 мм рт. ст. [62]. В исследованных группах пациентов доля афроамериканцев, например, составляла 33–35%. В этой подгруппе отмечена наиболее высокая частота неэффективности вмешательства [61, 62]. Установлено, что в данной популяции гипертоников существенно реже встречается высокая активность ренина плазмы, что, вероятно, объясняет низкую эффективность препаратов, модулирующих РААС, как и отсутствие ожидаемого ответа на РД.

3. Несовместимость монополярной системы Symplicity и низкая воспроизводимость эффекта РЧА периваскулярных нервных волокон. Как известно, технология РЧА широко применяется в медицине уже более 20 лет. Наилучшие результаты были продемонстрированы в аритмологии [63]. В основе метода – направленное воздействие током, приводящее к контактному резистивному воздействию в области радиочастотного электрода, направленному термопроведению и термопродукции в глубине ткани. Цель воздействия – контролируемый нагрев до 40–70°C, что вызывает повреждение и термокоагуляцию клеток. Отсутствие репаративного потенциала у аксонов симпатических волокон приводит к их функциональному выключению. Факторы, определяющие РЧА при процедуре РД [63, 64]:

- Температура нагрева ткани. Чем выше нагрев, тем больше степень повреждения. Однако избыточное термическое воздействие неизбежно сопровождается повреждением эндотелия и окружающих тканей. Данные обстоятельства диктуют необходимость автоматического ограничения уровня нагрева до оптимального.
- Длительность воздействия (экспозиция). Длительность воздействия радиочастотным током также сопряжена с большей частотой нежелательного повреждения окружающих тканей. Длительность экспозиции и мощность обуславливают необходимость охлаждения электрода.
- Площадь контакта электрода с сосудистой стенкой связана прямой зависимостью с контактным сопротивлением и доставляемостью энергии.
- Качество контакта электрода с сосудистой стенкой и локальное сопротивление (импеданс). Этот параметр является интегральным, качество передачи энергии в глубину ткани могут обеспечить ирригация поверхности электрода и автоматический контроль подаваемого напряжения.
- Гистологическая структура ткани и возможности потери эффекта из-за высокого теплоотведения. Среди факторов, способствующих потере энергии, можно выделить интенсивность микроциркуляции, наличие артериальных или венозных сосудов на пути к нервам, а также атероматозные изменения самой ПА.

Эти факторы могли бы быть преодолены как совершенствованием самой технологии РЧА, так и развитием альтернативных и комбинированных подходов и методик, возможно – дополнительного использования высокоэнергетического направленного ультразвука и периневральных инъекций [65].

Дальнейшие перспективы РД

С учетом недостатков монополярной технологии Symplicity flex I поколения разработан новый 4-контактный монополярный катетер Spyrat. Особенностью этой системы является одномоментное воздействие РЧА в четырех квадрантах артерии без прерывания кровотока. Низкоэнергетическая радиочастотная энергия доставляется в течение 60 с, может использоваться в артериях диаметром от 3 до 6 мм. Эти характеристики позволили реализовать новый технический подход, заключающийся в комбинации проксимальной РЧА ствола ПА и дистальных ветвей второго порядка, а также добавочных артерий диаметром более 3 мм. С использованием новой технологии были инициированы крупные исследования, задачей которых является оценка эффективности РД, выполненной на новом техническом уровне. The Global SYMPPLICITY Registry – крупный межконтинентальный многоцентровой проспективный нерандомизированный регистр, объединивший клинические данные более чем 3 тыс. пациентов с резистентной АГ [66]. Применяются обе технологии – моноэлектродная и четырехэлектродная, что позволит сравнить результаты. В настоящее время доступны данные 3-летнего наблюдения у 1199 пациентов после РД с использованием одноэлектродной системы, а также результаты лечения 122 больных после РД системой Spyrat. Полученные результаты доказывают высокий профиль безопасности обеих технологий, а также эффективное снижение уровней «офисного» и мониторингового АД. К достижению 3-летнего периода средний уровень «офисного» САД снижался на 16,5 мм рт. ст. К 12 мес после РД Spyrat снижение АД достигает 16,3 мм рт. ст.

Многоцентровое рандомизированное sham-контролируемое исследование SPYRAL HTN-OFF MED – первая составляющая глобальной исследовательской программы SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program. Исследование должно оценить профиль безопасности процедуры с применением нового катетера и сравнительную динамику снижения САД в течение 36 мес последующего наблюдения без гипотензивной терапии. Критерии включения были достаточно либеральны и открыты:

1. Уровень «офисного» САД без гипотензивной терапии более 150 и менее 180 мм рт. ст.
2. Уровень «офисного» диастолического АД (ДАД) >90 мм рт. ст.
3. Уровень амбулаторного среднего систолического давления при 24-часовом мониторинговании более 150 и менее 170 мм рт. ст.

Критерии исключения:

1. Неподходящая вариативная артериальная анатомия – наличие дополнительных перфорантных артериальных ветвей малого диаметра (менее 3 мм).
2. Почечная недостаточность со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м².
3. Декомпенсированный сахарный диабет типа 1 и 2 с уровнем гликированного гемоглобина более 8%.
4. Вторичные причины АГ.

Из 353 предварительно отобранных пациентов для включения в исследование были включены всего 80 (22,7%). Среди причин отказа были неустойчивый характер АГ, стойкое повышение «офисного» САД >180 мм рт. ст., что не позволяло отменить терапию, отказ от прекращения приема лекарств, появление других клинических или анатомических критериев исключения. Недавно опубликованы первые обнадеживающие промежуточные 3-месячные резуль-

Рис. 8: а – изолированная спиральная РЧА (Spyral) только ствола ПА; б – комбинированная РЧА ствола ПА и дистальных ее ветвей [70].

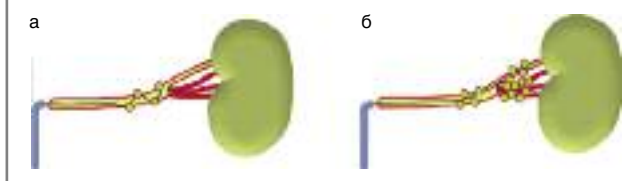
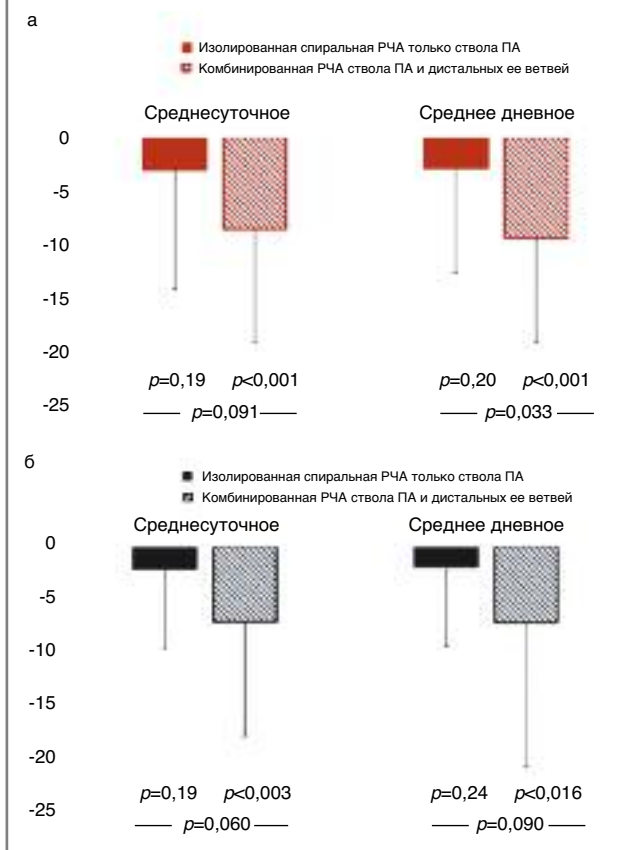


Рис. 9. Динамика АД в зависимости от типа РЧА: а – САД; б – ДАД [70].



таты, доказавшие гипотензивную эффективность РД более чем у 75% включенных пациентов [67]. Снижение уровня мониторингового САД составило 5 мм рт. ст., а показателя «офисного» САД – 7,7 мм рт. ст. по сравнению с группой плацебо-процедуры ($p < 0,05$). Достигнутый уровень снижения АД соответствует 20% снижению вероятного риска серьезных кардиальных осложнений. Исследование подтвердило безопасность самой процедуры РД, несмотря на то, что объем вмешательства был существенно увеличен. Не было отмечено случаев стенозирования ПА, значимых сосудистых осложнений, нарушения функции почек и прочих сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с инвазивным вмешательством [68].

Многоцентровое рандомизированное sham-контролируемое исследование Spyral HTN-ON MED – вторая составляющая глобальной исследовательской программы SPYRAL HTN-ON MED – оценка безопасности процедуры РД и эффективности снижения АД у тяжелой категории пациентов, находящихся на оптимальной гипотензивной терапии, включающей тиазидный диуретик, антагонист ангиотензинпревращающего фермента и блокатор кальциевых каналов. Период наблюдения – 36 мес. В ожидании результатов исследования SPYRAL HTN-ON MED появляются весьма интересные данные независимых исследований,

которые доказывают важность ориентации на знание микроанатомии симпатической иннервации почек [69, 70]. K.Fengler и соавт. [70] опубликовали результаты двухцентрового исследования, сравнивающего эффективность спиральной РЧА только ствола ПА (рис. 8, а) с комбинацией РЧА ствола ПА и дистальных ее ветвей (рис. 8, б). Все пациенты соответствовали критериям резистентности к оптимальной гипотензивной терапии. При анализе 3-месячных данных выявлено достоверное преимущество комбинированного подхода. Снижение показателей среднего систолического и диастолического суточного (24-часового) АД в группе комбинированной РЧА составило $8,5 \pm 9,8$ и $7,0 \pm 10,7$, $p < 0,001/0,003$ соответственно; среднего дневного АД – $9,4 \pm 9,8$ и $7,1 \pm 13,5$ мм рт. ст., $p < 0,001/0,016$. В группе изолированного РЧА ствола ПА эти показатели составили $3,5 \pm 11,1$ и $2,0 \pm 7,6$ и $-2,8 \pm 10,9/-1,8 \pm 7,7$ мм рт. ст. при $p = 0,19/0,20$ и $0,19/0,24$ соответственно (рис. 9). Уровень изолированного дневного САД также был достоверно ниже после комбинированной РЧА ($p = 0,033$).

Важные вопросы, на которые необходимо получить ответ: является ли АГ резистентной к проводимой терапии, в какой степени исчерпаны ее возможности и насколько терапия влияет на эффективность РД? Исследование DENERHTV (Optimum and stepped care standardized antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension) – это попытка получить ответ на эти вопросы [71]. Это первое многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование с новым дизайном. Для верификации резистентности был использован стандартизированный подход – в течение 4 нед все пациенты получали одинаковую терапию, включавшую 1,5 мг индапамида, 10 мг рамиприла (или 300 мг ирбесартана) и 10 мг амлодипина. После контрольного визита резистентные пациенты были рандомизированы 1:1 в группы стадийной лекарственной терапии с применением РД и без РД. Стандартизированный подход к оптимизации лекарственной терапии включал предусмотренное протоколом дополнительное назначение 25 мг спиронолактона, 10 мг бисопролола, 5 мг празозина и 1 мг рилменидина в течение 3 мес, если уровень амбулаторного АД оставался выше 135/85 мм рт. ст. В течение 6-месячного наблюдения среднее снижение амбулаторного САД составило 15,8 мм рт. ст. в группе РД в комбинации с лекарственной терапией и 9,9 мм рт. ст. в группе контроля ($p = 0,033$). Доля пациентов, дошедших до максимально возможной стандартизированной терапии, составила 27,1 и 28,3% соответственно ($p = 0,89$). В результате авторы пришли к выводу, что у пациентов с определенной резистентностью выполнение РД позволяет лучше контролировать АГ, а дополнительное снижение АД после РД оказывает положительное влияние на прогноз в долгосрочной перспективе.

Другим не менее важным направлением для восстановления позиций РД является поиск методов или тестов, позволяющих выявлять высокую симпатическую активность и прогнозировать положительный ответ на процедуру РД [72]. O.Dörr и соавт. [73] исследовали маркеры сосудистого повреждения у 55 пациентов до и через 6 мес после процедуры РД. Были выбраны три биомаркера: sFLT-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) – эндогенный ингибитор эндотелиальных факторов роста, измерение активности которого используется для прогнозирования преэклампсии беременных; ICAM-1 (intracellular cell adhesion molecule); VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) – внутриклеточные и сосудистые адгезивные молекулы, играющие ведущую роль в эндотелиально- и лейкоцитарно-опосредованных процессах трансмиграции (повышение их уровня ассоциируется с дисфункцией эндотелия и прогрессией атеросклероза). Из 55 пациентов 46 (84%) были квалифицированы как респондеры РД, средний уровень снижения «офисного» систолического давления составил

31,2 мм рт. ст. У всех этих пациентов выявлен высокий исходный уровень активности трех исследованных биомаркеров с достоверным снижением их уровня после успешной РД. Вероятно, эти биохимические тесты после дополнительных клинических исследований могут быть использованы для отбора пациентов. Другая методика, касающаяся оценки эффективности РЧА, описана M.de Jong и соавт. [74], исследовавшими 14 больных резистентной АГ, которым в условиях общей анестезии выполнялась стимуляция почечных нервов для измерения прессорного ответа до и непосредственно после процедуры. Стимуляция симпатических нервов приводила к значимому повышению среднего САД >50 мм рт. ст. до РД. После успешной РЧА этот показатель составил 13 ± 16 мм рт. ст. Также доказана достоверная позитивная корреляция между уровнем стимулированного подъема АД после РЧА и показателями амбулаторного мониторинга АД через 3 и 6 мес после процедуры.

Заключение

Роль СНС в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний является установленным фактом и на сегодняшний день не вызывает сомнений. Ренальная симпатическая денервация – эффективная технология селективного разобщения эфферентных и афферентных симпатических нервов почек и торакоабдоминального нервного сплетения, приводящего к функциональной модификации активности автономной нервной системы и улучшению прогноза у пациентов с резистентной АГ. Новые научные данные дают основание полагать, что метод РД будет востребован и актуален для лечения как тяжелой АГ, так и других патологических состояний, сопровождающихся избыточной симпатической активностью.

Литература/References

- Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Рос. кардиол. журн. 2012; 5: 6–11. / Shal'nova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. i dr. Analiz smertnosti ot serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v 12 regionakh Rossiiskoi Federatsii, uchastvuiushchikh v issledovanii "Epidemiologiya serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v razlichnykh regionakh Rossii". Ros. kardiolog. zhurn. 2012; 5: 6–11. [in Russian]
- Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization, 2009; p. 1–62.
- Kearney PM et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365: 217–23.
- Freis E. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995.
- Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. Circulation 2012; 125: 1594–6.
- Daugherty SL et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation 2012; 125 (13): 1635–42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
- Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension 2008; 51: 1403–19.
- Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. Hypertension 2014; 63: 451–8.
- Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG et al. The REDuction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. Am Heart J 2006; 151 (4): 786.e1–10.
- Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. Am J Hypertens 2015; 28: 355–61.
- Esler M, Jennings G, Komer B et al. Measurement of total and organ-specific nor-epinephrine kinetics in humans. Am J Physiol 1984; 247: 21–8.
- Kottke FJ, Kubicek WG, Visscher MB. The production of arterial hypertension by chronic renal artery – nerve stimulation. Am J Physiol 1945; 145: 38–47.
- Grimson KS, Orgain ES, Anderson B et al. Results of treatment of patients with hypertension by total thoracic and partial to total lumbar sympathectomy, splanchnicectomy and celiac ganglionectomy. Ann Surg 1949; 129: 850–71.
- Smithwick R, Thompson J. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1,266 cases. J Am Med Assoc 1953; 152: 1501–4.
- DiBona GF. The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. Hypertension 2004; 43: 147–50.
- Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1950; с. 496. / Lang G.F. Gipertonicheskaya bolezn'. M.: Medgiz, 1950; s. 496. [in Russian]
- Julius S, Krause L, Schork NJ et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. J Hypertension 1989; 14: 177–83.
- Müller J, Barajas L. Electron microscopic and histochemical evidence for a tubular innervation in the renal cortex of the monkey. J Ultrastruct Res 1972; 41 (5): 533–49.
- Barajas L, Müller J. The innervation of the juxtaglomerular apparatus and surrounding tubules: a quantitative analysis by serial section electron microscopy. J Ultrastruct Res 1973; 43 (1): 107–32.
- Esler M, Jennings G, Komer P et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. Hypertension 1988; 11: 3–20.
- Lambert E, Straznicki N, Schlaich M et al. Differing patterns of sympathoexcitation in normal-weight and obesity-related hypertension. Hypertension 2007; 50: 862–8.
- Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. Hypertension 1999; 34: 724–8.
- Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. Eur Heart J 2012; 33: 1058–66.
- DiBona G. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. Am J Physiol 2000; 279: R1517–R1524.
- DiBona G, Kopp U. Neural control of renal function. Physiol Rev 1997; 77: 75–197.
- Osborn JW, Foss JD. Renal nerves and long-term control of arterial pressure. Compr Physiol 2017; 7: 263–320. DOI: 10.1002/cphy.c150047
- Campese VM, Ku E, Park J. Sympathetic renal innervations and resistant hypertension. Int J Hypertens 2011; 2011: 814354.
- Witkowski A, Prejbisz A, Florkacz E et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Hypertension 2011; 58: 559–65.
- Zaldivia MT, Rivera J, Hering D et al. Renal denervation reduces monocyte activation and monocyte-platelet aggregate formation: an anti-inflammatory effect relevant for cardiovascular risk. Hypertension 2017; 69: 323–31. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08373
- Bhatt D, Bakris G. The promise of renal denervation. Cleveland Clin J Med 2012; 79: 498–500.
- Doumas M, Faselis C, Papademetriou V. Renal sympathetic denervation and systemic hypertension. Am J Cardiol 2010; 105: 570–6.
- Egan B. Renal sympathetic denervation: a novel intervention for resistant hypertension, insulin resistance, and sleep apnea. Hypertension 2011; 58: 542–3.
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. Lancet 2010; 376: 1903–9.
- Rehman J, Landman J, Lee D et al. Needle-based ablation of renal parenchyma using microwave, cryoablation, impedance- and temperature-based monopolar and bipolar radiofrequency, and liquid and gel chemoablation: laboratory studies and review of the literature. J Endourol 2004; 18 (1): 83–104.
- Koopmann M, Shea J, Kholmovsky E et al. Renal sympathetic denervation using MR-guided high-intensity focused ultrasound in a porcine model. J Ther Ultrasound 2016; 4: 3. Published online 2016 Feb 3. DOI: 10.1186/s40349-016-0048-9
- Rossi NF, Pajewski R, Chen H et al. Hemodynamic and neural responses to renal denervation of the nerve to the clipped kidney by cryoablation in two-kidney, one-clip hypertensive rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2016; 310: R197–R208. DOI: 10.1152/ajpregu.00331.2015
- Harris W. Alcohol injection of the Gasserian ganglion for trigeminal neuralgia. Lancet 1912; 179: 218–21.
- Iaccarino V, Russo D, Niola R et al. Total or partial percutaneous renal ablation in the treatment of renovascular hypertension: radiological and clinical aspects. Br J Radiol 1989; 62: 593–8.
- Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology 1987; 37: 616–23.
- Manning PT, Powers CW, Schmidt RE et al. Guanethidine induced destruction of peripheral sympathetic neurons occurs by an immune-mediated mechanism. J Neurosci 1983; 3: 714–24.
- Stefanadis C, Synetos A, Toutouzas K et al. New double balloon delivery catheter for chemical denervation of the renal artery with vincristine. Int J Cardiol 2013; 168: 4346–8.
- Stefanadis C, Toutouzas K, Vlachopoulos C et al. Chemical denervation of the renal artery with vincristine for the treatment of resistant arterial hypertension: first-in-man application. Hellenic J Cardiol 2013; 54: 318–21.
- Fischell TA, Ebner A, Gallo S et al. Transcatheter Alcohol-Mediated Perivascular Renal Denervation With the Peregrine System: First-in-Human.
- Norvell JE. The aorticorenal ganglion and its role in renal innervation. J Comp Neurol 1968; 133: 101–12.
- Lusch A, Leary R, Heidari E et al. Intrarenal and extrarenal autonomic nervous system redefined. J Urol 2014; 191: 1060–5.
- Atherton DS, Deep NL, Mendelshon FO. Micro-anatomy of the renal sympathetic nervous system: A human postmortem histologic study. Clin Anat 2011; 25: 628–33.
- Sakakura K, Ladich E, Cheng Q et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. J Am Coll Cardiol 2014; 64: 635–43.
- Monpeo B, Marañillo E, Garcia-Touchard et al. The Gross Anatomy of the Renal Sympathetic Nerves Revisited. Clin Anat 2016; 29: 660–4.
- Okada T, Pellerin O, Savard S et al. Eligibility for renal denervation: Anatomical classification and results in essential resistant hypertension. Cardiovasc Intervent Radiol 2015; 38: 79–87.
- Ozkan U, Oguzkurt L, Tercan F et al. Renal artery origins and variations: angiographic evaluation of 855 consecutive patients. Diag Interv Radiol 2006; 12: 183–6.

51. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 99–105S.
52. Steigerwald K, Titova A, Malle C et al. Morphological assessment of renal arteries after radiofrequency catheter-based sympathetic denervation in a porcine model. *J Hypertens* 2012; 30: 2230–9.
53. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373 (9671): 1275–81.
54. Esler MD, Krum H, Sobotka PA et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.
55. Mahfoud F, Cremers B, Jankner J et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 419–24. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193870
56. Ewen S, Cremers B, Meyer MR et al. Blood pressure changes after catheter-based renal denervation are related to reductions in total peripheral resistance. *J Hypertens* 2015; 33: 2519–25. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000752
57. Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult to-control hypertensive patients: prospective case series. *Hypertension* 2012; 60 (6).
58. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811–7.
59. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G et al. Blood pressure responses to renal denervation precede and are independent of the sympathetic and baroreflex effects. *Hypertension* 2015; 65: 1209–16. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04823
60. Fink GD, Phelps JT. Can we predict the blood pressure response to renal denervation? *Auton Neurosci* 2017; 204: 112–8. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.07.011
61. Esler M. Illusions of truths in the Symplicity HTN-3 trial: generic design strengths but neuroscience failings. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8: 593–8. DOI: 10.1016/j.jash.2014.06.001
62. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 219–27.
63. Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV et al. Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation. *Circulation* 1995; 91: 2264–73.
64. Ammar S, Ladich E, Steigerwald K et al. Pathophysiology of renal denervation procedures: from renal nerve anatomy to procedural parameters. *Eurointervention* 2013; 9: R89–R95.
65. Foss JD, Wainford RD, Engeland WC et al. A novel method of selective ablation of afferent renal nerves by periaxonal application of capsaicin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015; 308: R112–R122.
66. Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F et al. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J* 2016; 171: 82–91. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.08.021
67. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPPLICITY HTN-3 and the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J* 2017; 38 (2): 93–100. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw325
68. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE et al. SPYRAL HTN-OFF MED Trial Investigators. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017; 390: 2160–70. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X
69. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *J Hypertens* 2017; 35: 369–75.
70. Fengler K, Ewen S, Holtriegel R et al. Blood pressure response to main artery and combined main renal artery plus branch renal denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e006196. DOI: 10.1161/JAHA.117.006196
71. Azizi M, Sapoval M, Gosse P et al. Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) Investigators. Optimum and stepped care standardized antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 1957–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61942-5
72. Fink GD, Phelps JT. Can we predict the blood pressure response to renal denervation? *Auton Neurosci* 2017; 204: 112–8. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.07.011
73. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and endothelial adhesion molecules (intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1) as predictive markers for blood pressure reduction after renal sympathetic denervation. *Hypertension* 2014; 63: 984–90. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02266
74. De Jong MR, Adiyaman A, Gal P et al. Renal nerve stimulation-induced blood pressure changes predict ambulatory blood pressure response after renal denervation. *Hypertension* 2016; 68: 707–14. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07492

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Болотов Павел Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. рентгенэндоваскулярных и миниинвазивных методов диагностики и лечения ФГБОУ ДПО ИПК, врач – специалист рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ им. В.В.Вересаева». E-mail: dr.bolotov@mail.ru

Семитко Сергей Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. рентгенэндоваскулярных и миниинвазивных методов диагностики и лечения ФГБОУ ДПО ИПК, зав. отд-нием рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ им. В.В.Вересаева»

Климов Виталий Пантелеймонович – канд. мед. наук, доц. каф. рентгенэндоваскулярных и миниинвазивных методов диагностики и лечения ФГБОУ ДПО ИПК, врач – специалист рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ им. В.В.Вересаева»

Верткина Наталья Викторовна – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. В.В.Вересаева»

Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: две цели и один препарат – фозиноприл

Д.И.Трухан[✉]

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация лекарственной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. В обзоре рассмотрены результаты зарубежных и российских исследований, свидетельствующие о том, что фозиноприл является препаратом с доказанной эффективностью при лечении больных артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Двойной путь выведения не позволяет препарату кумулироваться в организме, что делает фозиноприл препаратом выбора у больных с сопутствующей патологией печени или почек, при сахарном диабете, у лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, фозиноприл, Моноприл.

Для цитирования: Трухан Д.И. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: две цели и один препарат – фозиноприл. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 50–55. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.50-55

Review

Treatment of chronic heart failure and arterial hypertension: two aims and one drug – fosinopril

D.I.Trukhan[✉]

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644043, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, 12

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

The current problem of public health is the optimization of drug therapy in patients with arterial hypertension and chronic heart failure. The review examines the results of foreign and Russian studies, which indicate that fosinopril is a drug with proven efficacy in the treatment of patients with arterial hypertension and chronic heart failure. The double elimination route does not allow the drug to be cumulated in the body, which makes fosinopril the drug of choice in patients with concomitant liver or kidney pathology, diabetes mellitus, and elderly people.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, fosinopril, Monopril.

For citation: Trukhan D.I. Treatment of chronic heart failure and arterial hypertension: two aims and one drug – fosinopril. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 50–55. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.50-55

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослого населения в большинстве экономически развитых стран, являясь основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

К сожалению, сегодня не вызывает возражений фраза, что «россияне боятся умереть от рака, вирусного гепатита и ВИЧ-инфекции, а умирают от ССЗ». В Российской Федерации, по данным Росстата [1], смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составляет 55% от общего числа умерших (более полумиллиона человек). Лишь 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сердце и сосуды должны быть еще крепкими и неизношенными [1, 2].

Артериальная гипертензия (АГ) является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, АГ – один из основных факторов риска развития ССЗ и их осложнений, с другой – самостоятельное заболевание [2, 3].

В динамике распространенность АГ по материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», даже несколько увеличилась – с 39,5 до 40,8% [4, 5]. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания выросла с 77,9 до 83,9–87,1%, увеличилось и число пациентов, принимаю-

щих антигипертензивные препараты, – с 59,4 до 69,5%. Однако сохраняется низким процент эффективного лечения АГ – соответственно 21,5 и 27,3% пациентов, при этом контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне лишь 23,2% [4, 5].

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в разных регионах РФ варьирует в пределах 7–10%. Доля пациентов с ХСН I–IV функционального класса (ФК) увеличилась с 4,9 (1998 г.) до 8,8% (2014 г.) в репрезентативной выборке Европейской части России. Более значимо возросла доля пациентов с тяжелой (III–IV ФК) ХСН: с 1,2 до 4,1% [6, 7].

Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, почти каждого второго больного (49%), а ХСН фигурирует в диагнозе у 92% госпитализированных в такие стационары [8].

Основными причинами развития ХСН в РФ являются АГ – 95,5%, ишемическая болезнь сердца – 69,7% [6], их комбинация встречается у большинства пациентов с ХСН [7, 8].

В этой связи актуальной проблемой здравоохранения остается оптимизация лекарственной терапии у больных с ХСН и АГ.

Выбор лекарственного препарата – один из ключевых факторов в сфере рациональной фармакотерапии, включает несколько последовательных этапов, которые проходит каждый врач при выборе терапии: выбор группы пре-

паратов; выбор препарата внутри группы; выбор препарата с конкретным названием [9–12].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), как отмечается в современных клинических рекомендациях по АГ, являются мощными и наиболее часто используемыми препаратами для лечения АГ с большой доказательной базой в отношении кардио-, нефропротекции и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Наиболее выраженное антигипертензивное действие ИАПФ оказывают у пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В рандомизированных клинических исследованиях показана их способность замедлять темп развития и прогрессирования поражения органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка – ГЛЖ, включая ее фиброзный компонент, уменьшение микроальбуминурии – МАУ и протеинурии, замедление темпа снижения функции почек). Для ИАПФ показана способность снижения риска развития ССО, связанных с атеросклерозом. К дополнительным свойствам ИАПФ относится их способность улучшать прогноз при ХСН [13, 14].

В европейских рекомендациях по ХСН отмечено, что ИАПФ показали снижение смертности и заболеваемости пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса и рекомендуются при отсутствии противопоказаний или непереносимости для всех пациентов с симптомами. ИАПФ необходимо титровать до максимально переносимой дозы для достижения адекватного торможения РААС. Также эти препараты рекомендуются у пациентов с бессимптомной систолической дисфункцией для снижения риска развития сердечной недостаточности, госпитализации и смерти [15].

Фозиноприл – четвертый ИАПФ (после каптоприла, эналаприла, лизиноприла) из вошедших в клиническую практику препаратов этой группы – содержит фосфинильную группу, которая связывается с ионом цинка в активном центре ангиотензинпревращающего фермента, ингибируя его активность.

Несмотря на появление в последующем других представителей группы ИАПФ, оригинальный препарат фозиноприла – Моноприл широко используется в мировой и отечественной кардиологической практике в настоящее время [16–30].

Фозиноприл является пролекарством и начинает действовать после всасывания и образования активного метаболита фозиноприлата, который циркулирует в связанном с белками плазмы крови (более 95%) состоянии с периодом полувыведения около 12 ч, что позволяет назначать препарат 1 раз в день.

Фозиноприл обладает высоким сродством к липидам (индекс липофильности фозиноприлата превышает 2,0 ЕД) [31]. Наличие высокой липофильности позволяет фозиноприлату хорошо проникать через клеточные мембраны и подавлять активность не только циркулирующей в сосудистом русле, но и тканевой РААС в сердце, легких, почках, надпочечниках, головном мозге. Это обуславливает, с одной стороны, наличие у препарата выраженной органопротекции (кардио-, вазо-, нефропротекции), а с другой – снижение частоты группоспецифических побочных эффектов ИАПФ (прежде всего сухого раздражающего кашля, ограничивающего применение препаратов этой группы) [24, 25].

Важным свойством фозиноприла является двойной путь элиминации. В отличие от других ИАПФ (каптоприла, эналаприла, периндоприла и лизиноприла), которые выводятся из организма преимущественно почками, фозиноприл имеет два основных пути элиминации – с мочой и желчью в соотношении, близком к 1:1. При этом на фоне снижения функции почек увеличивается выведение активного метаболита с желчью и, напротив, при печеночной недостаточ-

ности возрастает его экскреция с мочой. У больных с печеночной недостаточностью/циррозом печени экскреция фозиноприлата с мочой увеличивается в 1,5–2 раза по сравнению со здоровыми лицами, а у пациентов с почечной недостаточностью в 2–3 раза увеличивается экскреция фозиноприлата с желчью. Эта фармакокинетическая особенность фозиноприла определяет безопасность его применения у полиморбидных пациентов как с печеночной, так и с почечной недостаточностью. Даже при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин, что соответствует V стадии хронической болезни почек, концентрация фозиноприла не увеличивается, что делает его препаратом выбора при клинических состояниях, часто сопровождающихся ухудшением функции почек (хроническая болезнь почек) и выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации при тяжелой АГ, сопутствующем сахарном диабете (СД), метаболическом синдроме [27, 28].

У пожилых пациентов с сохраненной функцией печени и почек не отмечается изменений фармакокинетики фозиноприлата по сравнению с пациентами 20–35 лет, что исключает необходимость коррекции дозы препарата в зависимости от возраста больных [24].

Эффект фозиноприла при АГ

Антигипертензивный эффект фозиноприла (Моноприл) развивается в течение 1 ч, достигает максимума через 2–6 ч и сохраняется 24 ч. Рекомендуемая начальная дозировка составляет 10 мг 1 раз в сутки. Дозы варьируют от 10 до 40 мг 1 раз в сутки в зависимости от динамики снижения АД. Фозиноприл (Моноприл) вызывает дилатацию артериол и вен, что сопровождается снижением систолического и диастолического давления на 15% вследствие снижения общего периферического сопротивления сосудов и притока крови к сердцу (венозное депонирование). Снижение АД не сопровождается изменением объема циркулирующей крови, мозгового и почечного кровотока, кровоснабжения внутренних органов, скелетных мышц, кожи, рефлекторной активности миокарда. Эффективность антигипертензивного действия фозиноприла (Моноприла) также не зависит от возраста, пола и массы тела. У препарата нет синдрома отмены даже при резком прекращении лечения.

Эффективность фозиноприла (Моноприла) при АГ была изучена во многих клинических исследованиях.

В исследовании FOPS (The Fosinopril in the Old Patients Study) была установлена высокая антигипертензивная эффективность фозиноприла (20–40 мг/сут) при лечении АГ (в том числе изолированной систолической) в течение 12 нед у больных старше 60 лет. Монотерапия фозиноприлом в дозе 20 мг/сут позволила достигнуть нормализации АД у 70% больных. Увеличение дозировки фозиноприла до 40 мг/сут и/или добавление гидрохлоротиазида – ГХТ (12,5 мг/сут) способствовало нормализации АД более чем у 80% больных. Исследование FOPS продемонстрировало эффективность и безопасность фозиноприла у пациентов пожилого возраста, в том числе с сопутствующей почечной недостаточностью [32, 33]. В итальянском многоцентровом исследовании [34] у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ эффективность фозиноприла была сравнима с хлорталидоном, однако прием данного препарата сопровождался статистически значимым повышением общего холестерина, мочевой кислоты и мочевины, а также снижением содержания калия, тогда как фозиноприл продемонстрировал метаболическую нейтральность. Антигипертензивная эффективность фозиноприла возрастает при сочетании с тиазидными диуретиками [35].

Французское многоцентровое исследование FLIGHT по изучению безопасности и эффективности фозиноприла, в которое были включены 19 432 больных АГ (989 из них старше 75 лет), показало, что через 12 нед лечения целевого уровня АД достигли 79,8% пациентов. При этом было

отмечено улучшение всех значимых показателей качества жизни [36].

В исследовании FACET (Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial), продолжавшемся в течение 3,5 года, изучали эффективность и безопасность фозиноприла и блокатора медленных кальциевых каналов L-типа амлодипина у больных АГ и СД типа 2. В сравниваемых группах больных, получавших фозиноприл в дозировке 20 мг и амлодипин 10 мг, было отмечено достоверное и сравнимое снижение уровня АД, однако в группе фозиноприла зафиксированы значительно более низкий риск развития инсульта и инфаркта миокарда, уменьшение частоты госпитализаций по поводу сопутствующей стенокардии. Кроме этого, фозиноприл продемонстрировал более выраженный нефропротективный эффект. Так, через 6 мес терапии снижение уровня МАУ наблюдалось у всех пациентов, принимавших фозиноприл, и только у 1/2 больных – на фоне применения амлодипина [37].

В итальянском рандомизированном исследовании у больных АГ и СД типа 2 с МАУ было проведено сравнение эффективности амлодипина (5–15 мг/сут), фозиноприла (10–30 мг/сут) и их комбинации (5/10 или 15/30 мг). При одинаковом снижении уровня АД фозиноприл оказался эффективнее амлодипина в отношении снижения МАУ, а более эффективной оказалась комбинация фозиноприла и амлодипина [38].

В открытом многоцентровом испанском исследовании ESPIRAL (Effect of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency) сравнивали влияние фозиноприла (10–30 мг/сут) и нифедипина в форме GITS (30–60 мг/сут) на уровень АД, функцию почек и риск неблагоприятных исходов у больных с прогрессирующей почечной недостаточностью. Фозиноприл эффективнее, чем нифедипин GITS, снижал систолическое АД, а спустя 3 года от начала терапии степень протеинурии уменьшилась на 57% в группе фозиноприла и, напротив, возросла на 7% в группе нифедипина продленного действия. Кроме этого, повышение уровня креатинина и потребность в проведении гемодиализа в группе нифедипина оказались достоверно выше в сравнении с группой фозиноприла, в которой было отмечено их снижение/уменьшение на 53% [39].

В исследовании, проведенном в Мичиганском университете (США), нормотензивные пациенты с СД типа 1 с персистирующей альбуминурией были рандомизированы между 12-месячным лечением низкой дозировкой фозиноприла (10 мг/сут) и плацебо в 24-месячном двойном слепом кроссоверном исследовании. Низкая доза фозиноприла (10 мг/сут) приводила к снижению экскреции альбумина в моче на 70%, задерживала прогрессирование и вызывала обратное развитие диабетической нефропатии [40].

Особый интерес представляет исследование PREVENT IT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease – Intervention Trial), в котором не только были продемонстрированы нефропротективное действие фозиноприла у больных АГ с МАУ (снижение на 26%), но и его способность снижать риск ССО у этих пациентов в сравнении с группой правастатина [41]. В исследовании PHYLLIS (Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) был отмечен антиатеросклеротический эффект фозиноприла, не связанный напрямую с его антигипертензивным действием. В этой работе было продемонстрировано замедление прогрессирования атеросклеротического процесса сонных артерий при приеме фозиноприла, тогда как при монотерапии ГХТ отмечалось его прогрессирование [42].

Антиатеросклеротический эффект фозиноприла подтвержден и в сербском сравнительном исследовании у пациентов с АГ и ГЛЖ на фоне терапии фозиноприлом. В течение 9 мес отмечено уменьшение толщины интима-медиа общей сонной артерии на $0,028 \pm 0,03$ мм при увеличении на $0,078 \pm 0,3$ мм в группе плацебо [43].

В группе принимавших фозиноприл отмечены достоверное снижение массы гипертрофированного левого желудочка и улучшение его диастолической функции по сравнению с контрольной группой [43]. В греческом исследовании через 6 мес терапии фозиноприл достоверно уменьшал индекс массы миокарда левого желудочка, причем по данной способности фозиноприл превосходил нифедипин [44]. В новозеландском исследовании через 6 мес у больных АГ и СД в группе фозиноприла ГЛЖ уменьшилась на 4,7%, в группе плацебо – увеличилась на 8% [45].

В российском исследовании, проведенном в Тюменском кардиологическом центре, показано, что фозиноприл эффективно снижает офисное, среднесуточное, средненочное и средненочное систолическое и диастолическое АД, среднее и пульсовое давление за сутки, день и ночь, а также благоприятно воздействует на суточный профиль АД у больных АГ, сочетающейся с ожирением и гиперхолестеринемией. Фозиноприл в виде монотерапии или в сочетании с ГХТ оказывал благоприятное влияние на процессы ремоделирования левого желудочка, уменьшал массу миокарда левого желудочка, снижал общее периферическое сосудистое сопротивление. Было отмечено благоприятное влияние фозиноприла на состояние липидного обмена у пациентов с АГ, сочетающейся с ожирением и гиперхолестеринемией [21].

Таким образом, фозиноприл зарекомендовал себя при лечении АГ в качестве эффективного и безопасного антигипертензивного препарата с выраженными органопротективными свойствами.

Эффекты фозиноприла в профилактике и лечении ХСН

Эффективность фозиноприла при ХСН также подтверждена исследованиями. Показано, что фозиноприл не только повышает толерантность к нагрузкам и снижает ФК ХСН, но и существенно замедляет прогрессирование ХСН [46, 47].

В шведском двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании FEST (Fosinopril Efficacy/Safety Trial) была изучена эффективность фозиноприла при ХСН. В анализ были включены пациенты с ХСН II–III ФК, которых рандомизировали на группы фозиноприла (10–40 мг/сут) и плацебо. В конце исследования максимальную дозу фозиноприла получали 87% больных. Через 12 нед в группе фозиноприла достоверно снизились ФК ХСН, выраженность одышки, потребность в назначении диуретиков, частота госпитализаций из-за декомпенсации ХСН [48].

Терапия фозиноприлом у пациентов с ХСН ассоциируется с высокой эффективностью, безопасностью и наилучшим соотношением стоимости/эффективности по сравнению с рядом других ИАПФ. Несомненное достоинство фозиноприла при лечении ХСН – его способность снижать в плазме больных с ХСН уровень нейротензина эндотелина, являющегося предиктором неблагоприятного прогноза пациентов с декомпенсацией ХСН, что наглядно было продемонстрировано в датском исследовании, в котором после 12 нед терапии фозиноприлом уровень эндотелина плазмы у пациентов с ХСН соответствовал показателям здоровых добровольцев, а в группе плацебо было отмечено умеренное повышение эндотелина [49].

Эффективность и безопасность фозиноприла показаны и в отношении профилактики ХСН. Так, в итальянском 2-летнем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании FAMIS (Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study) фозиноприл назначали больным, перенесшим острый инфаркт миокарда и не имевшим признаков дисфункции левого желудочка (фракция выброса более 45%). Было установлено, что фозиноприл достоверно снижал риск смерти (на

36,1% у пациентов с симптомной сердечной недостаточностью и 29,1% – без симптомов сердечной недостаточности) и развитие выраженной ХСН (III–IV ФК) на 34,1% [50]. В многоцентровом французском рандомизированном сравнительном исследовании (Fosinopril in Heart Failure Study Investigators) с эналаприлом было продемонстрировано преимущество фозиноприла в эффективности и безопасности предотвращения осложнений ХСН [51]. В этой же работе было показано, что при использовании фозиноприла у пациентов достоверно реже отмечались эпизоды ортостатической гипотензии, чем при использовании эналаприла [51].

Изучение фозиноприла в российских исследованиях

В настоящее время фозиноприл не только широко используется в отечественной кардиологической практике, но и всесторонне изучен в многоцентровых российских исследованиях [24]. Российский проект «Три Ф» (ФЛАГ, ФАГОТ, ФАСОН) – первый крупный метаанализ отечественных многоцентровых контролируемых исследований по амбулаторному лечению оригинальным фозиноприлом (Моноприл) и его комбинацией с ГХТ пациентов с АГ и/или ХСН, в котором участвовали 8720 человек [52].

В рамках исследования ФЛАГ (Фозиноприл при Лечении Артериальной Гипертонии) оценивалась вероятность достижения целевых уровней АД у больных мягкой и умеренной АГ в амбулаторных условиях при монотерапии фозиноприлом (10–20 мг/сут) или его сочетании с ГХТ. Всего в анализ были включены 2557 пациентов, из которых 26,7% составили лица старше 60 лет. Целевое АД было достигнуто у 62,1%. Побочные эффекты отмечены у 8,3% больных, отмена препарата оказалась необходимой всего у 5,2% [53].

В исследовании ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ фозиноприла в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертонией Осложненного Течения) были включены 2596 пациентов с мягкой или умеренной АГ и наличием двух факторов риска ССО. Сравнивалась эффективность монотерапии фозиноприлом или его сочетания с ГХТ и общепринятой терапии (диуретиками, β-адреноблокаторами, антагонистами кальция) у пациентов разного возраста. Целевое АД при приеме фозиноприла и ГХТ было достигнуто у 67,8% пациентов. Показано, что скорость достижения гипотензивного эффекта и его выраженность при применении фозиноприла не различаются у лиц пожилого и молодого возраста, но выше, чем при использовании традиционной схемы лечения. По сравнению с другими препаратами фозиноприл отличали простота приема и экономичность [54].

В исследовании ФАСОН (Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью), которое включало 1945 больных с ХСН II–III ФК, в группе пациентов с сочетанием ХСН и АГ снижение систолического АД составило 12,5%, диастолического – 11%, целевой уровень АД был достигнут у 72%. При этом затраты на лечение снижались на 54% [55].

Метаанализ результатов проекта показал, что лечение оригинальным препаратом фозиноприла – Моноприлом (монотерапия или комбинация с ГХТ) эффективнее терапии препаратами других групп (β-адреноблокаторами, антагонистами кальция, тиазидными диуретиками) у пациентов с АГ, СД, МАУ, ХСН. Такое преимущество лечения препаратом Моноприл (монотерапия или комбинация с ГХТ) перед терапией другими антигипертензивными препаратами позволило рекомендовать его как препарат выбора при лечении осложненной АГ [52].

Возвращаясь к вопросу безопасности и переносимости фозиноприла, необходимо отметить, что у фозиноприла в

наименьшей степени выражен группоспецифический побочный эффект (кашель) из всех представителей группы ИАПФ [56]. Более того, имеются доказательства, что сухой кашель, вызываемый другими ИАПФ (эналаприл, квинаприл), ослабевает или даже полностью исчезает при переходе на прием фозиноприла [56, 57].

Международное непатентованное наименование лекарственного препарата отнюдь не является критерием взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Генерический препарат должен производиться в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice), должны быть доступны данные не только фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному препарату, но и терапевтической эквивалентности [58, 59]. В этой связи необходимо отметить, что все рассмотренные в статье исследования были проведены с оригинальным препаратом фозиноприла (Моноприл).

Ряд особенностей фозиноприла (двойной путь выведения и его высокая липофильность) позволяет широко использовать этот препарат у пациентов с нарушением функции печени и/или почек, особенно у пожилых больных, при СД, ХСН, у пациентов с первичным заболеванием почек и нарушениями со стороны печени. Высокая эффективность препарата сочетается с хорошей переносимостью и прежде всего минимальным риском развития такого распространенного для ИАПФ побочного эффекта, как кашель.

Приведенные результаты многочисленных зарубежных и российских исследований свидетельствуют, что наличие в арсенале практикующего врача препарата Моноприл позволяет оптимизировать лекарственную терапию у пациентов с АГ и ХСН и повысить ее эффективность.

Литература/References

1. Демографический ежегодник России. 2013. http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm / Demograficheskij ezhegodnik Rossii. 2013. http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm [in Russian]
2. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Кардиология. Ревматология. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. / Truhan D.I., Viktorova I.A. Vnutrennie bolezni: Kardiologiya. Revmatologiya. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2013. [in Russian]
3. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2016. / Truhan D.I., Filimonov S.N. Bolezni serdechno-sosudistoj sistemy: klinika, diagnostika i lechenie. SPb.: SpecLit, 2016. [in Russian]
4. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50. / Shal'nova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V. i dr. Arterial'naya gipertoniya: rasprostranennost', osvedomlennost', priem antigipertenzivnykh preparatov i effektivnost' lecheniya sredi naseleniya Rossijskoj Federacii. Ros. kardiologich. zhurn. 2006; 4: 45–50. [in Russian]
5. Шальнова С., Кукушкин С., Манюшкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертония и приверженность терапии. Вrach. 2009; 12: 39–42. / Shal'nova S., Kukushkin S., Manoshkina E., Timofeeva T. Arterial'naya gipertenziya i priverzhennost' terapii. Vrach. 2009; 12: 39–42. [in Russian]
6. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Общество специалистов по сердечной недостаточности. Российское кардиологическое общество. 2016. http://ossn.ru/upload/medialibrary/003/97_30012017.pdf / Klinicheskie rekomendacii. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (HSN). Obshchestvo specialistov po serdechnoj nedostatochnosti. Rossijskoe kardiologicheskoe obshchestvo. 2016. http://ossn.ru/upload/medialibrary/003/97_30012017.pdf [in Russian]
7. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Рос. кардиол. журн. 2016; 8: 7–13. / Fomin I.V. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossijskoj Federacii: chto segodnya my znaem i chto dolzhny delat'. Ros. kardiologich. zhurn. 2016; 8: 7–13. [in Russian]
8. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 7 (81): 379–472. / Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. i dr.

- Nacional'nye rekomendacii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniyu HSN (chetvertyj peresmotr). Serdechnaya nedostatochnost'. 2013; 7 (81): 379–472. [in Russian]
9. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. ВНОК. Секция рациональной фармакотерапии. М., 2009. / Rekomendacii po racional'noj farmakoterapii bol'nyh serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. VNOK. Sekciya racional'noj farmakoterapii. M., 2009. [in Russian]
 10. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справочник поликлинического врача. 2013; 5: 21–6. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Racional'naya farmakoterapiya i lekarstvennaya bezopasnost' v kardiologii. Handbook for Practitioners Doctors. 2013; 5: 21–6. [in Russian]
 11. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 45–9. / Trukhan D.I. Vybory lekarstvennogo preparata s pozitsij racional'noj farmakoterapii. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 45–9. [in Russian]
 12. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31. / Trukhan D.I. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoj bezopasnosti. Handbook for Practitioners Doctors. 2015; 1: 26–31. [in Russian]
 13. Рекомендации Европейского общества по АГ. 2013 год. <http://gipertonik.ru/recommendation-european-society> / Rekomendacii Evropejskogo obshchestva po AG. 2013 god. <http://gipertonik.ru/recommendation-european-society> [in Russian]
 14. Артериальная гипертензия у взрослых. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/687> / Arterial'naya gipertoniya u vzroslyh. Rossijskoe medicinskoe obshchestvo po arterial'noj gipertonii. 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/687> [in Russian]
 15. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Рос. кардиологич. журн. 2017, 1 (141): 7–81. / Rekomendacii ESC po diagnostike i lecheniyu ostroj i hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti 2016. Ros. kardiologich. zhurn. 2017, 1 (141): 7–81. [in Russian]
 16. Силакова В.Н., Смоленская О.Г., Камельских К.А. Первичная профилактика ХСН у больных АГ при лечении ингибиторами АПФ. Сердечная недостаточность. 2007; 6: 269–73. / Silakova V.N., Smolenskaya O.G., Kamel'skih K.A. Pervichnaya profilaktika HSN u bol'nyh AG pri lechenii ingibitorami APF. Serdechnaya nedostatochnost'. 2007; 6: 269–73. [in Russian]
 17. Стуров Н.В. Применение фозиноприла при хронической сердечной недостаточности: патофизиологическое обоснование и доказательная база. Трудный пациент. 2007. <http://t-pacient.ru/articles/6053/> / Sturov N.V. Primenenie fozinopрила pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti: patofiziologicheskoe obosnovanie i dokazatel'naya baza. Trudnyj pacient. 2007. <http://t-pacient.ru/articles/6053/> [in Russian]
 18. Стуров Н.В. Использование фиксированной комбинации фозиноприла с гидрохлортиазидом при лечении артериальной гипертензии. Трудный пациент. 2007; 8: 9–12. / Sturov N.V. Ispol'zovanie fiksirovannoj kombinacii fozinopрила s gidrokhlorotiazidom pri lechenii arterial'noj gipertonii. Trudnyj pacient. 2007; 8: 9–12. [in Russian]
 19. Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Яльмов А.А. Место фозиноприла в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Справочник поликлинического врача. 2013; 10: 18–22. / Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Yalymov A.A. Mesto fozinopрила v terapii serdechno-sosudistyh zabolevanij. Handbook for Practitioners Doctors. 2013; 10: 18–22. [in Russian]
 20. Шилов А.М. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (моноприл) в практике лечения артериальной гипертензии в условиях первичного звена здравоохранения. РМЖ. 2013; 27: 1309–13. / Shilov A.M. Ingibitory angiotenzinprevrashchayushchego fermenta (monopril) v praktike lecheniya arterial'noj gipertonii v usloviyah pervichnogo звена zdravoohraneniya. RMZh. 2013; 27: 1309–13. [in Russian]
 21. Вершинина А.М., Гапон Л.И., Молотилова С.А. и др. Исследование эффективности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла у больных артериальной гипертензией, сочетающейся с ожирением и гиперхолестеринемией. Справочник поликлинического врача. 2013; 12: 42–6. / Vershinina A.M., Gapon L.I., Molotilova S.A. i dr. Issledovanie effektivnosti ingibitora angiotenzinprevrashchayushchego fermenta fozinopрила u bol'nyh arterial'noj gipertoniej, sochetayushchejsya s ozhireniem i giperholesterinemiej. Handbook for Practitioners Doctors. 2013; 12: 42–6. [in Russian]
 22. Михеева О.М., Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на функцию почек у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп. Consilium Medicum. 2013; 15 (10): 24–9. / Miheeva O.M., Komissarenko I.A., Levchenko S.V. Vliyaniye ingibitorov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta na funkciyu pochek u bol'nyh arterial'noj gipertenziej starshih vozrastnyh grupp. Consilium Medicum. 2013; 15 (10): 24–9. [in Russian]
 23. Хохлов А.Л., Воронина Е.А., Мельникова Ю.Е. Возможности применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла в клинической практике (обзор литературы). Справочник поликлинического врача. 2014; 4: 35–9. / Hohlov A.L., Voronina E.A., Mel'nikova Yu.E. Vozmozhnosti primeneniya ingibitora angiotenzinprevrashchayushchego fermenta fozinopрила v klinicheskoy praktike (obzor literatury). Handbook for Practitioners Doctors. 2014; 4: 35–9. [in Russian]
 24. Небиеридзе Д.В. Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в клинической практике: фокус на фозиноприл. Consilium Medicum. 2014; 16 (1): 36–9. / Nebieridze D.V. Vozmozhnosti ingibitorov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta v klinicheskoy praktike: fokus na fozinopril. Consilium Medicum. 2014; 16 (1): 36–9. [in Russian]
 25. Аронов Д.М. Терапевтические эффекты ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла. CardioСоматика. 2015; 6 (2): 56–63. / Aronov D.M. Therapeutic effects of fozinopril – ACE inhibitor. Cardiosomatics. 2015; 6 (2): 56–63. [in Russian]
 26. Ковальчук В. Гипотензивные препараты при первичной и вторичной профилактике сосудистых заболеваний мозга и сердца. Врач. 2015; 8: 69–74. / Koval'chuk V. Gipotenзивnye preparaty pri pervichnoj i vtorichnoj profilaktike sosudistyh zabolevanij mozga i serdca. Vrach. 2015; 8: 69–74. [in Russian]
 27. Барышникова Г.А. Роль фозиноприла в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Мед. совет. 2015; 12: 28–33. / Baryshnikova G.A. Rol' fozinopрила v lechenii i profilaktike serdechno-sosudistyh zabolevanij. Med. совет. 2015; 12: 28–33. [in Russian]
 28. Огарков М.Ю., Ковалева Ю.В. Возможности современного лечения осложнений сахарного диабета. Мед. совет. 2016; 9: 12–7. / Ogarkov M.Yu., Kovaleva Yu.V. Vozmozhnosti sovremennogo lecheniya oslozhnenij saharnogo diabeta. Med. совет. 2016; 9: 12–7. [in Russian]
 29. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Королева М.Е. и др. Антигипертензивный и вазопротективный эффекты фозиноприла у больных артериальной гипертензией. Мед. совет. 2017; 20: 46–9. / Grigoreva N.Yu., Kuznetsov A.N., Koroleva M.E. i dr. Antigipertenzivnyj i vazoprotektivnyj efekty fozinopрила u bol'nyh arterial'noj gipertenziej. Med. совет. 2017; 20: 46–9. [in Russian]
 30. Барт Ю.И., Лунева Ю.В., Поветкин С.В. Комплексная оценка комбинированной фармакотерапии у пациентов с сочетанной кардиальной патологией с использованием моноприла. CardioСоматика. 2017; 1: 12. / Bart Yu.I., Luneva Yu.V., Povekin S.V. Kompleksnaya ocenka kombinirovannoj farmakoterapii u pacientov s sochetanno kardi-al'noj patologiej s ispol'zovaniem monopрила. Cardiosomatics. 2017; 1: 12. [in Russian]
 31. Guthrie R. Fosinopril: an overview. Am J Cardiol 1993; 72 (20): 22–4.
 32. Vetter W. Treatment of senile hypertension. The Fosinopril in the Old Patients Study (FOPS). Am J Hypertens 1997; 10 (10 Pt 2): 255S–61S.
 33. Koch J, Greminger P, Simeon-Dubach D. Therapy of hypertension in the elderly: Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). Praxis (Bern 1994) 1997; 86 (45): 1779–84.
 34. Leonetti G, Trimarco B, Collatina S, Tosetti A. An effective approach for treating elderly patients with isolated systolic hypertension: results of an Italian multicenter study with fosinopril. Am J Hypertens 1997; 10 (10 Pt 2): 230–5.
 35. Fernandez M, Madero R, Gonzalez D et al. Combined versus single effect of fosinopril and hydrochlorothiazide in hypertensive patients. Hypertension 1994; 23 (Suppl. 1): I207–10.
 36. Berdah J, Guest M, Salvador M. Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19 435 hypertensive patients (FLIGHT Study). Ann Cardiol Angeiol (Paris) 1998; 47 (3): 169–75.
 37. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the fosinopril vs amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. Diabetes Care 1998; 21 (4): 597–603.
 38. Fogari R, Preti P, Zoppi A. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. Am J Hypertens 2002; 15 (12): 1042–9.
 39. Marin R, Ruilope LM, Aljama P et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. J Hypertens 2001; 19 (10): 1871–6.
 40. Carella MJ, Gossain VV, Jones J. The effects of a low-dose regimen of fosinopril on elevated urinary albumin excretion in normotensive type 1 diabetic patients. J Med 1999; 30 (5–6): 305–20.
 41. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL et al. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. Circulation 2004; 110 (18): 2809–16.
 42. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS-a randomized double-blind trial. Stroke 2004; 35 (12): 2807–12.
 43. Tasić IS, Vjalković D, Djordjević D et al. Effect of fosinopril on progression of the asymptomatic carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. Srp Arh Celok Lek 2006; 134 (3–4): 106–13.
 44. Kirpizidis HG, Papazachariou GS. Comparative effects of fosinopril and nifedipine on regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a double-blind study. Cardiovasc Drugs Ther 1995; 9 (1): 141–3.

45. Holdaway IM, Gamble GD, Sanders GA et al. Effect of fosinopril on cardiac and metabolic parameters in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17 (12): 1476–9.
46. Brown EJ, Chew PH, MacLean A et al. Effects of fosinopril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis. *Fosinopril Heart Failure Study Group. Am J Cardiol* 1995; 75 (8): 596–600.
47. Davis R, Coukell A, McTavish D. Fosinopril. A review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of heart failure. *Drugs* 1997; 54 (1): 103–16.
48. Erhardt L, MacLean A, Ilgenfritz J et al. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. *Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group. Eur Heart J* 1995; 16 (12): 1892–9.
49. Galatius-Jensen S, Wroblewski H, Emmeluth C et al. Plasma endothelin in congestive heart failure: effect of the ACE inhibitor, fosinopril. *Cardiovasc Res* 1996; 32 (6): 1148–54.
50. Borghi C, Marino P, Zardini P et al. Post acute myocardial infarction: the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS). *Am J Hypertens* 1997; 10 (10 Pt 2): 247S–254S.
51. Zannad F, Chati Z, Guest M et al. Differential effects of fosinopril and enalapril in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Fosinopril in Heart Failure Study Investigators. Am Heart J* 1998; 136 (4 Pt 1): 672–80.
52. Карпов Ю.А., Мареев В.Ю., Чазова И.Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект «ТРИ Ф» («FLAG», «FASON», «FAGOT»). *Сердечная недостаточность*. 2003; 4 (5): 261–4. / Karpov Yu.A., Mareev V.Yu., Chazova I.E. Rossijskie programmy ocenki effektivnosti lecheniya fozinoprilom bol'nyh s arterial'noj gipertoniej i serdechnoj nedostatochnost'yu. *Proekt "TRI F" ("FLAG", "FASON", "FAGOT"). Serdechnaya nedostatochnost'*. 2003; 4 (5): 261–4. [in Russian]
53. Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (FLAG): российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. *PMЖ*. 2001; 9 (10): 406–10. / Karpov Yu.A. Fozinopril pri lechenii arterial'noj gipertonii (FLAG): rossijskaya programma ocenki prakticheskoj dostizhimosti celevykh urovnej arterial'nogo davleniya. *RMZh*. 2001; 9 (10): 406–10. [in Russian]
54. Чазова И.Е. Первые результаты исследования FAGOT. *Consilium Medicum*. 2002; 4 (11): 596–8. / Chazova I.E. Pervye rezul'taty issledovaniya FAGOT. *Consilium Medicum*. 2002; 4 (11): 596–8. [in Russian]
55. Мареев В.Ю. Фармакоэкономическая оценка использования ингибитора АПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (FASON). *Сердечная недостаточность*. 2002; 3 (1): 38–9. / Mareev V.Yu. Farmakoeconomicheskaya ocenka ispol'zovaniya ingibitora APF v ambulatornom lechenii bol'nyh s serdechnoj nedostatochnost'yu (FASON). *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2002; 3 (1): 38–9. [in Russian]
56. David D, Jallad N, Germino W et al. A comparison of the cough profile of fosiopril and enalapril in hypertensive patients with history of ACE inhibitor-associated cough. *Am J Ther* 1995; 2 (10): 806–13.
57. Sharif MN, Evans BL, Pylypchuk GB. Cough induced by quinapril with resolution after changing to fosiopril. *Ann Pharmacotherapy* 1994; 28: 720–2.
58. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справочник поликлинического врача*. 2012; 4: 32–6. / Truhan D.I. Originaly i generiki: perezagruzka v svete ekonomicheskogo krizisa. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2012; 4: 32–6. [in Russian]
59. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Лечение артериальной гипертензии: проблемы реальной клинической практики. *Справочник поликлинического врача*. 2016; 3: 4–8. / Truhan D.I., Pozdnyakov Yu.M. Lechenie arterial'noj gipertenzii: problemy real'noj klinicheskoy praktiki. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2016; 3: 4–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Новая и единственная фиксированная комбинация β-адреноблокатора и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента: два компонента и три показания к Престилолу

Е.Д.Космачева^{1,2}, О.Г.Компаниец^{✉1}, Н.А.Зубарева^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4;

²ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского» Минздрава Краснодарского края. 350029, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 16

✉olga-kompaniets1@yandex.ru

Комплаентность к лечению у больных, страдающих хроническими заболеваниями, является одним из важнейших факторов, обеспечивающих качество терапии и непосредственно влияющих на прогноз. Фиксированные комбинации лекарственных средств значительно повышают комплаентность, что особенно важно в применении жизненно важных действующих веществ. Новый лекарственный препарат Престилол является первой фиксированной комбинацией β-адреноблокатора бисопролола и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. В статье показана эффективность действующих веществ Престилола как в плане уменьшения клинических проявлений заболеваний, так и снижения сердечно-сосудистых осложнений и смертности. В отличие от большинства фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, в том числе с бисопрололом или периндоприлом, среди показаний для назначения Престилола не только артериальная гипертензия, но и стабильная ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность со сниженной функцией левого желудочка.

Ключевые слова: комплаентность, фиксированные комбинации, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, Престилол.

Для цитирования: Космачева Е.Д., Компаниец О.Г., Зубарева Н.А. Новая и единственная фиксированная комбинация β-адреноблокатора и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента: два компонента и три показания к Престилолу. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 56–60.

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.56-60

Review

A new and exclusive fixed combination of β-adrenoblocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor: two components and three indications for Prestilol use

E.D.Kosmacheva^{1,2}, O.G.Kompaniets^{✉1}, N.A.Zubareva^{1,2}

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

²Research Institute – S.V.Ochopovsky Regional Clinical Hospital №1 of the Ministry of Health of the Krasnodar Region. 350029, Russian Federation, Krasnodar, ul. 1 Maia, d. 16

✉olga-kompaniets1@yandex.ru

Abstract

Treatment compliance is one of the most important factors that guarantee the therapy quality and have a direct impact on prognosis in chronic patients. Fixed dose combinations significantly increase compliance that is especially important in life-saving drugs use. New medication Prestilol is the first fixed combination of β-adrenoblocker bisoprolol and angiotensin-converting-enzyme inhibitor perindopril. The article shows effectiveness of Prestilol active ingredients both in clinical symptoms reduction and in cardiovascular events frequency and mortality decrease. Unlike most of antihypertensive drugs fixed combinations including combinations with bisoprolol or perindopril, amongst indications for Prestilol use are not only hypertension but also stable ischemic heart disease and congestive heart failure with decreased left ventricle function.

Key words: compliance, fixed combinations, β-adrenoblockers, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, Prestilol.

For citation: Kosmacheva E.D., Kompaniets O.G., Zubareva N.A. A new and exclusive fixed combination of β-adrenoblocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor: two components and three indications for Prestilol use. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 56–60. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.56-60

В последние десятилетия созданы десятки эффективных и безопасных лекарственных средств, применение которых снижает риски инвалидизации и смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Производителям лекарственных средств затрачены миллионы долларов на создание инновационных препаратов, проведение многоцентровых исследований, информирование врачебного и фармацевтического сообщества; эксперты международных профессиональных ассоциаций включили в клинические рекомендации наиболее результативные лекарственные средства, а государственными структурами, в частности в России, такие препараты введены в системы льготного обеспечения. Однако в реальной клинической практике результат, аналогичный многоцентровым плацебо-контролируемым исследованиям, до сих пор не получен. Даже такой простой во врачебном контроле и самоконтроле пациентов

целевой показатель, как артериальное давление (АД), судя по авторитетным фармакоэпидемиологическим исследованиям, достигается у наших соотечественников не выше чем в 20–40%, в ряде других стран – 30–70% [1–4].

Поиск причин диссонанса между результатами реальной клинической практики в противовес усилиям врачей, производителей лекарственных средств, мероприятий учреждений системы здравоохранения приводит к тривиальному заключению, на которое в последние годы все больше обращают внимание не только практикующие врачи в своей ежедневной практике, но и исследователи в разных странах. По всей видимости, феномен низкой приверженности (комплаентности) становится результирующим вектором между:

а) усилиями всех, кто стремится продлить жизнь пациентам;

б) действиями (бездействиями) в этом направлении самих пациентов.

Общеизвестно, что приверженность лечению зависит от целого ряда факторов. Особенно значимой является связь комплаентности непосредственно с характеристиками лекарственного средства: стоимостью, эффективностью и переносимостью, режимом дозирования, формой доставки в системный кровоток и к органам-мишеням. Исследования показали, что комплаентность существенно снижается при необходимости приема пациентом нескольких лекарственных средств [5–7].

Один из путей сокращения кратности приема препаратов нашел отражение в создании и изучении фиксированных комбинаций действующих средств из разных клинико-фармакологических подгрупп [8–12].

В Национальных рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов по количественной оценке приверженности к лечению (2017 г.) подчеркивается необходимость назначения фиксированных комбинаций у пациентов с низкой комплаентностью [5].

В настоящее время наиболее часто назначается фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретиков, сартанов и диуретиков [13, 14]. В Государственном реестре лекарственных средств Минздрава России зарегистрировано несколько торговых наименований разных производителей фиксированных комбинаций антагониста кальция и ИАПФ или сартана, диуретика с β -адреноблокатором (β -АБ), диуретика с антагонистом кальция, антагониста кальция (дигидропиридинового ряда) и β -АБ. В 2017 г. в России впервые принята в обращение лекарственных средств фиксированная комбинация β -АБ и ИАПФ – Престилол [15].

При создании Престилола задействованы хорошо изученные и успешно применяющиеся на практике предста-

вители двух клинико-фармакологических групп – бисопролол и периндоприл. Бисопролол относится к группе селективных β -АБ, действуя на основные механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний за счет снижения влияния медиаторов симпатической нервной системы. Препарат успешно применяют в терапии нескольких нозологий: артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и стабильного течения ишемической болезни сердца (ИБС). В ряде работ доказан высокий антигипертензивный потенциал бисопролола, в том числе и его преимущества, выявленные при сравнении с другими β -АБ. Так, в исследовании A.De la Sierra и соавт. бисопролол был одним из наиболее эффективных β -АБ и обеспечивал снижение систолического АД (САД) в течение 24 ч до 125,3 мм рт. ст. [16]. Антигипертензивный эффект бисопролола связан с урежением частоты спонтанного возбуждения синусного узла с последующим уменьшением минутного объема крови, а также со снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При ИБС антиангинальное действие бисопролола обусловлено уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате отрицательного хронотропного эффекта и незначительного снижения сократимости, а удлинение диастолы улучшает перфузию миокарда.

Фармакодинамика бисопролола предполагает влияние на один из самых значимых компонентов патогенеза сердечной недостаточности – стойкое повышение активности симпатoadреналовой системы, детерминирующее дисфункцию и ремоделирование левого желудочка, прогрессирование разрушения кардиомиоцитов из-за некроза и апоптоза, снижение миокардиального резерва. Каскад исследований Cardiac Insuficiency Bisoprolol (CIBIS, CIBIS II, CIBIS III) продемонстрировал при ХСН разной степени тяжести способность бисопролола снижать смертность и

число госпитализаций независимо от этиологии заболевания, пола и возраста пациентов. Метаанализ исследований CIBIS и CIBIS II показал, что при добавлении бисопролола к стандартной схеме лечения смертность по любым причинам у пациентов с ХСН снижалась на 29%, причем эффективность лечения была в равной степени высокой вне зависимости от тяжести заболевания [17]. При лечении пациента с впервые выявленной ХСН со сниженной фракцией выброса часто возникает вопрос, следует ли назначать первым β -АБ или ИАПФ. Данные рандомизированного исследования CIBIS III показывают, что каждый из них безопасен [18]. В стартовой монотерапии бисопролол в качестве инициации лечения ХСН II–III функционального класса в течение 6 мес применения с последующим подключением ИАПФ также улучшал прогноз ХСН. Результаты этого исследования стали основой для рекомендации бисопролола наравне с ИАПФ в качестве начальной терапии сердечной недостаточности [18]. β -АБ, подавляя симпатическую активность и избыточный выброс кальция через каналы рецептора рианоина, обеспечивают противоритмическое действие. Особенно значим вклад β -АБ в профилактику возникновения фатальных желудочковых аритмий в группах пациентов с высоким риском внезапной смерти [19, 20].

Высокоселективное воздействие бисопролола на β_1 -адренорецепторы значительно снижает риск развития побочных эффектов, связанных с блокадой β_2 -адренорецепторов гладкомышечных клеток бронхов и сосудов. В отличие от неселективных β -АБ, бисопролол оказывает менее выраженное бронхоконстрикторное и вазоконстрикторное действие. В терапевтических дозах у больных с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом или бронхиальной астмой не вызывал клинически значимых изменений функции внешнего дыхания бисопролол, что отличало его от менее селективного β -АБ атенолола [21]. Длительное применение бисопролола у больных АГ улучшает функцию эндотелия сосудов, способствует обратному развитию гипертрофии левого желудочка [22].

Несомненную ценность бисопролол имеет у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью, поскольку лечение нескольких заболеваний одним препаратом закономерно снижает риски полипрагмазии и повышает комплаентность ввиду меньшего количества ежедневно принимаемых таблеток. Широкое использование препарата у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью обусловлено уверенной доказательной базой исследований, по результатам которых сделан вывод о том, что бисопролол снижает частоту и длительность приступов стенокардии [23–25], предотвращает развитие и уменьшает смертность при инфаркте миокарда [24, 26–29] и риск внезапной смерти, улучшает контроль симптомов и прогноз ХСН [30, 31]. Высокая востребованность β -АБ показана в ряде фармакоэпидемиологических исследований. Так, в работе К.Котсева и соавт. с включенными 24 европейскими странами почти 90% пациентов рекомендован β -АБ при стабильном течении ИБС. β -АБ в долгосрочном реестровом исследовании тактики ведения стабильного течения сердечной недостаточности, в котором участвовала 21 страна, был назначен в 93% случаев амбулаторным пациентам с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка [32]. По данным фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV (2013–2014 гг.), бисопролол потребовался в каждом 3-м случае из тех, при которых врач решил выбрать β -АБ [33]. Всемирная организация здравоохранения в 2015 г. рекомендовала β -АБ для лечения АГ, ИБС и сердечной недостаточности в качестве особо востребованных средств, как с точки зрения эффективности, так и с учетом фармакоэкономического обоснования [34].

В то же время, несмотря на значимую клиническую эффективность современных антигипертензивных лекарст-

венных средств, в том числе бисопролола, большинство пациентов нуждаются в приеме 2 и более препаратов для достижения целевого уровня АД. В исследовании EUROPA оценена результативность добавления периндоприла к стандартной терапии, включающей β -АБ, пациентам с ИБС (67% из них ранее перенесли инфаркт миокарда), 1/3 из которых имели сопутствующую АГ. В сравнении с монотерапией β -АБ сочетанное применение с периндоприлом приводило к статистически значимому снижению комбинированной точки (смертность от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, частота развития нефатального инфаркта миокарда, неуспешная реанимация по поводу остановки сердца) на 24% по сравнению с сочетанным приемом плацебо и β -АБ (95% доверительный интервал – ДИ 0,64–0,91, $p=0,002$). Подключение периндоприла снижало частоту развития инфаркта миокарда на 28% (95% ДИ 0,59–0,88) и частоту госпитализаций по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности на 45% (95% ДИ 0,33–0,93, $p=0,025$) [35, 36]. В исследовании CONFIDENCE добавление периндоприла не только к β -АБ, но и к другим антигипертензивным препаратам, таким как диуретики или антагонисты кальция, эффективно снижало САД и позволяло достигать целевых уровней АД у 50% пациентов. Показано, что добавление периндоприла к β -АБ привело к снижению САД на 17,7 мм рт.ст. [37].

В ретроспективном объединенном анализе 3 крупных клинических трайлов периндоприла (ADVANCE, EUROPA, PROGRESS) клинические исходы были оценены у 29 463 пациентов с сосудистыми заболеваниями. Регрессионные анализы Кокса проводились у пациентов, рандомизированных на режим периндоприла или плацебо (лечебный эффект), данные были стратифицированы в соответствии с фоновым лечением β -АБ. Первичная конечная точка определялась сердечно-сосудистой смертностью, нефатальным инфарктом миокарда и инсультом. В результате кумулятивная частота первичной конечной точки за 4 года (S_d 1.0) оказалась значительно ниже в группе β -АБ/периндоприла (9,6%, 545/5700 пациентов) по сравнению с β -АБ/плацебо (11,8%; 676/5718 пациентов); $p<0,01$. Добавление периндоприла к существующей терапии β -АБ уменьшило относительный риск первичной конечной точки на 20% (отношение рисков – ОР 0,80, ДИ 95% 0,71–0,90), нефатальный инфаркт миокарда – на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,65–0,91) и смертность от всех причин – на 22% (ОР 0,78, 95% ДИ 0,68–0,88) по сравнению с плацебо [38].

Высокая эффективность и безопасность периндоприла и бисопролола как в монотерапии, так и в свободной комбинации стали основой для создания Престилола – фиксированной комбинации этих действующих веществ. С учетом высокой доказательной базы результатов исследований, позволивших считать бисопролол и периндоприл жизненно важными препаратами, снижающими смертность при ряде нозологий, Престилол зарегистрирован по трем показаниям: лечение АГ, и/или стабильной ИБС, и/или ХСН со сниженной функцией левого желудочка у взрослых пациентов, которым показана терапия периндоприлом и бисопрололом в соответствующих дозах. Практическому врачу крайне важно знать, что многие фиксированные комбинации антигипертензивных лекарственных средств в инструкциях Государственного реестра лекарственных средств имеют только одно показание – АГ. Это касается в том числе и ряда препаратов, содержащих бисопролол или периндоприл в сочетании с какими-либо другими представителями антигипертензивных клинико-фармакологических классов. Престилол имеет особую ценность для клинициста – полимодальность фармакодинамических свойств и наличие трех показаний к применению в разрешительных документах.

Важно отметить, что скорость и степень всасывания бисопролола и периндоприла в составе препарата Престилол

не имеют существенных отличий от фармакокинетики действующих веществ при их приеме по отдельности в виде монотерапии. Престилол допускает гибкий режим дозирования благодаря линейке доз (соотношение бисопролола и периндоприла 5/5, 5/10, 10/10 мг в 1 таблетке), что позволяет индивидуализировать проводимую терапию и повысить комплаентность, а делимость таблеток в дозировках 5/5 и 5/10 мг предоставляет дополнительные возможности для титрования.

Заключение

1. Приверженность проводимой фармакотерапии играет ключевую роль в достижении целей первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.
2. Комплаентность повышается при переходе на режим терапии фиксированной комбинацией лекарственных средств.
3. Сочетание β -АБ бисопролола и ИАПФ периндоприла позволяет нивелировать основные патологические составляющие сердечно-сосудистого континуума: активацию симпатoadренальных механизмов и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Бисопролол и периндоприл включены в Перечень жизненно важных лекарственных средств (2018 г.).
4. Престилол является новой и единственной комбинацией ИАПФ и β -АБ. Наличие линейки доз (соотношение бисопролола и периндоприла 5/5, 5/10, 10/5, 10/10 мг в 1 таблетке) позволяет врачу обеспечить гибкий режим дозирования.
5. Большинство фиксированных комбинаций лекарственных средств, в том числе на основе бисопролола или периндоприла, имеют в инструкции Государственного реестра лекарственных средств единственное показание – АГ.
6. Престилол показан при трех нозологиях: лечение АГ, и/или стабильной ИБС, и/или ХСН со сниженной функцией левого желудочка у взрослых пациентов, которым показана терапия периндоприлом и бисопрололом в соответствующих дозах.
7. Применение Престилола как фиксированной комбинации двух действующих средств с тремя показаниями позволяет практически врачу обеспечить повышение комплаентности, что особенно важно для пациентов с низкой приверженностью лечению и/или имеющих коморбидную сердечно-сосудистую патологию.

Литература/References

1. Кобалава Ж.Д., Виллеальде С.В., Искова Х.В. Повышение приверженности и мотивации к антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с помощью образовательных программ и рационального применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. Результаты исследования ПРИЗМА. Кардиология. 2010; 50 (11): 17–26. / Kobalava Zh.D., Villeval'de S.V., Isikova Kh. V. Povyshenie priverzhennosti i motivatsii k antigipertenzivnoi terapii u bol'nykh arterial'noi gipertoniei s pomoshch'iu obrazovatel'nykh programm i ratsional'nogo primeneniia inhibitora angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta perindopriila. Rezul'taty issledovaniia PRIZMA. Kardiologiya. 2010; 50 (11): 17–26. [in Russian]
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г., Виллеальде С.В. от имени исследователей АРГУС-2. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2. Кардиология. 2007; 47 (3): 38–47. / Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Starostina E.G., Villeval'de S.V. ot imeni issledovatelei ARGUS-2. Problemy vzaimodeistviia vracha i patsienta i kontrol' arterial'noi gipertonii v Rossii. Osnovnye rezul'taty Rossiiskoi nauchno-prak-ticheskoi programmy ARGUS-2. Kardiologiya. 2007; 47 (3): 38–47. [in Russian]
3. Лихачев С.А., Лушчик А.В. Артериальная гипертензия и приверженность антигипертензивной терапии по данным популяционного исследования. Бюл. медицинских интернет-конференций. 2014; 4 (2): 103. / Likhachev S.A., Lushchik A.V. Arterial'naia gipertenzia i priverzhennost' antigipertenzivnoi terapii po dannym populiatsionnogo issledovaniia. Biul. meditsinskikh internet-konferentsii. 2014; 4 (2): 103. [in Russian]

4. Chowdhury R, Khan H, Heydon E et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J 2013; 34: 2940–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd295
5. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по количественной оценке приверженности к лечению. М., 2017. / Natsional'nye rekomendatsii Rossiiskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po kolichestvennoi otsenke priverzhennosti k lecheniiu. M., 2017. [in Russian]
6. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. Cochrane Database System Rev. The Cochrane Collaboration: John Wiley and Sons, Ltd. 2006. Issue 4.
7. Sewitch MJ, Leffondre K, Dobkin PL. Clustering patients according to health perceptions: relationships to psychosocial characteristics and medication nonadherence. J Psychosom Res 2004; 56: 323–32.
8. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Антигипертензивная и вазопроTECTивная эффективность фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 31–9. / Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Antihypertensive and target-organ protective effects of fixed-dose combinations of amlodipine/lisinopril and bisoprolol/hydrochlorothiazide. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 31–9. [in Russian]
9. Hostalek U, Czarnecka D, Koch EMW. Treatment of Hypertensive Patients with a Fixed-Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine: Results of a Cohort study with More Than 10,000 Patients. Cardiol Ther 2015; 4 (Issue 2): 179–90.
10. Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Коломацкая О.Е. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в амбулаторном лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2014; 9: 30–6. / Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Kolomatskaia O.E. Otsenka effektivnosti fiksirovannoi kombinatsii bisoprolola i amlodipina v ambulatornom lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenziei i ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. Kardiologiya. 2014; 9: 30–6. [in Russian]
11. Линчак Р.М., Шумилова К.М., Мартынюк А.Д. и др. Применение комбинированного препарата лозартана и гидрохлортиазида в антигипертензивной терапии. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2006; 2 (1): 18–26. / Linchak R.M., Shumilova K.M., Martyniuk A.D. i dr. Primenenie kombinirovannogo preparata lozartana i gidrokhlortiazida v antigipertenzivnoi terapii. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2006; 2 (1): 18–26. [in Russian]
12. Линчак Р.М. Сравнительная эффективность фиксированной комбинации периндоприл/индапамид у больных артериальной гипертензией различного пола и возраста. Кардиология. 2010; 50 (6): 35–40. / Linchak R.M. Svravnitel'naia effektivnost' fiksirovannoi kombinatsii perindopril/indapamid u bol'nykh arterial'noi gipertenziei razlichnogo pola i vozrasta. Kardiologiya. 2010; 50 (6): 35–40. [in Russian]
13. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и др. Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III. Качественная клиническая практика. 2010; 1: 54–60. / Leonova M.V., Belousov D.Yu., Shteinberg L.L. i dr. Pervye rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertonii PIFAGOR III. Kachestvennaia klinicheskaya praktika. 2010; 1: 54–60. [in Russian]
14. Пономарева А.И., Кетова Г.Г., Компаниец О.Г. Клинико-фармакологические приоритеты в выборе блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и диуретиков у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью. Системные гипертензии. 2017; 14 (2): 75–79. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.75-79. / Ponomareva A.I., Ketova G.G., Kompaniets O.G. Clinical-pharmacological priorities in the election of blockers of the renin-angiotensin system and diuretics in patients with uncomplicated hypertension. Systemic Hypertension. 2017; 14 (2): 75–79. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.75-79 [in Russian]
15. Государственный реестр лекарственных средств МЗ РФ // <http://www.grls.rosminzdrav.ru/> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv MZ RF // <http://www.grls.rosminzdrav.ru/> [in Russian]
16. De la Sierra A et al. Ambulatory Blood Pressures in Hypertensive Patients Treated With One Antihypertensive Agent: Differences Among Drug Classes and Among Drugs Belonging to the Same Class. J Clin Hypertens 2015; 17 (11): 857–65.
17. McGavin JK, Keating GM. Bisoprolol: a review of its use in chronic heart failure. Drugs 2002; 62 (18): 2677–96.
18. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation 2005; 112: 2426–35.
19. Рекомендации ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти 2015. Рос. кардиол. журн. 2016; 7 (135): 5–86. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-7-5-86> / Rekomendatsii ESC po lecheniiu patsientov s zheludochkovymi narusheniami ritma i profilaktike vnezapnoi serdtshechnoi smerti 2015. Ros. kardiolog. zhurn. 2016; 7 (135): 5–86. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-7-5-86>

- serdechnoi smerti 2015. Ros. kardiolog. zhurn. 2016; 7 (135): 5–86. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-7-5-86> [in Russian]
20. Аверьянов А.В., Адрианов А.В., Ардашев А.В. и др. Внезапная сердечная смерть. Под ред. Е.В.Шлякто, Г.П.Арутюнова, Ю.Н.Беленкова, А.В.Ардасева. М.: Медпрактика-М, 2015. / Aver'ianov A.V., Adrianov A.V., Ardashev A.V. i dr. Vnezapnaia serdechnaia smert'. Pod red. E.V.Shliakhto, G.P.Arutiunova, Ju.N.Belenkova, A.V.Ardasheva. M.: Medpraktika-M, 2015. [in Russian]
 21. Dorow P, Bethge H, Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. Eur J Clin Pharmacol 1986; 31: 143–7.
 22. Lin ZP, Dong M, Liu J. Bisoprolol improved endothelial function and myocardium survival of hypertension with stable angina: a randomized double-blinded trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17 (6): 794–801.
 23. Ferguson JD, Ormerod O, Lennox-Smith AJ. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina. Int J Clin Pract 2000; 54 (6): 360–3.
 24. Кириченко А.А. Бисопролол в практике терапевта. ПМЖ. 2015; 27: 1594–7. / Kirichenko A.A. Bisoprolol v praktike terapevta. RMZh. 2015; 27: 1594–7. [in Russian]
 25. Лупанов В.П. Влияние кардиоселективного бета-блокатора бисопролол на предупреждение эффектов бета-адренергической стимуляции и препятствие реализации кардиотоксического влияния катехоламинов при лечении больных с ССЗ. Мед. совет. 2016; 13. / Lupanov V.P. Vliianie kardioselektivnogo beta-blokatora bisoprolol na preduprezhdenie effektivov beta-adrenergicheskoi stimulatsii i prepiatstvie realizatsii kardiotoxicheskogo vliianiia katekholaminov pri lechenii bol'nykh s SSZ. Med. sovet. 2016; 13. [in Russian]
 26. Zhang H et al. Efficacy of Long-Term β -Blocker Therapy for Secondary Prevention of Long-Term Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. Circulation 2015; 131: 2194–201.
 27. Raposeiras-Roubin S et al. Beta-blocker Use After an Acute Coronary Syndrome. Which one, in Whom, and for How Long. Rev Esp Cardiol 2015; 68 (7): 585–91.
 28. Law MR et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ 2009; 338: b1665.
 29. Мазур Н.А. Оптимальная медикаментозная терапия больных стенокардией и ее влияние на смертность. ПМЖ. 2017; 25 (14): 1067–72. / Mazur N.A. Optimal'naia medikamentoznaia terapiia bol'nykh stenokardiei i ee vliianie na smertnost'. RMZh. 2017; 25 (14): 1067–72. [in Russian]
 30. CIBIS II. Lancet 1999; 353: 9–13.
 31. Затеишкова А.А. Бисопролол в лечении сердечной недостаточности. ПМЖ. 2015; 15: 874–6. / Zateishchikova A.A. Bisoprolol v lechenii serdechnoi nedostatochnosti. RMZh. 2015; 15: 874–6. [in Russian]
 32. Kotseva K et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol 2016; 23 (6): 636–48.
 33. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). Системные гипертензии. 2015; 12 (1):19–25. / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. Farmakoepidemiologia arteriial'noi gipertonii v Rossii: analiz privерженности vrachei (po rezul'tatam issledovaniia PIFAGOR IV). Sistemnye gipertenzii. 2015; 12 (1):19–25. [in Russian]
 34. WHO Model List of Essential Medicines. April 2015. 19th edition, in the core list of essential medicines selecting the most efficacious, safe and cost-effective medicines.
 35. Bertrand ME et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril in patients with prior myocardial infarction and/or revascularization: a subgroup analysis of the EUROPA trial. Arch Cardiovasc Dis 2009; 102: 89–96.
 36. Bertrand ME et al. Perindopril and β -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. Am Heart J 2015; 170: 1092–8.
 37. Tsoukas G et al. CONFIDENCE Investigators. Am J Cardiovasc Drugs 2011; 11 (1): 45–55.
 38. Brugs JJ, Bertrand M, Remme W et al. The Treatment Effect of an ACE-Inhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials. Cardiovasc Drugs Ther 2017; 31: 391–400. DOI: 10/1007/s10557-017-6747-9

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Космачева Елена Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии №1 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ, зам. глав. врача по мед. части ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского», гл. кардиолог Краснодарского края

Компаниец Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии №1 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ, член Профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по специальности «Клиническая фармакология», гл. клинический фармаколог Управления здравоохранения г. Краснодара. E-mail: olga-kompaniets1@yandex.ru

Зубарева Наталья Александровна – врач-клинический фармаколог, ассистент каф. терапии №1 фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ, ГБУЗ «НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского», гл. клинический фармаколог Краснодарского края

Реализация кардиопротекции никорандилом от перипроцедурного повреждения у больных стабильной ишемической болезнью сердца при плановых чрескожных коронарных вмешательствах

Р.В.Гостищев[✉], Г.Н.Соболева, А.Н.Самко, А.А.Минасян

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

[✉]gostiroman@gmail.com

Цель – продемонстрировать влияние никорандила на воспроизведение эффекта фармакологического preconditionирования у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) во время проведения планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы. В исследование были включены 88 пациентов со стабильной формой ИБС, направленных на плановое ЧКВ. Методом слепой рандомизации были сформированы 2 группы: 45 пациентов в группе 1 (основная) – для лечения никорандилом (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия) и 43 пациента в группе 2 (группа сравнения) – для стандартной терапии. Допускался прием в группах 1 и 2 базовой антиангинальной терапии – β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II, статинов, ацетилсалициловой кислоты, блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. В группе 2 допускалось назначение перед ЧКВ пролонгированной формы нитратов. Пациентам группы 1 назначался никорандил за 2 сут до ЧКВ в дозе 30 мг/сут, за 2 ч до ЧКВ – дополнительно 20 мг внутрь, спустя 6 ч после ЧКВ – 10 мг. Высокочувствительный тропонин как биомаркер необратимого повреждения миокарда оценивался до ЧКВ и после проведения ЧКВ через 24 ч.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о наличии достоверного повышения высокочувствительного тропонина через 24 ч у пациентов, не принимавших никорандил (117 нг/л), по сравнению с таковым в группе никорандила (73 нг/л), $p=0,04$. Отмечается достоверное различие в отношении прироста высокочувствительного тропонина через 24 ч, в группе контроля он оказался выше (112 нг/л), чем в группе никорандила (67 нг/л), $p=0,03$. Также в группе никорандила достоверно ($p=0,03$) реже (в 62% случаев против 85% случаев в контрольной группе) наблюдались повышения тропонина выше верхней границы нормы.

Заключение. Доказанный нами защитный эффект пероральной формы никорандила (Кординик) в отношении снижения повреждения кардиомиоцитов на этапе выполнения плановых ЧКВ является клинически доказанным эффектом фармакологического preconditionирования этого препарата, что позволит расширить показания к его назначению в стратегии медикаментозного сопровождения ЧКВ у больных стабильной ИБС.

Ключевые слова: фармакологическое preconditionирование, никорандил, открыватель калиевых каналов, чрескожные коронарные вмешательства, кардиоферменты.

Для цитирования: Гостищев Р.В., Соболева Г.Н., Самко А.Н., Минасян А.А. Реализация кардиопротекции никорандилом от перипроцедурного повреждения у больных стабильной ишемической болезнью сердца при плановых чрескожных коронарных вмешательствах. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 61–65. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.61-65

Original research

The implementation of cardioprotection with nicorandil from periprocedural damage during elective percutaneous coronary interventions in patients with stable coronary heart disease

R.V.Gostishchev[✉], G.N.Soboleva, A.N.Samko, A.A.Minasyan

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaja, d. 15a

[✉]gostiroman@gmail.com

Abstract

The purpose of the study is to demonstrate such an effect of the nicorandil like the pharmacological preconditioning in patients with stable coronary heart disease (CHD) during elective percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. The study included 88 patients with a stable form of CHD directed to the elective PCI. By the method of blind randomization (envelope method) two groups of patients were formed: 45 patients in the first group (main group) – for treatment with nicorandil (Cordinic, PIQ-FHARMA LLC) and 43 patients in the second group for standard therapy (comparison group). In both groups the basic antianginal therapy was allowed – β -blockers, calcium antagonists, ATE inhibitors/angiotensin II receptor blockers, statins, acetylsalicylic acid, blockers of P2Y₁₂ receptor platelets. In the second group was allowed the admission of prolonged form of nitrates before PCI. Patients of the 1st group took nicorandil 2 days prior to PCI at a dose of 30 mg/day, 2 hours before PCI – 20 mg orally, after 6 hours after PCI – 10 mg nicorandil. Highly sensitive troponin (HS-Tn) as a biomarker of irreversible damage to the myocardium was evaluated before PCI and after PCI in 24 hours.

Results. The obtained data shows the significant increase in HS-Tn in 24 hours after PCI in patients with no admission of nicorandil (117 ng/l) as compared with the nicorandil group (73 ng/l), $p=0.04$. There were significant differences in the 24 hours increment in HS-Tn in the control group, it was higher (112 ng/l) than in the nicorandil group (67 ng/l), $p=0.03$. Also the frequency of the troponin increase above the upper normal level in the nicorandil group, was significantly ($p=0.03$) lower (in 62% of cases compared to 85% of the control group).

The conclusion. The protective effect of the oral form of nicorandil admission on the reduction of damage to cardiomyocytes during the elective PCI is a clinically proven effect of pharmacological preconditioning of this drug, which will expand the indications for its purpose in the strategy of drug support of PCI in patients with stable CHD.

Key words: pharmacological preconditioning, nicorandil, potassium channel openers, percutaneous coronary interventions, cardioenzymes.

For citation: Gostishchev R.V., Soboleva G.N., Samko A.N., Minasyan A.A. The implementation of cardioprotection with nicorandil from periprocedural damage during elective percutaneous coronary interventions in patients with stable coronary heart disease. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 61–65. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.61-65

В ряду современных препаратов, рекомендованных к лечению стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) [1], особого внимания заслуживает никорандил, обладающий не только антиангинальным эффектом, но и благоприятным влиянием на прогноз жизни в этой группе пациентов [2, 3]. Такой уникальный фармакологический профиль обеспечивается двойным механизмом действия препарата: он активирует АТФ-зависимые калиевые каналы и проявляет нитратоподобные свойства. Кардиопротекция обеспечивается никорандилом не только снижением пред- и посленагрузки на левый желудочек, но и уникальным свойством – моделированием эффекта ишемического preconditionирования. Открывая калиевые каналы митохондрий, препарат повышает адаптацию миокарда к прерывистой ишемии, предотвращает гибель кардиомиоцитов в результате последующей коронарной окклюзии. Очевидно, что в случае развития коронарной окклюзии и последующей ее реканализации благоприятные исходы реперфузии могут быть обеспечены фармакологическим preconditionированием (ФПК), в частности, терапией никорандилом.

Никорандил на протяжении многих лет демонстрировал свою эффективность в отношении терапии при остром коронарном синдроме. Проведены многочисленные клинические исследования, целью которых было определение оптимального времени назначения, дозы никорандила на этапах проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и длительности приема препарата. Предприняты модификации назначения никорандила в парентеральной (внутривенной и интракоронарной) и пероральной формах [4]. Успешность подобной практики была доказана несколькими клиническими исследованиями: H.Ishii и соавт., 2005 [5]; H.Ono и соавт., 2004 [6]; S.Ota и соавт., 2006 [7]; H.Lee и соавт., 2008 [8]; S.Kasama и соавт., 2007 [9]; OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study), 2011 [10]; J.Yang и соавт., 2015 [11].

Аналогичные исследования кардиопротективных свойств никорандила проводились и у больных стабильной ИБС, направленных на плановую эндоваскулярную реваскуляризацию: Y.Kawai и соавт., 2009 [12]; T.Isono и соавт., 2008 [13]; A.Hirohata и соавт., 2014 [14]. Но в указанных исследованиях препарат назначался парентерально (интракоронарно или внутривенно).

У больных же стабильной ИБС окклюзия артерии возникает в результате механических манипуляций при плановых ЧКВ. По данным разных исследований, в 15–45% случаев [15–17] при плановых ЧКВ возникают повреждения миокарда, приступы стенокардии, несмотря на успешное восстановление кровотока в коронарных артериях. Отсутствуют исследования, которые бы показывали эффект снижения повреждения миокарда у больных после пластики и стентирования коронарных артерий при стабильном течении ИБС методом ФПК.

Мы поставили перед собой цель – изучить степень снижения повреждения миокарда у больных после проведения плановых ЧКВ (пластики и стентирования коронарных артерий) при стабильном течении ИБС методом ФПК пероральной формой никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия).

Материал и методы

В исследование были включены 88 пациентов со стабильной формой ИБС, направленных на плановое ЧКВ, давших информированное согласие на участие в данном

исследовании. Исследование проводилось в Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 лет со стабильной ИБС с показаниями для проведения ЧКВ (ангиопластика со стентированием коронарных артерий), давшие информированное согласие на участие в данном исследовании;
- отсутствие приема никорандила в течение 5 дней до начала исследования и нормальный уровень кардиоферментов (высокочувствительный тропонин, креатинфосфокиназа – КФК, КФК-МВ) до ЧКВ.

Критерии исключения:

- наличие противопоказаний к приему никорандила: менее 3 мес после острого инфаркта миокарда (ИМ); хроническая сердечная недостаточность III или IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений менее 50 уд/мин); АВ-блокада 2 и 3-й степени; левожелудочковая недостаточность с фракцией выброса менее 40%; артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление в покое менее 100 мм рт. ст.); выраженная анемия; рефрактерная гиперкалиемия; одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил);
- противопоказания к проведению коронароангиографии и ЧКВ;
- коллагенозы и воспалительные заболевания, онкологические заболевания, печеночная недостаточность, беременность и лактация;
- прием глибенкламида и/или глимепирида для контроля гликемии до ЧКВ;
- осложнения процедуры, такие как окклюзия боковой ветви, диссекция коронарной артерии, острый тромбоз коронарной артерии, противопоказания к приему антитромбоцитарных препаратов.

Методом конвертов на этапе формирования групп сравнения были сформированы 2 группы: 45 пациентов в группе 1 (основная) – для лечения никорандилом (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия) и 43 пациента в группе 2 – для стандартной терапии (группа сравнения). Допускался прием в группах 1 и 2 базовой антиангинальной терапии – β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина II, статинов, ацетилсалициловой кислоты, блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. В группе 2 допускалось назначение перед ЧКВ пролонгированной формы нитратов. Пациентам группы 1 назначался никорандил за 2 сут до ЧКВ в дозе 30 мг/сут, за 2 ч до ЧКВ – дополнительно 20 мг внутрь, спустя 6 ч после ЧКВ – 10 мг никорандила. Высокочувствительный тропонин как биомаркер необратимого повреждения миокарда оценивался до ЧКВ и после проведения ЧКВ через 24 ч.

Определение высокочувствительного тропонина

Высокочувствительный тропонин I определялся у 88 больных с помощью теста Architect Stat High Sensitive Troponin-I на устройстве Architect i1000SR (Abbott Laboratories, США). Данный тест представляет собой хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах (ХИАМ)

для количественного определения сердечного тропонина I в плазме и сыворотке крови человека на системе Architect i с протоколом STAT.

Анализ является двухступенчатым. На 1-й стадии смешиваются образец и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами против тропонина I. Сердечный тропонин I, находящийся в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами против тропонина I. После инкубации и промывки на II стадии добавляется конъюгат антител против тропонина, меченных акридином. После следующего цикла инкубации и промывки к реакционной смеси добавляется пре-триггерный и триггерный растворы. Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (ОСЕ).

Между количеством сердечного тропонина I в образце и ОСЕ, выявленных оптической системой Architect i, существует прямая зависимость. Концентрация тропонина I рассчитывается относительно стандартной кривой, установленной калибраторами с известными концентрациями сердечного тропонина I.

В качестве критериев перипроцедурного ИМ (связанный с ЧКВ – тип 4а) были приняты критерии по 3-му определению ИМ [18]: у пациентов с нормальным исходным уровнем сердечного тропонина – при превышении уровня 99-го перцентиля в течение 48 ч после процедуры в 5 раз; у пациентов с исходно повышенным уровнем сердечного тропонина (стабильным или снижающимся) – при повышении исходного уровня сердечного тропонина более чем на 20% при дополнительном наличии по крайней мере одного из следующих признаков, включающих:

- симптомы миокардиальной ишемии;
- вновь появившиеся признаки ишемии на электрокардиограмме;
- осложнения, связанные с чрескожной процедурой (по результатам ангиографии);
- гибель дополнительной части миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью статистического пакета StatSoft Inc, Statistica 10. Описательная статистика групп представлена в виде медианы, 10 и 90-го перцентилей. Межгрупповое сравнение выполнялось по U-критерию Манна–Уитни. Достоверность динамики показателей после вмешательства – по критерию

Вилкоксона. Сравнение частоты выявления признаков в группах проводилось по точному критерию Фишера. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Результаты

Полный набор необходимых для статистического анализа данных был получен для 45 пациентов группы 1 и 43 пациентов группы 2. Исходные клинические характеристики пациентов указанных групп достоверно не отличались между собой по большинству показателей (табл. 1). В группе никорандила было больше представлено женщин, но в обеих группах преобладали мужчины. Кроме того, в этой группе на 10% ниже был средний по группе показатель креатинина.

Динамика показателей высокочувствительного тропонина, кратность его повышения после ЧКВ в исследуемых группах представлена в табл. 2.

Уровень тропонина не отличался в группах сравнения исходно и увеличивался после процедуры ЧКВ практически у всех пациентов обеих групп. Однако выраженность прироста тропонина была достоверно ниже у пациентов, принимавших никорандил. В результате средние значения тропонина в этой группе были достоверно ниже через 24 ч после ЧКВ. Также в группе никорандила достоверно реже (в 62% случаев против 85% случаев в контрольной группе) наблюдались повышения тропонина выше верхней границы нормы (ВГН). По частоте проявлений перипроцедурного ИМ, согласно 3-му определению ИМ [18], соответствующие отличия не достигали статистической значимости.

Обсуждение

Эффект ФПК как метод обеспечения жизнедеятельности кардиомиоцитов особенно актуален в стратегии лечения ИБС. Своевременная эффективная реперфузионная терапия – наиболее важная терапевтическая

Таблица 1. Исходные клинические характеристики пациентов

	Группа контроля (n=43)	Группа никорандила (n=45)	Величина <i>p</i>
Мужчины	88%	63%	0,02
Возраст, лет	65 (48, 78)	59 (51, 74)	0,34
ИМТ, кг/м ²	29 (34, 36)	30 (24, 36)	0,58
Курение	39%	36%	0,83
ИМ	53%	38%	0,45
Сахарный диабет	19%	27%	0,62
Артериальная гипертензия	88%	93%	0,87
Реваскуляризация в анамнезе	58%	62%	1
Фракция выброса	60 (40, 60)	60 (50, 60)	0,10
Холестерин, ммоль/л	4,1 (3,2, 6,5)	4,3 (3,0, 7,2)	0,64
Триглицериды, ммоль/л	1,2 (0,7, 2,6)	1,4 (0,9, 3,5)	0,2
ЛПВП, ммоль/л	1,0 (0,8, 1,5)	1,1 (0,7, 1,4)	0,8
ЛПНП, ммоль/л	2,5 (1,5, 4,0)	2,5 (0,0, 5,5)	0,7
Высокочувствительный тропонин, нг/л	5 (2,1, 29,6)	4,3 (1,5, 15,5)	0,44
КФК-МВ, нг/л	1,1 (0,3, 3,9)	1,0 (0,6, 2,4)	0,35
Креатинин, мкмоль/л	78 (64, 106)	71 (60, 83)	0,002
<i>Терапия до ЧКВ</i>			
Антиагреганты	87%	86%	1,0
β-Адреноблокаторы	77%	88%	0,75
ИАПФ или БРА	77%	79%	1,0
Блокатор кальциевых каналов	17%	40%	0,07
Нитраты	17%	33%	0,2
Статины	76%	86,0%	0,87
Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.			

Таблица 2. Динамика показателей высокочувствительного тропонина после ЧКВ в исследуемых группах

Показатель	Группа контроля (n=43)	Группа никорандила (n=45)	Величина <i>p</i> (группа 1 vs группа 2)
Тропонин исходно, нг/мл	5 (2,1, 29,6)	4,3 (1,5, 15,5)	0,44
Тропонин через 24 ч, нг/мл	117 (29, 1389)	73 (14, 412)	0,04
Прирост тропонина, нг/мл	112 (-15,6782)	67 (-8,1567)	0,03
Увеличение показателя выше верхней границы нормы	85%	62%	0,03
<i>Существенное увеличение тропонина</i>			
5-кратное и более увеличение показателя выше верхней границы нормы	44%	36%	0,15

стратегия в спасении миокарда от повреждения. Но благоприятный эффект такой терапии может быть скомпрометирован реперфузионным повреждением. Предварительные исследования показали, что реперфузионные повреждения могут быть предотвращены применением механических или фармакологических стратегий. Так, короткие чередующиеся эпизоды ишемии и реперфузии/или в начале реперфузии до устоявшейся ишемии повышают устойчивость миокарда к реперфузионным повреждениям, создается эффект так называемого ишемического preconditionирования или, соответственно, посткондиционирования [4]. В соответствии с природой этого явления очевидно, что некоторые фармакологические соединения, такие как аденозин, опиоидные агонисты и брадикинин, способны имитировать кардиопротективный феномен ЧКВ. Такое лечение получило название «фармакологическое preconditionирование», и внедрение его в современную клиническую практику стремительно развивающихся инвазивных стратегий в лечении ИБС с предупреждением репер-

фузионных повреждений миокарда приобретает особую актуальность.

Проведенное нами исследование было построено по принципу рандомизированного сравнительного открытого исследования. Рандомизация и распределение конвертов с поправкой на пол и возраст проводились с учетом известной частоты возникновения повреждения миокарда у больных стабильной ИБС при проведении плановых ЧКВ [19]. Оценка результатов рандомизации показала полную сопоставимость сформированных двух групп: активного лечения (группа никорандила) и контрольной (группа стандартной антиангинальной терапии) перед ЧКВ. Все это дало право рассматривать результаты исследования как надежные, а выявленные в ходе исследования различия по динамике высокочувствительного тропонина отнести за счет эффекта ФПК, создаваемого никорандилом (Кординик).

Статистический анализ полученных нами данных убедительно продемонстрировал достоверно меньший прирост

высококочувствительного тропонина как маркера некроза кардиомиоцитов в группе больных, находившихся на терапии никорандилом (пероральная форма) перед проведением ЧКВ, по сравнению с таковым в группе больных на стандартной терапии. Таким образом, впервые получены данные, свидетельствующие о реализации эффекта ФПК пероральной формой никорандила отечественного производства у больных со стабильной формой ИБС как способа защиты от повреждения миокарда вследствие механической реваскуляризации коронарных артерий при проведении ЧКВ. Учитывая, что в основе повреждений миокарда во время ЧКВ помимо механической окклюзии значимую роль играет микроэмболизация коронарных артерий, мы обратили внимание на результаты недавно опубликованного экспериментального исследования [20]. В этой работе было продемонстрировано, что эффект preconditionирования никорандила реализуется также и дозозависимым влиянием никорандила на регуляцию белков, связанных с апоптозом.

Доказанный нами защитный эффект пероральной формы никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в отношении снижения повреждения кардиомиоцитов на этапе выполнения плановых ЧКВ является клинически доказанным эффектом ФПК этого препарата, что позволит расширить показания к его назначению в стратегии медикаментозного сопровождения ЧКВ у больных стабильной ИБС.

Литература/References

1. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27 (11): 1341–81.
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. от имени участников исследования КВАЗАР. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β-адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. *Кардиология*. 2016; 10: 30–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.30-34> / Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. ot imeni uchastnikov issledovaniia KVAZAR. Sravnitel'naia otsenka antianginal'noi effektivnosti i bezopasnosti preparata nikorandil na fone bazisnoi terapii b-adrenoblokatorami u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa so stabil'noi stenokardiei. *Kardiologiia*. 2016; 10: 30–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.30-34> [in Russian]
3. IONA Study Grup. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA): randomized trial. *Lancet* 2002; 359 (9314): 1269–75.
4. Гостищев Р.В., Соболева Г.Н., Самко А.Н., Осиев А.Г. Фармакологическое preconditionирование. В фокусе – никорандил. *Рос. кардиол. журн.* 2017; (8): 114–21. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-114-121 / Gostishchev R.V., Soboleva G.N., Samko A.N., Osiev A.G. Farmakologicheskoe prekontsionirovanie. V foke – nikorandil. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2017; (8): 114–21. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-114-121 [in Russian]
5. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M et al. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112 (9): 1284–8.
6. Ono H, Osanai T, Ishizaka H et al. Nicorandil improves cardiac function and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: role of inhibitory effect on reactive oxygen species formation. *Am Heart J* 2004; 148 (4): E15.
7. Ota S, Nishikawa H, Takeuchi M et al. Impact of Nicorandil to Prevent Reperfusion Injury in Patients With Acute Myocardial Infarction Sigmart Multicenter Angioplasty Revascularization Trial (SMART). *Circ J* 2006; 70: 1099–104.
8. Lee HC, An SG, Choi JH et al. Effect of intra-coronary nicorandil administration prior to reperfusion in acute ST segment elevation myocardial infarction. *Circ J* 2008; 72 (9): 1425–9.
9. Kasama S, Toyama T, Sumino H et al. Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction. *J Nucl Med* 2007; 48: 1676–82.
10. Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. *J Cardiol* 2012; 59 (1): 14–21. DOI: 10.1016/j.jcc.2011.08.001
11. Yang J, Zhang J, Cui W et al. Cardioprotective effects of single oral dose of nicorandil before selective percutaneous coronary intervention. *Anatolian J Cardiol* 2015; 15: 125–31.
12. Kawai Y, Hisamatsu K, Matsubara H et al. Intravenous administration of nicorandil immediately before percutaneous coronary intervention can prevent slow coronary flow phenomenon. *Eur Heart J* 2009; 30 (7): 765–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp077
13. Isono T, Kamihata H, Sutani Y et al. Nicorandil suppressed myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2008; 123 (2): 123–8.
14. Hirohata A, Yamamoto K, Hirose E et al. Nicorandil prevents microvascular dysfunction resulting from PCI in patients with stable angina pectoris: a randomised study. *Eur Int* 2014; 9 (9): 1050–6. DOI: 10.4244/EIJV9I9A178
15. Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D et al. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1272–74.
16. Kini AS, Lee P, Marmur JD et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol* 2004; 93: 18–23.
17. Cavallini C, Savonitto S, Violini R et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005; 26: 1494–8.
18. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 2551–67.
19. Миронова О.Ю. Клиническое и прогностическое значение инфаркта миокарда, развившегося в результате проведения плановой коронарной ангиопластики у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. / Mironova O.Yu. Klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie infarkta miokarda, razvivshegosia v rezul'tate provedeniia planovoi koronarnoi angioplastiki u patsientov so stabil'noi ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2015. [in Russian]
20. Su Q, Li L, Zhao J et al. Effects of nicorandil on PI3K/Akt signaling pathway and its anti-apoptotic mechanisms in coronary microembolization in rats. *Oncotarget* 2017; 8: 99347–58.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гостищев Роман Витальевич – аспирант отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦК. E-mail: gostiroman@gmail.com

Соболева Галина Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. ангиологии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦК

Самко Анатолий Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦК

Минасян Аревик Арменовна – ординатор ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦК

Смена традиционного уклада жизни как причина роста риска метаболических нарушений среди жителей Горной Шории

Д.П.Цыганкова^{✉1}, Т.А.Мулерова¹, М.Ю.Огарков^{1,2}, Е.Ю.Саарела³, О.Л.Барбараш^{1,3}

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

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 654005, Россия, Новокузнецк, пр-т Строителей, д. 5;

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

[✉]darjapavlovna2014@mail.ru

Актуальность. Абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, патология углеводного и липидного обмена являются основными составляющими метаболического синдрома (МС) и наиболее важными факторами риска развития кардиоваскулярной патологии. Образ жизни и условия проживания играют значительную роль в распространенности компонентов МС.

Цель. Оценить распространенность МС и патологии углеводного обмена у коренных и некоренных жителей Горной Шории.

Материалы и методы. Обследованы 718 человек: 1-я группа – коренное население (шорцы) – 403 человека, 2-я группа – некоренное население – 315 человек. Все жители были разделены по половым, этническим и возрастным группам. МС определялся по критериям International Diabetes Federation. Статистическая обработка данных проведена с применением прикладных программ Statistica 10.0. Критический уровень значимости принимался при уровне менее 0,05.

Результаты. МС был выявлен у 40,2% жителей. Среди коренных мужчин – у 12,4%, некоренных – 47,8% ($p=0,00001$). У женщин коренной национальности МС был определен в 36,8%, некоренной – в 60,7% случаев ($p=0,00002$). Нарушение гликемии натощак (НГН) у женщин коренной национальности было выявлено в 11,4%, некоренной – в 22,6% случаев ($p=0,0004$). Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) было выявлено у шорок в 7,6%, у нешорок – в 10,7% ($p=0,204$). Впервые выявленный сахарный диабет (СД) составлял 6,5% у шорок и 8,7% – у нешорок ($p=0,326$), в целом СД у женщин коренной национальности выявлялся в 12,1%, некоренной – в 16,9% ($p=0,113$). У мужчин-шорцев НГН было выявлено в 14,7% случаев, у нешорцев – в 26,7% ($p=0,027$). НТГ было выявлено у мужчин коренной национальности – в 5,1% случаев, некоренной – в 7,0% ($p=0,785$). Впервые выявленный СД составлял 5,0% у шорцев и 2,3% – у нешорцев ($p=0,299$), в целом СД был определен в 5,9 и 7,0% соответственно ($p=0,965$).

Выводы. МС в целом чаще встречался у некоренных жителей, чем у коренных. Патология углеводного обмена (НГН, НТГ, СД) у шорцев выявлялась реже, чем у нешорцев; главным образом за счет большей встречаемости у некоренных жителей НГН, независимо от гендерных различий. Выявленная негативная тенденция по росту распространения МС, патологии углеводного обмена, связанных с изменением уклада жизни коренного населения, требует более активных просветительной работы и медицинского вмешательства, в том числе самоконтроля гликемии.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет, углеводный обмен, шорцы, самоконтроль гликемии.

Для цитирования: Цыганкова Д.П., Мулерова Т.А., Огарков М.Ю. и др. Смена традиционного уклада жизни как причина роста риска метаболических нарушений среди жителей Горной Шории. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 66–71. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.66-71

Original research

Traditional lifestyle change as a reason for metabolic disorders risk increase in residents of Gornaya Shoriya

D.P.Cygankova^{✉1}, T.A.Muleroва¹, M.Yu.Ogarkov^{1,2}, E.Yu.Saarela³, O.L.Barbarash^{1,3}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi b-r, d. 6;

²Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 654005, Russian Federation, Novokuznetsk, pr-t. Stroitelei, d. 5;

³Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650056, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a

[✉]darjapavlovna2014@mail.ru

Abstract

Actuality. Abdominal obesity, hypertension, carbohydrate and lipid metabolism disturbance are the major components of metabolic syndrome (MS) and important risk factors for cardiovascular disease development. Lifestyle and living conditions play a significant part in MS components prevalence.

Aim. To estimate prevalence of MS and carbohydrate metabolism disturbance in native and non-indigenous population of Mountain Shoria.

Materials and methods. We assessed 718 people: the first group included native population (shorians) – 403 people, the second group – non-indigenous population – 315 people. All patients were divided into groups according to sex, ethnicity and age. MS was diagnosed according to International Diabetes Federation criteria. Statistical analysis was performed with Statistica 10.0 application software programs. The significance value was less than 0.05.

Results. MS was diagnosed in 40.2% if inhabitants. Among native population it was found in 12.4%, in non-indigenous population – in 47.8% ($p=0.00001$). In native female inhabitants MS was found in 36.8%, in non-indigenous female inhabitants – in 60.7% cases ($p=0.00002$). Impaired fasting glycemia (IFG) was found in 11.4% native female inhabitants and in 22.6% non-indigenous female inhabitants ($p=0.0004$). Impaired glucose tolerance (IGT) was found in 7.6% female shorians and in 10.7% female non-shorians ($p=0.204$). New onset diabetes mellitus (DM) was found in 6.5% female shorians and in 8.7% female non-shorians ($p=0.326$), in total DM was found in 12.1%, native female inhabitants and in 16.9% non-indigenous female inhabitants ($p=0.113$). IFG was found in 14.7% of male shorians and in 26.7% male non-shorians ($p=0.027$). IGT was found in 5.1% of native male inhabitants and in 7.0% non-indigenous male inhabitants ($p=0.785$). New onset DM accounted for 5.0% in shorians and 2.3% in non-shorians ($p=0.299$), in total DM was found in 5.9 and 7.0%, respectively ($p=0.965$).

Conclusions. MS is more frequent in non-indigenous population than in native population. Carbohydrate metabolism disturbance (IFG, IGT, DM) was less frequent in shorians than in non-shorians mostly because of increased prevalence of IFG in non-indigenous population, irrespective of gender. A discovered negative trend in MS and carbohydrate metabolism disturbance prevalence increase that is associated with native population lifestyle change requires more active awareness education and medical interventions such as glycemia self-control.

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus, carbohydrate metabolism, shorians, glycemia self-control.

For citation: Cygankova D.P., Muleroва T.A., Ogarkov M.Yu. et al. Traditional lifestyle change as a reason for metabolic disorders risk increase in residents of Gornaya Shoriya. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 66–71. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.66-71

Введение

Метаболический синдром (МС) представляет собой комбинацию компонентов для развития сердечно-сосудистых заболеваний: ожирения, нарушения углеводного обмена, артериальной гипертензии и дислипидемии [1]. Ранняя диагностика МС важна для предотвращения развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) [2]. Многочисленные исследования продемонстрировали двукратное увеличение риска развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с МС [3–6]. В последние десятилетия распространенность данного состояния у пациентов моложе 30 лет достигала 15% [7]. СД занимает одну из ведущих позиций по причинам смертности и инвалидизации среди трудоспособного населения [8, 9]. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), число больных СД в мире увеличилось со 151 млн в 2000 г. до 285 млн в 2010 г. [10]. Диабет связан с повышенным риском множественных ассоциированных заболеваний. Кроме того, существуют этнические особенности распространенности СД в разных группах населения [11].

Территория Кемеровской области является местом проживания основной массы шорцев – представителей коренного населения Горной Шории, относящихся к южносибирскому типу монголоидной расы. Проведенные ранее исследования продемонстрировали различия в показателях углеводного обмена и распространенности МС среди коренных и некоренных жителей Горной Шории. У шорцев в период 1998–2002 гг. СД практически не встречался, а процент лиц с МС был крайне низким. А среди пришлого населения распространенность патологии углеводного обмена была значительно ниже, чем в среднем по России [12].

Высокая распространенность МС и СД во всем мире делает актуальной проблему ранней диагностики и определения особенностей проявлений данных состояний в разных странах и этнических группах.

Цель: оценить распространенность МС и патологии углеводного обмена у коренных и некоренных жителей Горной Шории.

Материалы и методы

Сплошным методом на основании поименных списков было проведено исследование населения, проживающего в отдаленных поселках Горной Шории (Усть-Кабырза, Ортон) и поселке городского типа (Шерегеш). Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Всего были обследованы 718 человек: 1-я группа – коренное население (шорцы) – 403 человека, 2-я группа – некоренное население – 315 человек. Все жители были разделены по половым (мужчины, женщины), этническим (шорцы, нешорцы) и возрастным группам: 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70 лет и старше.

Абдоминальное ожирение определялось при окружности талии 80 см и более у женщин и 94 см и более у мужчин (согласно критериям IDF для европеоидов). Измерение артериального давления проводилось по методике Всемирной организации здравоохранения и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2010 г.). Специальные методы исследования включали определение уровня глюкозы крови, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови.

Критериями включения в группу с МС (согласно международным критериям IDF) были центральное ожирение плюс любые два из следующих признаков:

- повышенный уровень триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л) либо текущая терапия, направленная на их снижение;
- низкий уровень липопротеидов высокой плотности – менее 1,0 ммоль/л у мужчин, 1,3 ммоль/л у женщин либо текущая терапия этого состояния;

- повышенное артериальное давление (систолическое 130 мм рт. ст. и выше или диастолическое 85 мм рт. ст. и выше) либо текущая антигипертензивная терапия;
- гипергликемия натощак (5,6 ммоль/л и выше) или ранее выявленный СД.

Уровень глюкозы в цельной капиллярной крови также определялся методом экспресс-диагностики (натощак и через 120 мин после проведения перорального глюкозотолерантного теста – ПГТТ). Нарушения углеводного обмена верифицировались на основании клинических рекомендаций «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-й выпуск) 2015 г., под редакцией И.И.Дедова.

Статистическая обработка данных проведена с применением прикладных программ Statistica 10.0. Описание данных осуществлялось в виде частотных показателей, выраженных в процентах. Достоверность различий между признаками оценивалась с помощью критериев Манна–Уитни, χ^2 и χ^2 с поправкой Йетса (для малых выборок). Статистическая обработка количественных показателей (среднего уровня гликемии натощак и через 2 ч после проведения ПГТТ) проводилась с помощью регрессионного анализа, для устранения влияния возрастного фактора в уравнение регрессии вводилась переменная «возраст». Кодировка переменной «этнос» в регрессионном анализе: 0 – нешорцы, 1 – шорцы; «пол»: 0 – женщины, 1 – мужчины. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался при уровне менее 0,05.

Результаты

МС был выявлен у 40,2% жителей. Среди коренных мужчин – у 12,4%, некоренных – 47,8% ($p=0,00001$). У женщин шорок МС был определен в 36,8%, нешорок – 60,7% случаев ($p=0,00002$). При проведении стандартизации по возрасту показатели распространенности МС не изменились. МС в целом реже встречался у коренных, чем у некоренных жителей. Только среди женщин младшей возрастной группы данная патология выявлялась с одинаковой частотой среди обеих этнических групп. Среди мужчин-шорцев младшей возрастной группы не было выявлено МС, среди нешорцев 18–39 лет – встречался у 36,4% ($p=0,001$). В средней возрастной группе мужчин (40–59 лет) МС встречался в 20,0 и 50,0% у коренных и некоренных жителей соответственно ($p=0,023$), у мужчин старшей возрастной группы (60 лет и старше) – у 12,5 и 52,6% соответственно ($p=0,004$). У женщин средней возрастной группы (40–59 лет) МС был обнаружен у 44,2% коренных жительниц и у 66,0% – некоренных ($p=0,007$); старшей возрастной группы – у 42,9 и 77,4% соответственно ($p=0,001$).

Среди всех мужчин полный МС встречался у 10,9% некоренных жителей и не встречался у шорцев ($p=0,001$). Четырехкомпонентный МС – у 6,7 и 19,6% ($p=0,025$), 3-компонентный – у 5,6 и 19,6% соответственно ($p=0,012$). Среди всех женщин полный МС был выявлен у 5,3% шорок и 17,8% – нешорок ($p=0,0003$), 4-компонентный – у 10,5 и 23,0% ($p=0,002$), 3-компонентный – у 21,0 и 19,5% ($p=0,692$) соответственно.

Таким образом, 3-, 4-компонентный и полный МС чаще встречался у мужчин некоренной этнической группы, а среди женщин 4-компонентный и полный МС чаще определялся также среди некоренных жительниц.

К началу настоящего исследования лица с ранее выставленным диагнозом СД составляли: среди женщин-шорок – 5,5%, среди нешорок – 7,9% ($p=0,243$), среди мужчин – 0,7 и 4,5% шорцев и нешорцев соответственно ($p=0,056$). Данные респонденты не принимали участия в ПГТТ.

Этнические различия среднего уровня гликемии натощак среди женщин были выявлены в возрастных группах 50–59 и 60–69 лет. У некоренных жительниц

Таблица 1. Средний уровень гликемии натощак (ммоль/л) у жителей Горной Шории, в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности

Возрастная группа, лет	Женщины					Мужчины				
	шорки	n	нешорки	n	p	шорцы	n	нешорцы	n	p
18–29	5,30±0,19	25	5,27±0,13	17	0,458	5,18±0,26	23	5,12±0,24	11	0,547
30–39	5,14±0,16	51	5,10±0,11	32	1,000	5,60±0,24*	21	5,60±0,11*	15	0,942
40–49	5,13±0,11	64	5,72±0,12	36	0,222	5,57±1,16	26	5,71±0,11	12	0,251
50–59	5,76±0,18	95	5,83±0,10	68	0,042	5,64±0,35	33	6,30±0,79	18	0,310
60–69	5,15±0,12	33	7,13±0,44	75	0,0005	6,11±0,27*	21	5,88±0,35	24	0,185
70 и старше	5,31±0,15	21	6,99±0,56	33	0,078	5,12±0,19	12	6,07±0,55	6	0,190

*Здесь и далее в табл. 2: $p \leq 0,05$ – при сравнении женщин и мужчин одной этнической группы.

Таблица 2. Средний уровень гликемии через 2 ч после глюкозотолерантного теста (ммоль/л) у жителей Горной Шории, в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности

Возрастная группа, лет	Женщины					Мужчины				
	шорки	n	нешорки	n	p	шорцы	n	нешорцы	n	p
18–29	5,50±0,27	25	5,37±0,25	12	1,000	5,50±0,19	23	5,26±0,09	11	0,335
30–39	6,25±0,34	51	5,83±0,34	20	0,469	6,03±0,28	21	5,81±0,36	15	0,447
40–49	6,68±0,33	61	7,28±0,35	36	0,026	6,61±0,50	26	7,26±0,62	12	0,469
50–59	7,37±0,36	90	6,92±0,33	68	0,832	6,30±0,40	32	6,62±0,64	17	0,937
60–69	6,62±0,54	28	7,80±0,39	75	0,151	6,32±0,39	13	5,98±0,31	24	0,560
70 и старше	7,96±1,18	20	8,05±0,54	33	0,338	8,34±1,34	7	7,25±0,71	6	1,000

значения были выше, чем у коренных ($p=0,042$ и $p=0,0005$ соответственно). Этнических различий в средних показателях гликемии натощак среди мужчин выявлено не было (табл. 1).

Гендерные различия были выявлены в возрасте 30–39 и 60–69 лет у коренных жителей: у мужчин средний уровень гликемии натощак был выше, чем у женщин ($p=0,018$ и $p=0,003$ соответственно). У некоренных – в возрасте 30–39 лет (у мужчин показатели были выше, чем у женщин, $p=0,009$).

При проведении регрессионного анализа из этнодемографических показателей было выявлено, что с изменением концентрации глюкозы натощак были связаны этническая принадлежность и возраст. Так, принадлежность к шорскому этносу обуславливала снижение уровня гликемии на 0,38 ммоль/л, а увеличение возраста – повышение концентрации на 0,02 ммоль/л.

Этнические различия среднего уровня гликемии через 2 ч после проведения ПГТТ среди женщин были выявлены в возрастной группе 40–49 лет: у некоренных жительниц уровень гликемии через 2 ч после ПГТТ был выше, чем у коренных ($p=0,026$). Этнических различий среднего уровня гликемии через 2 ч после ПГТТ среди мужчин выявлено не было. Гендерных различий также выявлено не было (табл. 2).

При проведении регрессионного анализа было выявлено, что из этнодемографических показателей с изменением концентрации глюкозы через 2 ч после ПГТТ был связан только возраст: увеличение возраста ассоциировано с увеличением уровня глюкозы на 0,05 ммоль/л. Пол и этническая принадлежность не были связаны с изменением концентрации глюкозы через 2 ч после ПГТТ.

Нарушение гликемии натощак (НГН) у женщин-шорок было выявлено в 11,4%, а у нешорок – в 22,6% случаев ($p=0,0004$). Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ): у шорок – в 7,6%, у нешорок – в 10,7% ($p=0,204$). Впервые выявленный СД составлял 6,5% у шорок и 8,7% – у нешорок ($p=0,326$), в целом СД у шорок выявлялся в 12,1%, у нешорок – в 16,9% ($p=0,113$).

У мужчин-шорок НГН было выявлено в 14,7% случаев у нешорок – в 26,7% ($p=0,027$). НТГ было выявлено у мужчин коренной национальности в 5,1% случаев, неко-

ренной – в 7,0% ($p=0,785$). Впервые выявленный СД составлял 5,0% у шорок и 2,3% – у нешорок ($p=0,299$), в целом СД был определен в 5,9 и 7,0% соответственно ($p=0,965$).

У женщин обеих этнических групп СД встречался чаще, чем у мужчин ($p=0,047$ у шорок и $p=0,004$ у нешорок соответственно).

Наибольшая распространенность НГН была выявлена у женщин-шорок в группе 50–59 лет (15,8%). Среди женщин-нешорок наибольший процент с данной патологией был выявлен также в возрасте 50–59 лет (36,8%).

НТГ у женщин-шорок чаще выявлялось среди лиц 50–59 лет (10,5%), а среди женщин-нешорок – 60–69 лет (13,3%).

СД, так же как и остальные нарушения углеводного обмена, среди женщин-шорок наиболее часто выявлялся у лиц 50–59 лет (17,9%), а женщин-нешорок – 60–69 лет (24,0%).

Среди мужчин-шорок НГН не встречалось только в возрасте 18–29 лет, а наибольший процент лиц с данной патологией был в группах 30–39 и 70 лет и старше – 23,8 и 16,7% соответственно. НТГ чаще диагностировалось в возрасте 40–49 и 70 лет и старше – 11,5 и 16,7% соответственно. СД наиболее часто выявлялся в группе 60–69 лет – 14,3% лиц данной возрастной категории имели указанный диагноз.

Среди мужчин-нешорок НГН встречалось во всех возрастных группах, но наибольший процент лиц определялся в возрастной группе 30–39 лет – 40,0%. НТГ наиболее часто встречалось в 40–49 и 70 лет и старше – 16,7% лиц. СД у мужчин некоренной национальности встречался только в старших возрастных группах, но максимальная доля – в возрасте 70 лет и старше (33,3%).

Патология углеводного обмена в целом (НГН, НТГ, СД) у женщин коренной национальности выявлялась реже, чем у некоренной, – главным образом за счет большей встречаемости у некоренных жительниц НГН. При этом НТГ и СД встречались с одинаковой частотой среди женщин обеих этнических групп. Данные состояния наиболее часто выявлялись у шорок в возрасте 50–59 лет, у нешорок – 50–69 лет. Процент лиц, у которых не было обнаружено патологии углеводного обмена, среди шорок составил 68,9%, нешорок – 49,8% ($p<0,0001$).

Среди мужчин, так же как и среди женщин, наблюдалась аналогичная закономерность: патология углеводного обмена чаще выявлялась у лиц некоренной этнической группы, за счет большей встречаемости НГН у нешорцев – во всех возрастных когортах.

Независимо от этнической принадлежности у мужчин патология углеводного обмена чаще диагностировалась в старших возрастных группах (60 лет и старше). Не было обнаружено патологии углеводного обмена у 74,3% шорцев и 59,3% нешорцев ($p=0,019$).

Обсуждение

В разных этнических группах отмечают популяционный диморфизм МС – существование различий в распространенности и выраженности синдрома у людей разных этносов [13]. Существование этого явления установлено на территориях Хакасии, Чувашской Республики и среди населения Крайнего Севера [14]. Приверженность коренных народов исторически сложившимся принципам питания, а также определенный уклад жизни во всех исследованиях демонстрируют более низкую распространенность МС, чем среди пришлого населения. Но при этом стремительные темпы урбанизации, изменение многовековых традиций способствуют увеличению частоты МС среди коренного населения, тем самым постепенно увеличивая смертность от ассоциированных заболеваний и уменьшая популяцию малочисленных народностей [15]. Так, исследование населения Горной Шории, проведенное 20 лет назад, продемонстрировало отсутствие МС у коренного населения, а распространенность его полного варианта среди некоренного населения составляла всего 0,15% [12]. В связи с ростом популярности Горной Шории как туристического центра коренное население перестало придерживаться традиций и установленного уклада жизни: охота, рыболовство, собирательство кедрового ореха, ягод перестали существовать как жизненно необходимая деятельность и постепенно сменились обслуживанием нарастающего потока туристов. Исследования, проведенные нами ранее, продемонстрировали увеличение распространенности ожирения [16], патологии липидного обмена [17], а также наличие нарушений пищевого поведения практически у 96% населения [18]. Это лишний раз подтверждает необходимость в сплошных эпидемиологических исследованиях малых коренных народностей, проживающих в труднодоступных районах: увеличение распространенности

МС и патологии углеводного обмена требует просветительной работы с населением в плане корректировки пищевого поведения, а у лиц с выявленным СД – своевременного назначения лечения, обучения основам и необходимости самоконтроля уровня глюкозы в крови.

Выводы

На примере исследования изменения состояния здоровья у жителей одного из отдаленных регионов страны можно проследить негативные последствия существенной смены рациона питания (с традиционного пищевого уклада на дешевые привозные продукты). Выявленная негативная тенденция по росту распространения МС, патологии углеводного обмена, связанных с изменением уклада жиз-

ни коренного населения, требует более активных просветительной работы и медицинского вмешательства, в том числе самоконтроля гликемии.

Литература/References

1. Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Рос. кардиологический журн. 2012; 2 (94): 55–62. / Rotar' O.P., Libis R.A., Isaeva E.N. i dr. Rasprostranennost' metabolicheskogo sindroma v raznyh gorodah RF. Ros. kardiologicheskij zhurn. 2012; 2 (94): 55–62. [in Russian]
2. Kawada T, Otsuka T, Endo T, Kon Y. Prevalence of the metabolic syndrome and its relationship with diabetes mellitus by aging. Aging Male 2011; 14 (3): 203–6. DOI: 10.3109/13685538.2011.565092.
3. Mottilo S, Filion KB, Genest J et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 56 (14): 1113–32.

4. Hutcheson R, Rocić P. The Metabolic Syndrome, Oxidative Stress, Environment, and Cardiovascular Disease: The Great Exploration. *Exp Diabetes Res* 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3399393>
5. Романова Т.А., Полупанов А.Г., Ческидова Н.Б., Джумагулова А.С. Влияние метаболического синдрома и его компонентов на риск и особенности развития гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией. Наука и новые технологии. 2010; 2: 122–5. / Romanova T.A., Polupanov A.G., Cheskidova N.B., Dzhamagulova A.S. Vliyaniye metabolicheskogo sindroma i ego komponentov na risk i osobennosti razvitiya gipertrofii levogo zheludochka u bol'nyh ehssencial'noj gipertenziej. *Nauka i novye tekhnologii*. 2010; 2: 122–5. [in Russian]
6. Zidek W, Naditch-Brûlé L, Perlini S et al. Blood pressure control and components of the metabolic syndrome: the GOOD survey. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 51 (8). DOI: 10.1186/1475-2840-8-51
7. Hari P, Nerusu K, Veeranna V et al. A gender-stratified comparative analysis of various definitions of metabolic syndrome and cardiovascular risk in a multiethnic U.S. population. *Metab Syndr Relat Dis* 2012; 10 (1): 47–55. DOI: 10.1089/met.2011.0087
8. Асфандиярова Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет. 2015; 18 (4): 12–21. DOI: 10.14341/DM6846 / Asfandiyarova N.S. Smertnost' pri sahar'nom diabete 2 tipa. *Saharnyj diabet*. 2015; 18 (4): 12–21. DOI: 10.14341/DM6846 [in Russian]
9. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Сахарный диабет. 2016; 19 (1): 24–9. DOI: 10.14341/DM7765 / Shestakova M.V., Chazova I.E., Shestakova E.A. Rossijskoe mnogocentrovoe skriningskoe issledovanie po vyyavleniyu nediyagnostirovannogo sahar'nogo diabeta 2 tipa u pacientov s serdechno-sosudistoj patologiej. *Saharnyj diabet*. 2016; 19 (1): 24–9. DOI: 10.14341/DM7765 [in Russian]
10. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94 (3): 311–21. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.10.029
11. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N et al. Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care* 2012; 35 (12): 2650–64. DOI: 10.2337/dc12-1801
12. Огарков М.Ю., Барбараш О.Л., Казачек Я.В. и др. Распространенность компонентов метаболического синдрома X у коренного и некоренного населения Горной Шории. Сиб. научный мед. журн. 2004; 24 (1): 108–11. / Ogarkov M.Yu., Barbarash O.L., Kazachek Ya.V. i dr. Rasprostranennost' komponentov metabolicheskogo sindroma H u koren'nogo i nekoren'nogo naseleniya Gornoj Shorii. *Sib. nauchnyj med. zhurn*. 2004; 24 (1): 108–11. [in Russian]
13. Ханарин Н.В., Килина О.Ю., Иванова С.Н. и др. Обоснование персонализированного подхода к диагностике, профилактике и лечению метаболического синдрома среди жителей Хакасии. Вестн. новых мед. технологий. 2014; 1. DOI: 10.12737/5949 / Hanarin N.V., Kilina O.Yu., Ivanova S.N. i dr. Obosnovanie personificirovannogo podhoda k diagnostike, profilaktike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma sredi zhitelej Hakasii. *Vestn. novyh med. tekhnologij*. 2014; 1. DOI: 10.12737/5949 [in Russian]
14. Небесных А.Л. Особенности проявлений метаболического синдрома в разных этнических группах. Сиб. мед. журн. 2013; 7: 19–23. / Nebesnyh A.L. Osobennosti proyavlenij metabolicheskogo sindroma v raznyh ehntnicheskikh gruppah. *Sib. med. zhurn*. 2013; 7: 19–23. [in Russian]
15. Цыганкова Д.П., Мулерова Т.А., Огарков М.Ю. и др. Метаболический синдром у жителей Горной Шории: распространенность, варианты проявлений и этнические особенности. Ожирение и метаболизм. 2017; 14 (3): 26–31. / Cygankova D.P., Mulerova T.A., Ogarkov M.Yu. i dr. Metabolicheskij sindrom u zhitelej Gornoj Shorii: rasprostranennost', varianty proyavlenij i ehntnicheskie osobennosti. *Ozhirenie i metabolizm*. 2017; 14 (3): 26–31. [in Russian]
16. Цыганкова Д.П., Мулерова Т.А., Огарков М.Ю. и др. Условия проживания и распространенность ожирения как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний среди жителей Горной Шории. Атеросклероз. 2016; 12 (1): 40–5. / Cygankova D.P., Mulerova T.A., Ogarkov M.Yu. i dr. Usloviya prozhivaniya i rasprostranennost' ozhireniya kak faktora riska serdechno-sosudistykh zabolevanij sredi zhitelej Gornoj Shorii. *Ateroskleroz*. 2016; 12 (1): 40–5. [in Russian]
17. Цыганкова Д.П., Мулерова Т.А., Огарков М.Ю. и др. Показатели липидного обмена у жителей Горной Шории: этнические особенности и влияние условий проживания. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 1 (26): 68–76. / Cygankova D.P., Mulerova T.A., Ogarkov M.Yu. i dr. Pokazateli lipidnogo obmena u zhitelej Gornoj Shorii: ehntnicheskie osobennosti i vliyaniye uslovij prozhivaniya. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2017; 1 (26): 68–76. [in Russian]
18. Цыганкова Д.П., Мулерова Т.А., Огарков М.Ю. и др. Основные принципы питания и пищевое поведение у современных жителей Горной Шории. Профилактическая медицина. 2016; 19 (4): 47–51. / Cygankova D.P., Mulerova T.A., Ogarkov M.Yu. i dr. Osnovnye principy pitaniya i pishchevoe povedenie u sovremennykh zhitelej Gornoj Shorii. *Profilakticheskaya medicina*. 2016; 19 (4): 47–51. [in Russian]
19. Рябова Т.И., Лемещенко О.В., Сиротин Б.З. Влияние этнической принадлежности, пола и возраста на эпидемиологические параметры сахарного диабета 2-го типа у коренного (эвены, ульчи, нанайцы) и пришлого населения Хабаровского края. Дальневосточный мед. журн. 2015; 3: 49–52. / Ryabova T.I., Lemeschenko O.V., Sirotin B.Z. Vliyaniye ehntnicheskoj prinaladzhnosti, pola i vozrasta na ehpidemiologicheskie parametry sahar'nogo diabeta 2-go tipa u koren'nogo (ehveny, ul'chi, nanajcy) i prishlogo naseleniya Habarovskogo kraja. *Dal'nevostochnyj med. zhurn*. 2015; 3: 49–52. [in Russian]
20. Рябова Т.И. Некоторые вопросы эпидемиологии сахарного диабета 2 типа среди коренных народов северных территорий. Здравоохранение Дальнего Востока. 2011; 50 (4): 57–60. / Ryabova T.I. Nekotorye voprosy ehpidemiologii sahar'nogo diabeta 2 tipa sredi korenykh narodov severnykh territorij. *Zdravoohranenie Dal'nego Vostoka*. 2011; 50 (4): 57–60. [in Russian]
21. Догадин С.А., Монгуш Б.Д., Ооржак О.К. Распространенность сахарного диабета типа 2 у населения Республики Тыва. Сиб. мед. обозрение. 2009; 58 (4): 70–4. / Dogadin S.A., Mongush B.D., Oorzhak O.K. Rasprostranennost' sahar'nogo diabeta tipa 2 u naseleniya Respubliki Tyva. *Sib. med. obozrenie*. 2009; 58 (4): 70–4. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цыганкова Дарья Павловна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

Мулерова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ

Огарков Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, зав. каф. кардиологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Саарела Екатерина Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО КемГМУ

Барбараш Ольга Леонидовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИ КПССЗ, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ

Случай множественных побочных эффектов амиодарона

О.Н.Сивякова^{✉1}, Н.Ю.Шманова², А.П.Дулеба²

¹ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России. 675006, Россия, Благовещенск, ул. Горького, д. 95;

²ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница». 675028, Россия, Благовещенск, ул. Воронкова, д. 26

[✉]oltschonok@mail.ru

Цель – продемонстрировать случай развития множественных побочных эффектов амиодарона у пациентки на фоне длительного бесконтрольного приема препарата и тактику ведения больной.

Особенности клинического случая. Больная в течение 6 лет бесконтрольно принимала амиодарон в суммарной дозе приблизительно более 1500 г из-за боязни возникновения пароксизмов фибрилляции предсердий. Через 2 года самолечения появились брадикардия и серо-фиолетовая окраска кожи лица, которую пациентка маскировала при помощи грима, еще через 1 год стал беспокоить тремор рук. Спустя еще 2 года присоединились сухой кашель и одышка, это заставило больную обратиться за медицинской помощью, при обследовании был выставлен диагноз «амиодароновое легкое», рекомендованы отмена амиодарона и консультация кардиолога, но пациентка упорно продолжала прием препарата. Кашель и одышка усилились, появились диспепсические, неврологические жалобы, нарушения зрения. И только когда пациентка не смогла самостоятельно передвигаться, она обратилась вновь за медицинской помощью. После отмены амиодарона большинство побочных действий препарата регрессировало. Отмена амиодарона стала возможной только после подбора альтернативной антиаритмической терапии.

Заключение. Избегать случаев множественных побочных эффектов препаратов помогут комплексный подход к пациентам и реализация на практике приказа Минздрава России №403н от 11.07.2017 «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов...».

Ключевые слова: побочные эффекты, амиодарон, лечение.

Для цитирования: Сивякова О.Н., Шманова Н.Ю., Дулеба А.П. Случай множественных побочных эффектов амиодарона. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 71–74. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.71-74

Clinical case

A clinical case of multiple amiodarone side effects development

O.N.Sivyakova^{✉1}, N.Yu.Shmanova², A.P.Duleba²

¹Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 675006, Russian Federation, Blagoveshchensk, ul. Gor'kogo, d. 95;

²Amur Regional Clinical Hospital. 675028, Russian Federation, Blagoveshchensk, ul. Voronkova, d. 26

[✉]oltschonok@mail.ru

Abstract

The aim of the study was to present a clinical case of multiple amiodarone side effects development in a female patient after a long-term uncontrolled medication use and to demonstrate the case management.

Special aspects of the clinical case. The patient was uncontrollably using amiodarone for 6 years in the total dose about 1500 g as she feared atrial fibrillation paroxysms development. After 2 years of treatment bradycardia and grey and purple skin tone developed, the patient concealed it with make-up, in 1 more year hand tremor appeared. In the next 2 years dry cough and dyspnea developed that forced the patient to seek medical advice. After medical assessment "amiodarone lung" was diagnosed, amiodarone withdrawal and a visit to cardiologist were recommended, but the patient persisted in amiodarone use. Cough and dyspnea intensified, dyspeptic, neurologic, and vision disorders developed. The patient sought medical assistance only when she became non-ambulant. After amiodarone withdrawal regression of most of the side effects was observed. Amiodarone withdrawal was possible only after alternative anti-arrhythmic therapy was adjusted.

Conclusion. To avoid cases of multiple drug side effects development a complex approach to patients and the Ministry of Health of the Russian Federation warrant №403n from 11.07.2017 "On the approval of medication dispensing order..." implementation are required.

Key words: side effects, amiodarone, treatment.

For citation: Sivyakova O.N., Shmanova N.Yu., Duleba A.P. A clinical case of multiple amiodarone side effects development. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 71–74. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.71-74

В годы бурного прогресса фармакологии и создания большого числа новых лекарственных препаратов стали чаще наблюдаться разные неблагоприятные воздействия лекарств на организм человека. К настоящему времени в медицине применяется свыше 5 тыс. лекарств. Лекарственные препараты наряду с очевидной пользой способны вызывать и побочные эффекты. Особенно часто лекарственные ятрогении возникают у пожилых женщин [1]. Встречаемость отрицательных влияний лекарств на организм человека настолько увеличилась во всех странах, что стали предприниматься особые меры к тому, чтобы тщательно регистрировать и изучать это явление. Согласно оценкам экспертов, неблагоприятные побочные реакции на лекарственных препараты занимают 4–6-е место среди причин смертности в развитых странах, а затраты на их лечение исчисляются миллиардами долларов [2]. В нашей стране ситуацию усугублял длительно суще-

ствующий лишь формально рецептурный отпуск препаратов.

Не существует совершенно безопасных лечебных средств. В 3–10% случаев побочные эффекты являются причиной обращения к врачу и госпитализации, а 3–4% пациентов из этого числа нуждаются в интенсивной терапии. В основе осложнений фармакотерапии в 80% случаев отмечается фармакодинамический и фармакокинетический механизм и в 20% случаев – иммунологическая природа [2].

Амиодарон – самый известный и самый назначаемый антиаритмический препарат, побочные эффекты которого были неоднократно зафиксированы в последние годы. Амиодарон может вызывать тяжелый интерстициальный пневмонит (10–17%, летальный исход возможен в 10% случаев); серо-голубое или серо-фиолетовое окрашивание кожи, фотодерматит (10%); дисфункцию щитовидной

Рис. 1. Изменение цвета кожи больной М.: а – на фоне приема амиодарона в суммарной дозе более 1500 г; б – цвет кожи через 16 мес после отмены амиодарона.



железы (2–24%); поражение роговицы (91–100%); периферическую нейропатию, экстрапирамидные расстройства (20–40%); печеночные нарушения (10–25%); угнетение кроветворения, брадикардию (1%) [3–9]. В связи с этим представляет интерес случай множественных побочных эффектов амиодарона, наблюдаемый у нашей пациентки.

Больная М. 60 лет обратилась с жалобами на выраженную слабость и онемение в нижних и верхних конечностях, дрожь в руках, затруднение передвижения, усиливающееся при волнении; сухой кашель, одышку с затрудненным вдохом; перебои в работе сердца, приступы учащенного сердцебиения до 3 раз в неделю, редкий пульс, головную боль при повышении артериального давления (АД) до 240/100 мм рт. ст.; на «светящиеся точки и пелену перед глазами» при ярком свете; притупление вкусовых ощущений, запоры, метеоризм; изменение окраски кожи лица.

Из анамнеза заболевания известно, что болеет в течение 16 лет (с 44 лет), когда после перенесенного миокардита впервые был зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий (ФП), купированный с помощью амиодарона. С того же времени у пациентки имела место артериальная гипертензия, по поводу которой был назначен атенолол. Для профилактики ФП пациентка принимала комбинированный препарат, содержащий аймалин, спартеина сульфат, антазолина гидрохлорид и фенобарбитал, отмечала положительный эффект терапии. В возрасте 54 лет больной был назначен амиодарон. В последующем терапия амиодароном не контролировалась, за медицинской помощью больная не обращалась, самостоятельно увеличивала дозу до 2–5 таблеток (в среднем 650 мг/сут) при учащенном сердцебиении. С 56 лет заметила редкий пульс, появление локального изменения цвета кожи на лице в виде бабочки серо-синюшного цвета. С 57 лет отмечался тремор рук, усиливающийся при волнении. За медицинской помощью не обращалась. С 59 лет присоединились приступообразный сухой кашель и одышка. В связи с усилением одышки и кашля больная в 60 лет обратилась в Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД), где была выполнена компьютерная томография (КТ) легких, выявлен пневмонит, рекомендовано отменить прием амиодарона с последующей консультацией кардиолога, чего больная не сделала в связи с сохраняющимися эпизодами ФП. В течение полугода состояние прогрессивно ухудшалось, появились притупление вкусовых ощущений, запоры, метеоризм, онемение и слабость в ногах, возникли затруднения при передвижении, кашель стал постоянный, одышка усилилась. Это заставило пациентку обратиться за медицинской помощью в Амурскую областную консультативную поликлинику, где была осмотрена гастроэнтерологом. Поставлен диагноз: токсический лекарственный гепатит, интоксикация амиодароном. Была выполнена электронейромиография, зарегистрированы выраженное поражение сенсорных и мотор-

ных волокон верхних и нижних конечностей, преимущественно демиелинизирующего характера, в связи с чем больная была госпитализирована в отделение неврологии Амурской областной клинической больницы (АОКБ) для уточнения диагноза и лечения.

Из анамнеза жизни. Профессиональных вредностей не имеет. Отмечает аллергические реакции на гентамицин, эритромицин и пенициллин в виде крапивницы. Наследственный анамнез не отягощен. Не курит, алкоголем не злоупотребляет.

При осмотре. Видимые слизистые с цианотичным оттенком. На коже лица, зоны декольте определяется серо-фиолетовая пигментация кожи (рис. 1, а). Перкуторно легочный звук с коробочным оттенком, при аускультации – дыхание жесткое, хрипов нет. Частота дыхания 32 в минуту. Границы относительной сердечной тупости смещены влево до срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 120/80 мм рт. ст. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см, при пальпации умеренно болезненная. Периферических отеков нет. Неврологический статус: походка паретическая, мышечный тонус в конечностях снижен. Парезы в руках до 3 баллов в дистальных и проксимальных отделах, в ногах – до 2 баллов, в проксимальных и дистальных отделах – до 3–4 баллов. Тремор постуральный кинетический в кистях, усиливающийся при целенаправленных движениях. Нарушение поверхностной чувствительности по типу «носков» с двух сторон. Глубокая чувствительность частично нарушена в пальцах стоп. В позе Ромберга неустойчива, пальценосовую пробу из-за тремора не выполняет, коленопяточную пробу пациентка выполнить не может из-за пареза.

При госпитализации отмечалось повышение температуры тела в вечернее время до 37,2°C.

При обследовании в клиническом анализе крови выявлено снижение уровня эритроцитов до $3,46 \times 10^{12}/л$ и лейкоцитов до $2,9 \times 10^9/л$, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 48 мм/ч. В биохимическом анализе крови имело место повышение холестерина – до 6,12 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза – 82 ЕД/л (норма до 42), аланинаминотрансфераза – 68 Ед/л (норма до 40), С-реактивный белок – 2,77 мг/дл, фибриноген – 5 г/л.

Электрокардиография (ЭКГ): синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 50 уд/мин чередовался с ФП с ЧСС 75 уд/мин. Гипертрофия миокарда левых отделов сердца. Диффузные изменения в миокарде.

Эхокардиография: перегрузка левого предсердия, умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка (13 мм). Уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов. Гиперэхогенные включения по межжелудочковой перегородке. Диастолическая дисфункция обоих желудочков по 1-му типу. Сократительная способность миокарда левого желудочка сохранена.

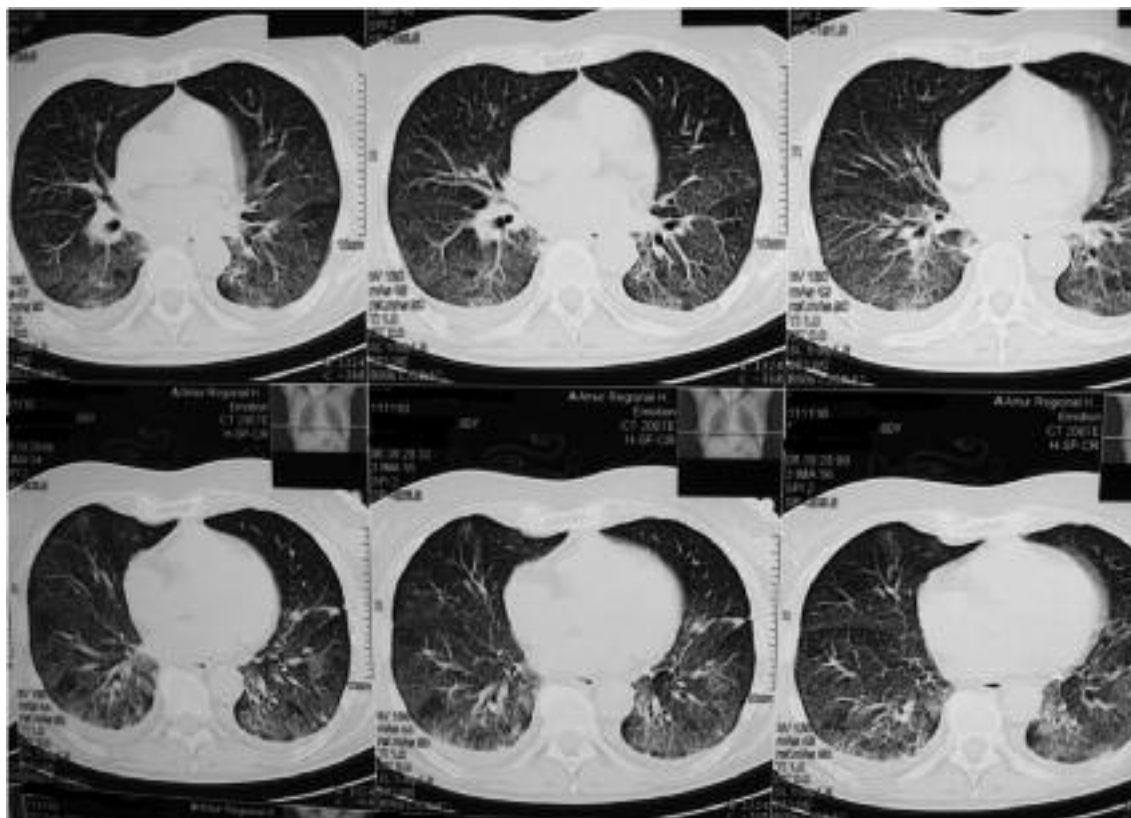
КТ органов грудной клетки: в обоих легких в задних отделах, больше в средних и нижних зонах определяется повышение плотности легочной ткани по типу «матового стекла», утолщены междольковые и внутридольковые перегородки в наддиафрагмальных отделах с очаговыми изменениями воспалительного генеза. Бронхососудистый рисунок диффузно усилен, деформирован. Утолщена costальная плевро с обеих сторон с незначительным жидкостным выпотом толщиной справа до 10 мм, слева – до 8 мм. Заключение: КТ-признаки интерстициального пневмонита (рис. 2).

Спирография: умеренные нарушения вентиляционной функции легких по смешанному типу.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов: диффузная неоднородность паренхимы печени, поджелудочной железы, выраженный пневматоз кишечника.

Заключение окулиста: стромальная дистрофия роговицы. Диффузные заболевания соединительной ткани, пато-

Рис. 2. КТ органов грудной клетки больной М.



логия щитовидной железы, вирусное поражение печени были исключены.

На основании полученных данных поставлен диагноз: «Хроническая интоксикация амиодароном с поражением кожи, периферической и центральной нервной системы, легких, печени; подострая восходящая моторно-сенсорная полинейропатия с периферическим тетрапарезом, преимущественно в нижних конечностях, до 2 баллов; лекарственный тремор кистей рук; лекарственный фиброзирующий альвеолит; дыхательная недостаточность I–II; лекарственный гепатит с минимальной степенью активности; дистрофия роговицы. Фоновое заболевание: постмиокардитический миокардиосклероз; ФП, персистирующее течение; гипертоническая болезнь II стадии; артериальная гипертензия 3-й степени, риск IV; хроническая сердечная недостаточность I–IIА, функциональный класс II».

Проводилось лечение: щадящая диета, полный отказ от приема амиодарона, назначены пропранол 150 мг 3 раза в сутки, метопролол 50 мг 2 раза в сутки, лизиноприл 10 мг/сут (по рекомендации кардиолога), стандартная антиневритическая терапия (витамины группы В, оптимизаторы кровообращения, антихолинэстеразные препараты). На фоне лечения наблюдалась значительная положительная динамика: выросла сила в конечностях, купировались чувствительные расстройства, уменьшился тремор в кистях, цианоз видимых слизистых. Выписана под наблюдение кардиолога, невролога, гастроэнтеролога, пульмонолога по месту жительства. Рекомендовано продолжить пероральный прием препаратов, назначенных кардиологом, а также комплекс витаминов группы В в течение 1 мес; назначена урсодезоксихолевая кислота 250 мг 3 раза в сутки курсом продолжительностью 4–6 мес.

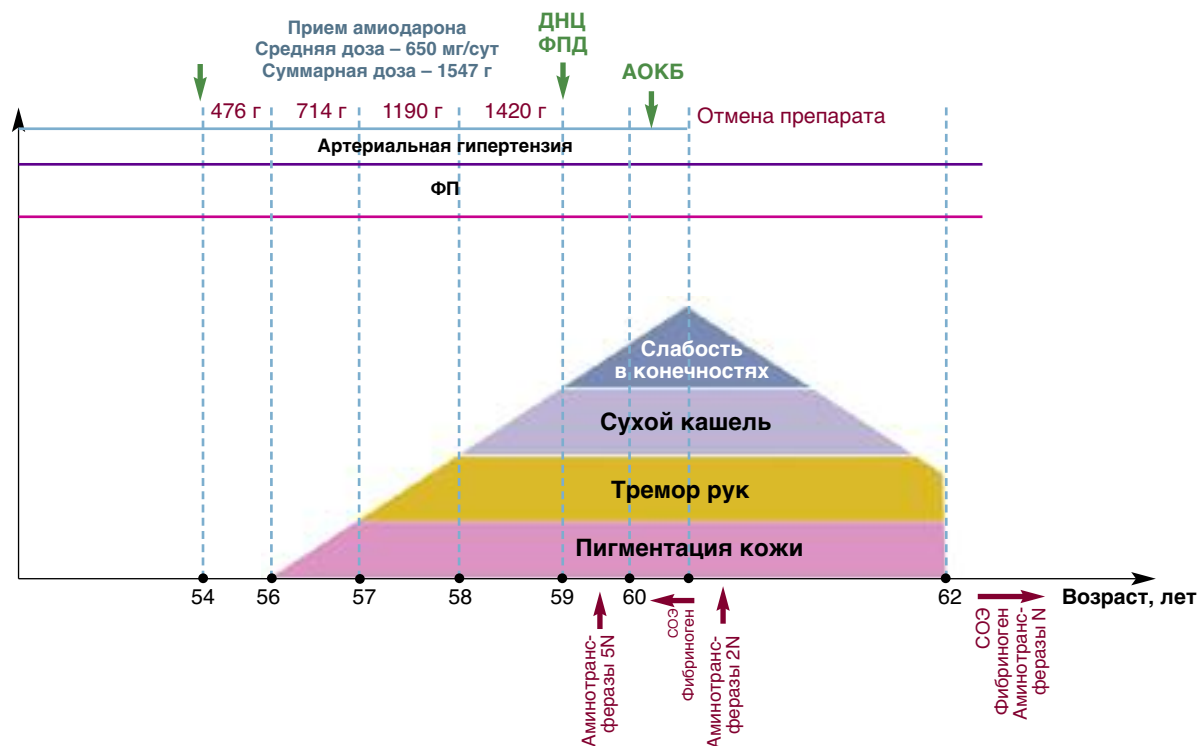
Через 6 мес пациентка стала самостоятельно передвигаться с помощью бадика, спустя еще 2 мес перестала в нем нуждаться. Одышка, кашель, диспепсия, нарушения зрения перестали беспокоить. Через 16 мес вновь проходила

обследование и лечение в условиях неврологического отделения АОКБ. При осмотре серо-фиолетовая окраска кожи лица уменьшилась, сохранился низкоамплитудный постуральный тремор в кистях (рис. 1, б). Походка обычная, парезов нет, чувствительность не нарушена, рефлексы средней живости, в позе Ромберга устойчива, пальценосовая и коленно-пяточная пробы удовлетворительные. Частота дыхания 18 в минуту, печень безболезненная у края реберной дуги. В клиническом и биохимическом анализах крови показатели нормализовались. При холтеровском мониторировании ЭКГ пароксизмов ФП не выявлено. Спирография: показатели вентиляционной функции в пределах нормы. КТ органов грудной клетки: признаки ретикулярно-интерстициальных изменений, преимущественно в верхних долях с двух сторон на фоне пневмосклероза. УЗИ внутренних органов: диффузная неоднородность паренхимы печени, подчеркнутость портальных трактов.

Обсуждение

Побочные эффекты амиодарона возникают в 75% случаев при 5-летнем лечении [10]. Распределение амиодарона в организме – сложный процесс, описываемый трехсекторной моделью: центральный сектор (внутрисосудистый), периферический сектор (органы) и глубокий сектор (жировая ткань). Для проявления антиаритмического действия необходимо заполнение периферического сектора, что приводит к кумулированию амиодарона в жировой ткани, печени, легких [6]. При приеме амиодарона более 20 мес, особенно при избыточной инсоляции, изменяется окраска кожи на открытых участках тела, в представленном клиническом случае изменение цвета кожи появилось через 24 мес приема препарата (рис. 3). При длительном приеме амиодарона почти у всех больных выявляется пигментная кератопатия [3, 7], лишь у 3% больных это приводит к зрительным нарушениям, что имело место у нашей пациентки. Вторым по частоте встречаемости нежелательным эффектом амиодарона описано нейротоксическое

Рис. 3. Схематичное изображение динамики клинико-лабораторных симптомов больной М. в зависимости от дозы принимаемого амиодарона и после отмены препарата.



действие [7], в представленном случае оно возникло через 3 года приема препарата в суммарной дозе 714 г и неуклонно прогрессировало, привело к выраженным двигательным нарушениям, послужило причиной госпитализации. Тремор рук мог быть и проявлением тиреотоксикоза, так как поражение щитовидной железы на фоне лечения амиодароном встречается достаточно часто, но при определении уровня гормонов отклонений от нормы выявлено не было. Третьим по встречаемости побочным действием амиодарона указывается повышение уровня печеночных трансаминаз, которое может быть бессимптомным. Так как пациентка не обследовалась, то и определить, когда возник этот нежелательный эффект, не представляется возможным. Но при появлении у больной диспепсических расстройств уровень трансаминаз составлял 5 норм.

Через 5 лет приема амиодарона в суммарной дозе 1420 г появилась клиника пневмонита, что заставило пациентку обратиться за медицинской помощью, но, несмотря на диагноз «амиодароновое легкое» и рекомендации отмены препарата, больная продолжала его прием из-за боязни возникновения пароксизмов аритмии. Впоследствии после отмены амиодарона и подбора антиаритмической терапии постепенно нежелательные эффекты стали регрессировать.

Заключение

Данный случай демонстрирует полиорганные побочные эффекты амиодарона при бесконтрольном длительном его применении в больших дозах. На рис. 3 представлены динамика основных клинических и лабораторных симптомов у пациентки в зависимости от суммарной дозы амиодарона и регресс симптоматики после отмены препарата. Но достичь полной элиминации препарата не всегда удается, что не исключает риск рецидивов.

Минимизировать встречаемость подобных случаев впредь помогут комплексный подход к пациентам и реализация на практике приказа Минздрава России № 403н от

11.07.2017 «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов...».

Литература/References

1. Sullivan JR, Shear NH. Drug eruptions and other adverse drug effects in aged skin. Clin Geriatr Med 2002; 18 (1): 21–42.
2. Ландышев Ю.С., Доровских В.А., Чапленко Т.Н. Лекарственная аллергия. СПб.: Норммедиздат, 2010. / Landyshev YU.S., Dorovskikh V.A., Chaplenko T.N. Lekarstvennaya allergiya. SPb.: Nordmedizdat, 2010. [in Russian]
3. Горбатовский Я.А., Филимонов С.Н., Гайдукова Н.А. и др. Два случая «амиодаронового легкого». Клиническая медицина. 1999; 8: 49–51. / Gorbatsovskiy Ya.A., Filimonov S.N., Gaydukova N.A. i dr. Dva sluchaya "amiodaronovogo legkogo". Klin. meditsina. 1999; 8: 49–51. [in Russian]
4. Драпкина О.М. Передача из цикла «Медицинский детектив» от 9 марта 2017 г. Режим доступа: <http://internist.ru/broadcast/detail/27394/> (дата обращения 24.04.2018). / Drapkina O.M. Peredacha iz cikla "Meditsinskij detektiv" ot 9 marta 2017 g. Rezhim dostupa: <http://internist.ru/broadcast/detail/27394/> (data obrashcheniya 24.04.2018). [in Russian]
5. Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В., Лапшин А.В. Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона. Рос. мед. вести. 2009; XIV (2): 78–83. / Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Lapshein A.V. Sluchaj tyazhelego lekarstvennogo gepatita, inducirovannogo dlitel'nym priemom kordarona. Ros. med. vesti. 2009; XIV (2): 78–83. [in Russian]
6. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Е.В.Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Kardiologiya: nacional'noe rukovodstvo. Pod. red. E.V.Shlyakhto. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
7. Миллер О.Н. Обновленные рекомендации по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. Новосибирск, 2013. / Miller O.N. Obnovlennye rekomendacii po lecheniyu pacientov s fibrillyaciej predserdij. Novosibirsk, 2013. [in Russian]
8. Олисова О.Ю. Фоточувствительные дерматозы: лечение и профилактика. Лечащий врач. 2006; 5: 59–62. / Olisova O.YU. Fotochuvstvitel'nye dermatozy: lechenie i profilaktika. Lechashchij vrach. 2006; 5: 59–62. [in Russian]
9. Полунина Т.Е., Маев И.В., Полунина Е.В. Гепатология для практического врача. М.: Авторская Академия, 2009. / Polunina T.E., Maev I.V., Polunina E.V. Gepatologiya dlya prakticheskogo vracha. M.: Avtorskaya Akademiya, 2009. [in Russian]
10. Киякбаев Г.К. Аритмии сердца. Основы электрофизиологии, диагностика, лечение и современные рекомендации. Под ред. В.С.Моисеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Kiyakbayev G.K. Aritmii serdtsa. Osnovy elektrofiziologii. diagnostika. lecheniye i sovremennyye rekomendatsii. Pod. red. V.S.Moiseyeva. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сивякова Ольга Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО АГМА. E-mail: oltschonok@mail.ru

Шманова Наталья Юрьевна – ст. ординатор кардиологического отделения ГАУЗ АО АОКБ

Дулба Андрей Петрович – зав. неврологическим отделением ГАУЗ АО АОКБ

