

CONSILIUM MEDICUM

Том 20, №1, 2018

VOL. 20, N1, 2018

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Кардиопротективные эффекты эплеренона

Инструментальная диагностика
ишемической болезни сердца у женщин
и ее прогностическое значение

Чрескожные коронарные вмешательства
в сравнении с медикаментозной терапией
у пациентов с хронической ишемической
болезнью сердца

Статины и сахарный диабет:
взгляд кардиолога

Предиабет: неотвратим ли переход
в сахарный диабет?

Хроническая обструктивная болезнь легких
и коморбидные сердечно-сосудистые
заболевания

Церебропротекция в лечении пациентов
с артериальной гипертензией
и коморбидными состояниями

Препараты 1-й линии для купирования
фибрилляции предсердий

Фармакотерапия основных видов
наджелудочковых тахикардий

Отеки при циррозе печени
и хронической сердечной недостаточности:
фокус на петлевые диуретики

Нозологический диагноз при венозных
тромбоэмболических осложнениях

CONSILIUM MEDICUM

2018 г., том 20, №1

2018, Vol. 20, No. 1

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 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

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

Информация для авторов на сайте www.hpmp.ru.

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

материалов, опубликованных

в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

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

Телефон/факс:

+7 (499) 500-38-83

www.hpmp.ruE-mail: or@hpmp.ru**Исполнительный директор:**

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова,

С.В. Гончаренко,

М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский

объединённая
редакция**Адрес типографии:**

107023, Москва,

ул. Электровзаводская, 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.ruЭлектронная версия: www.con-med.ru

Директор: Т.Л. Скоробогат

tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми

клиентами: Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская,

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

А.С. Спирина

Менеджер по работе с подписчиками:

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

E-mail: subscribe@con-med.ru

MEDIAMEDICA

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

профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бойцов С.А.,

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

Sergey A. Boytsov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Irina N. Zakharova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,

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

Igor V. Maev,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,

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

Irina V. Poddubnaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Прилепская В.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Vera N. Prilepskaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Смулевич А.Б.,

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

Anatoly B. Smulevich,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чазова И.Е.,

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

Irina E. Chazova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,

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

Marina V. Shestakova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

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

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

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

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

**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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 (St. 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)

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

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

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

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

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

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

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

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

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

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

Особенности применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных артериальной гипертензией (фокус на кандесартан)

А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, В.В.Евдокимов, К.И.Теблов, Е.Г.Лобанова

8

Кардиопротективные эффекты эплеренона

А.А.Кириченко

15

Применение каптоприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

С.А.Терпигорев, А.М.Никишенков, Т.Г.Кабанова, В.С.Задионченко, А.А.Ялымов, Г.Г.Шехян, А.М.Щикота, Н.А.Иванова, К.М.Богатырова

21

Современная инструментальная диагностика ишемической болезни сердца у женщин и ее прогностическое значение

В.П.Лупанов

27

Чрескожные коронарные вмешательства в сравнении с медикаментозной терапией у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: результаты отдаленного наблюдения

В.А.Кузнецов, Е.П.Самойлова, И.С.Бессонов, Е.П.Гуляева, С.Г.Бердинских, Е.А.Горбатенко, С.М.Дьячков, Е.И.Ярославская

33

Статины и сахарный диабет: взгляд кардиолога

О.Д.Остроумова

38

Предиабет: неотвратим ли переход в сахарный диабет?

В.Д.Забелина

46

Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций

О.Д.Остроумова, А.И.Кочетков

54

Церебропротекция в лечении пациентов с артериальной гипертензией и коморбидными состояниями

М.Н.Мамедов

62

Препараты 1-й линии для купирования фибрилляции предсердий у пациентов с минимальными структурными изменениями сердца

О.Н.Миллер, А.В.Тарасов, Е.Н.Павенко

66

Общие принципы лечения и дискуссионные вопросы фармакотерапии основных видов наджелудочковых тахикардий

Ю.А.Бунин, С.В.Миклишанская

71

Фармакотерапия отеков при циррозе печени и хронической сердечной недостаточности: фокус на петлевые диуретики

Г.Г.Кетова, А.Ю.Попов, А.Э.Бабич, Е.В.Лучинина

79

Нозологический диагноз при венозных тромбозах и тромбоэмболических осложнениях

А.А.Кириченко, О.А.Полякова

84

Contents

REVIEW

Aspects of angiotensin receptor blockers use in hypertensive patients (focused on candesartan)

A.G.Evdokimova, E.V.Kovalenko, V.V.Evdokimov, K.I.Tebloev, E.G.Lobanova

8

REVIEW

Cardioprotective effect of eplerenone

A.A.Kirichenko

15

REVIEW

Captopril in cardiovascular disease management

S.A.Terpigorev, A.M.Nikishenkov, T.G.Kabanova, V.S.Zadionchenko, A.A.Yalymov, G.G.Shekhyan, A.M.Shchikota, N.A.Ivanova, K.M.Bogatyrova

21

REVIEW

Modern instrumental diagnosis of coronary heart disease in women and its prognostic importance

V.P.Lupanov

27

ORIGINAL RESEARCH

Percutaneous coronary interventions in comparison with medical therapy in patients with chronic ischemic heart disease: results of long-term follow-up

V.A.Kuznetsov, E.P.Samoilova, I.S.Bessonov, E.P.Gulyaeva, S.G.Berdinskikh, E.A.Gorbatenko, S.M.Dyachkov, E.I.Yaroslavskaya

33

REVIEW

Statins and diabetes mellitus: cardiologist's point of view

O.D.Ostroumova

38

REVIEW

Pre-diabetes: can diabetes mellitus development be avoided?

V.D.Zabelina

46

REVIEW

Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular disease: in the context of guidelines

O.D.Ostroumova, A.I.Kochetkov

54

REVIEW

Cerebroprotection in patients with hypertension and comorbid disease

M.N.Mamedov

62

REVIEW

Preparations of the first line for atrial fibrillation of precuties in patients with minimal structural heart changes

O.N.Miller, A.V.Tarasov, E.N.Pavenko

66

REVIEW

Framework for management and controversial aspects of principal supraventricular tachycardia types pharmacotherapy

Yu.A.Bunin, S.V.Miklishanskaya

71

REVIEW

Edema pharmacotherapy in patients with hepatic cirrhosis and congestive heart failure: loop diuretics in focus

G.G.Ketova, A.Yu.Popov, A.E.Babich, E.V.Luchinina

79

CLINICAL CASE

Nosological diagnosis in patients with venous thromboembolic events

A.A.Kirichenko, O.A.Polyakova

84

Особенности применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных артериальной гипертензией (фокус на кандесартан)

А.Г.Евдокимова[✉], Е.В.Коваленко, В.В.Евдокимов, К.И.Теблов, Е.Г.Лобанова

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

[✉]Aevdokimova@rambler.ru

В статье представлен обзор литературных данных по эффективности, безопасности, влиянию кандесартана на прогноз у больных артериальной гипертензией, сахарным диабетом, хронической болезнью почек. Подчеркиваются преимущества кандесартана в сравнении с другими представителями этой группы препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кандесартан, хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В. и др. Особенности применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных артериальной гипертензией (фокус на кандесартан). Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 8–14. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.8-14

Review

Aspects of angiotensin receptor blockers use in hypertensive patients (focused on candesartan)

A.G.Evdokimova[✉], E.V.Kovalenko, V.V.Evdokimov, K.I.Teblov, E.G.Lobanova

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

[✉]Aevdokimova@rambler.ru

Abstract

The article presents a literature review on effectiveness, safety and impact on prognosis of candesartan use in patients with hypertension, diabetes mellitus, and chronic kidney disease. The emphasis is made on benefits of candesartan use compared with other drugs of this group.

Key words: hypertension, candesartan, chronic kidney disease.

For citation: Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Evdokimov V.V. et al. Aspects of angiotensin receptor blockers use in hypertensive patients (focused on candesartan). Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 8–14. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.8-14

Ведение пациентов с артериальной гипертензией (АГ) было и остается актуальной проблемой в медицине. Несмотря на существенные достижения последних десятилетий, направленные на первичную профилактику и разработку оптимального алгоритма ведения больных АГ, внедрение большого количества новых представителей различных классов антигипертензивных препаратов (АП), эффективное лечение получают только 53,5% женщин и 41,4% мужчин, а с возрастом эти показатели достоверно уменьшаются [1]. К сожалению, большая часть больных АГ (80%) в нашей стране, согласно результатам исследования ПИФАГОР IV, принимают АП по потребности [2]. В клинической практике врач сталкивается с проблемой выбора оптимального препарата, способного не только эффективно снижать артериальное давление (АД), но и обладать органопротективными свойствами. Немаловажное значение имеют кратность приема препарата и его переносимость, что оказывает влияние на приверженность пациента лечению. По данным того же фармакоэпидемиологического исследования, основной группой препаратов, назначаемых больным для лечения АГ, являются ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – 38,5%; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – 27,8% и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – 10,7%. При этом по сравнению с 2008 г. доля БРА увеличилась почти в 3 раза [2]. БРА снижают активность РААС посредством воздействия на уровень рецепторов ангиотензина II (АТ-рецепторов). Препараты из этой группы, блокируя АТ₁-рецепторы, приводят к вазодилатации, уменьшению выработки альдостерона и

катехоламинов, синтеза эндотелина-1, задержки натрия и воды, пролиферации клеток. БРА прочно связываются с АТ₁-рецепторами с последующей медленной диссоциацией, обеспечивая плавный продолжительный эффект. Они реже вызывают гипотензию и коллаптоидные реакции – частота гипотонии составляет менее 1%. У БРА менее выражен эффект первой дозы (головокружение, слабость, постуральная гипотония, обмороки) и не фиксируется синдром отмены. Дополнительные свойства БРА связаны со стимуляцией АТ₂-рецепторов. Активация АТ₂-рецепторов приводит к вазодилатации, антипролиферации клеток, увеличению выработки оксида азота и натрийурезу. В отличие от ИАПФ прием БРА не сопровождается появлением кашля за счет отсутствия влияния на метаболизм кининов. Согласно результатам разных плацебо-контролируемых клинических исследований, частота развития кашля на фоне приема БРА составляет от 1 до 4,6%. Другие побочные эффекты, такие как ангионевротический отек, кожные проявления, не превышают 1%. Клинически значимая задержка калия на фоне приема БРА развивается редко [3, 4]. Еще одним преимуществом БРА является отсутствие необходимости коррекции дозы при снижении скорости клубочковой фильтрации. Противопоказаниями для назначения данных препаратов являются беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий. Благодаря механизму действия и высокой клинической эффективности данная группа препаратов вошла в стандарты лечения больных не только АГ, но и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), хронической болезнью почек (ХБП).

Таблица 1. Выбор АГП в зависимости от клинической ситуации

Поражение органов-мишеней	
Гипертрофия ЛЖ	БРА, ИАПФ, АК
Бессимптомный атеросклероз	БРА, ИАПФ, АК
Поражение почек (ХБП 3-й степени); альбуминурия до 300 мг/л или альбумин/креатинин до 300 мг/г; 3,4–34 мг/ммоль	БРА, ИАПФ
Наличие ССЗ, ЦВБ, ХБП	
Перенесенный ИМ	β-АБ, АК, БРА, ИАПФ
Перенесенный МИ	Любые АГП
ИБС: стабильная стенокардия	β-АБ, АК, БРА, ИАПФ
ХСН	БРА, ИАПФ, β-АБ, диуретики
ХБП 4–5-й степени; протеинурия более 300 мг/л	БРА, ИАПФ
Заболевания периферических артерий	АК, БРА, ИАПФ
Особые клинические ситуации	
Пожилые	БРА, ИАПФ, АК, диуретики
Изолированная систолическая АГ	АК, БРА, ИАПФ, диуретики
Метаболический синдром	БРА, ИАПФ, АК, диуретики (в комбинации)
СД	БРА, ИАПФ, АК
Примечание. ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ИМ – инфаркт миокарда.	

Таблица 2. Фармакокинетические характеристики кандесартана

Характеристики	Активный метаболит	Биодоступность, %	Влияние приема пищи	Связывание с белками, %	T _{1/2} , ч	Путь выведения, печень/почки	Суточная доза, мг
Кандесартан	CV-11974	40	Нет	99,8	9,3	30/70	8–16/32
Примечание. T _{1/2} – период полувыведения.							

Согласно рекомендациям по лечению больных АГ, БРА относятся к одной из 5 групп препаратов, которые можно использовать в качестве стартовой и поддерживающей терапии. Высокая антигипертензивная эффективность, органопротекция, способность снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) подтверждены результатами многочисленных исследований. При выборе препарата для коррекции АД необходимо учитывать наличие у пациента факторов риска, поражения органов-мишеней, сопутствующей патологии и социально-экономические факторы. В табл. 1 представлены рекомендации по выбору АГП в разных клинических ситуациях [5].

Как видно из табл. 1, БРА относятся к препаратам выбора у больных АГ с различной сопутствующей патологией. Данный класс включает 8 лекарственных средств. Все препараты имеют общий механизм действия, но уникальные фармакологические свойства, различия во взаимодействии с рецепторами определяют разную клиническую эффективность отдельных представителей.

Одним из БРА с обширной доказательной базой при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), в том числе при АГ, является кандесартан циклсептил. Кандесартан по химической структуре относится к бифениловым производным тетразола и представляет собой высокоселективный блокатор АТ₁-рецепторов длительного действия. При всасывании из желудочно-кишечного тракта гидролизруется до активного вещества кандесартана. Максимальная концентрация в сыворотке крови после приема внутрь достигается через 3–4 ч. При увеличении дозы концентрация в плазме крови возрастает линейно. Характеризуется высокой связью с белками плазмы крови. Фармакокинетические параметры препарата не зависят от возраста, пола пациента и приема пищи. Препарат в основном выводится из организма почками. Незначительно метаболизируется в печени (20–30%) при участии изофермента CYP2C9 с образованием неактивного производного. При тяжелом нарушении функции почек со снижением

скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² рекомендуемая доза составляет 4 мг. Увеличение дозы препарата до 12 мг/сут у данной категории больных приводит к существенному его накоплению в крови и возможному развитию побочных эффектов. При нарушении функции печени кандесартан в дозе до 12 мг/сут считается безопасным [6–8]. Основные фармакологические свойства кандесартана представлены в табл. 2 [9].

Особенностью кандесартана являются высокая селективность к АТ₁-рецепторам, которая составляет более 10 000:1, что больше, чем у лозартана (1000:1), телмисартана (3000:1) и ирбесартана (более 1000:1), и низкая степень диссоциации с ними. Сила связывания АТ₁-блокаторов убывает в следующей последовательности: кандесартан – EXP-3174 – ирбесартан – лозартан. Медленная диссоциация препарата позволяет кандесартану накапливаться в среде и повторно связываться с АТ₁-рецепторами (рис. 1) [10].

Высокая селективность и низкая степень диссоциации с АТ₁-рецепторами объясняют более выраженное и длительное антигипертензивное действие кандесартана по сравнению с рядом других БРА. Кандесартан – один из немногих АГП, который не только эффективно снижает АД, но и имеет доказательства профилактического влияния на развитие гипертензии. В исследовании TROPHY с участием 772 пациентов с предгипертензией (по классификации уровней АД, систолическое АД – САД 130–139 мм рт. ст. и/или диастолическое АД – ДАД 85–89 мм рт. ст.) оценивалось влияние препарата на риск развития АГ. Продолжительность терапии составила 2 года, затем в течение еще 2 лет продолжалось наблюдение за пациентами без приема препарата. К завершению периода активного лечения риск развития АГ был на 66,3% ниже на фоне приема кандесартана. К 4-му году наблюдения сохранялись достоверные различия в риске развития АГ между группами кандесартана и плацебо. АГ появилась у 208 больных из группы кандесартана и у 240 – из группы плацебо. Риск развития АГ был ниже на 15,6% ($p=0,007$) в группе кандесартана. Та-

ким образом, кандесартан показал эффективность в профилактике развития АГ у больных предгипертензией [11].

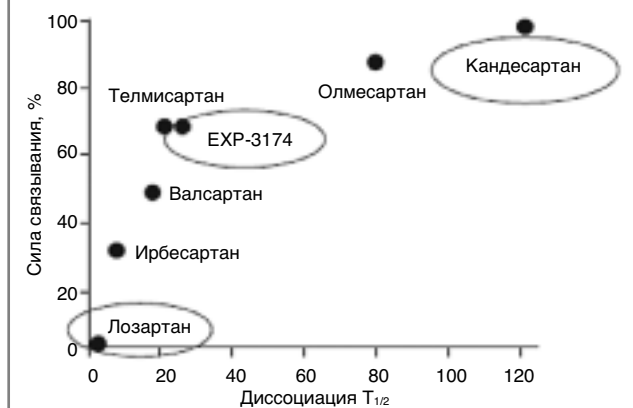
Применение кандесартана у больных АГ в дозе от 4 до 32 мг/сут в виде монотерапии достоверно снижает САД на 6–17 мм рт. ст., ДАД – 4–10 мм рт. ст. Фармакологические свойства кандесартана обеспечивают равномерный регресс АД на протяжении 1 сут. Действие препарата сохраняется даже при пропуске приема очередной дозы. У 312 больных АГ кандесартан назначался в дозе 8 и 16 мг/сут в монотерапии и сочетании с 12,5 мг гидрохлоротиазида (ГХТ). После 48-часового перерыва в приеме препарата по данным суточного мониторирования АД (СМАД) не отмечалось значимого повышения АД [12, 13]. Клинические исследования показали, что эффекты препарата не зависят от пола, возраста, наличия сахарного диабета (СД) и/или ожирения. Кандесартан характеризуется хорошей переносимостью. Частота развития побочных эффектов при его применении сопоставима с группой плацебо. В исследовании ACTION с участием 6455 пациентов с изолированной систолической АГ препарат назначался к уже проводимому лечению. На фоне монотерапии кандесартаном САД и ДАД снижались на 17,0/4,4 мм рт. ст. соответственно. Добавление кандесартана к уже проводимой терапии способствовало дополнительному снижению АД, и результат не зависел от исходно назначенного препарата. Отмечалась следующая степень снижения АД при добавлении кандесартана: к диуретику – на 17,7/5,1 мм рт. ст.; к β -адреноблокатору (β -АБ) – на 14,0/4,8 мм рт. ст.; к ИАПФ – на 13,4/4,3 мм рт. ст., к α -адреноблокатору – на 11,6/4,5 мм рт. ст. В исследовании не было выявлено зависимости эффекта кандесартана от возраста, пола и расы [14].

В одном из открытых исследований кандесартан показал лучший контроль над утренними подъемами АД у больных с повышенным АД ($>135/85$ мм рт. ст.), чем амлодипин и ряд других БРА. Кроме этого, прием кандесартана приводил к уменьшению частоты сердечных сокращений [15].

В исследовании J-TOP изучалась взаимосвязь между поражением органов-мишеней при АГ и суточным ритмом АД. Участники исследования (450 больных) были распределены в 3 группы в зависимости от суточного ритма повышения АД – утренней, вечерней и смешанной АГ. Также оценивалась эффективность кандесартана в зависимости от режима приема препарата – в утренние или вечерние часы. Период наблюдения составил 6 мес. К завершению исследования более существенное уменьшение протеинурии отмечалось при вечернем приеме кандесартана по сравнению с утреним режимом на 45,7 и 34,5% соответственно. Анализ результатов в группах с различным суточным ритмом АД показал, что действие кандесартана более выражено при приеме препарата в вечернее время у больных утренней АГ. Межгрупповые различия носили достоверный характер ($p=0,02$) [16].

Кандесартан не уступает по антигипертензивной эффективности и представителям других классов препаратов. Так, в исследовании CASE-J кандесартан показал сопоставимые антигипертензивную эффективность, влияние на общую смертность, риск сердечно-сосудистых событий с амлодипином у больных АГ высокого риска ССО. В отличие от амлодипина кандесартан способствовал достоверному снижению риска СД на 36% [17]. Отличий в контроле АД на фоне длительного применения препаратов в течение 3 лет выявлено не было. Однако кандесартан продолжал достоверно снижать риск развития СД на 29% [18]. Кардиопротективное действие препаратов, выразившееся в уменьшении массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), было сопоставимым. Но только терапия кандесартаном приводила к снижению дисперсии интервала QT [19]. С учетом имеющихся в литературе данных о том, что уве-

Рис. 1. Селективность и степень диссоциации с AT_1 -рецепторами различных БРА.



личение дисперсии интервала QT у пациентов с АГ без ишемической болезни сердца (ИБС) связано с начальными признаками сердечной недостаточности по показателям трансмитрального и внелегочного кровотока и увеличением вероятности развития нарушений ритма, применение кандесартана у больных АГ может приводить к снижению риска ХСН и внезапной смерти [20, 21].

Результаты исследования CASE-J имеют большое значение при выборе АГП у лиц с АГ с метаболическими нарушениями. Установлено, что сочетание АГ с метаболическими нарушениями неуклонно растет. По данным исследования Health Search Database, 40% больных АГ имеют три дополнительных фактора риска в сравнении с 29% больных АГ, обследованных 3 годами ранее. При СД типа 2 без АГ риск развития ИБС и мозгового инсульта (МИ) повышается в 2–3 раза, ХПН – в 15–20 раз, полной потери зрения – в 10–20 раз, а с присоединением АГ риск этих осложнений дополнительно возрастает в 2–3 раза [22, 23]. Поэтому назначение кандесартана с доказанным влиянием на уменьшение риска развития СД является приоритетным у пациентов с АГ с метаболическими нарушениями.

В исследовании SCOPE кандесартан назначался 4964 лицам с АГ в возрасте старше 70 лет в дозе 8–16 мг/сут. Прием препарата приводил к достоверному снижению риска нефатальных инсультов с более выраженной динамикой показателя у больных изолированной систолической АГ на 42% ($p=0,041$), риска развития новых случаев СД – на 20% ($p=0,083$) и риска развития сосудистой деменции – на 11%. Длительный прием препарата благоприятно воздействовал на когнитивные функции: наблюдалось улучшение внимания, кратковременной памяти, отмечалась тенденция к увеличению скорости запоминания. Эффективность кандесартана была выше в группе больных без исходной гипотензивной терапии: отмечалось достоверное снижение риска всех ССО, сердечно-сосудистой и общей смертности [24, 25].

В другом многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании SATCHN подтверждены кардиопротективные свойства кандесартана у пациентов с АГ и эхокардиографическими признаками гипертрофии ЛЖ. Эффективность кандесартана в дозе 6–16 мг/сут сравнивалась с эналаприлом в дозе 10–20 мг/сут, при необходимости добавлялся ГХТ. К завершению исследования отмечалось достоверное уменьшение массы миокарда ЛЖ по данным эхокардиографии в обеих группах наблюдения. При этом нормализация массы миокарда ЛЖ наблюдалась у большего числа пациентов, принимавших кандесартан, чем эналаприл (36,3 и 28,6% соответственно). Несмотря на сопоставимое действие ИАПФ и БРА на гипертрофию ЛЖ, кандесартан лучше переносился, не вызывая развития кашля [26].

В исследовании ALPINE больные впервые выявленной АГ были рандомизированы в 2 группы: 1-я – получала ГХТ, при необходимости к терапии добавляли атенолол;

2-я – кандесартан, по показаниям в сочетании с фелодипином. Антигипертензивное действие и переносимость разных схем терапии оказались сопоставимыми. Однако прием кандесартана приводил к достоверному снижению риска развития СД ($p=0,03$) и в отличие от ГХТ не оказывал негативного влияния на показатели липидного спектра крови [27]. В многоцентровом контролируемом исследовании HJ-CREATE у больных с ИБС и АГ комбинация кандесартана и амлодипина способствовала снижению риска ССО на 38% и была более эффективной, чем сочетание кандесартана с другими антагонистами кальция (АК) [28]. В исследовании SARA с участием 276 больных АГ, из которых 141 пациент имел проявления метаболического синдрома, оценивалась динамика гипертрофии ЛЖ по электрокардиографическим критериям (корнельскому произведению и индексу Соколова–Лайона) на фоне применения кандесартана. Максимальное уменьшение выраженности признаков гипертрофии миокарда отмечалось именно у больных АГ с метаболическими нарушениями [29].

Комбинация кандесартана с ГХТ позволяет усилить антигипертензивное действие и сохранить хорошую переносимость лечения. В рандомизированном исследовании было показано, что монотерапия кандесартаном с увеличением дозы препарата до 32 мг/сут приводит к снижению АД на 6,1/5,6 мм рт. ст., комбинация кандесартана 32 мг и ГХТ 12,5 мг/сут – на 13,0/8,8 мм рт. ст. и комбинация кандесартана 32 мг и ГХТ 25 мг/сут – на 15,5/10,0 мм рт. ст. [30].

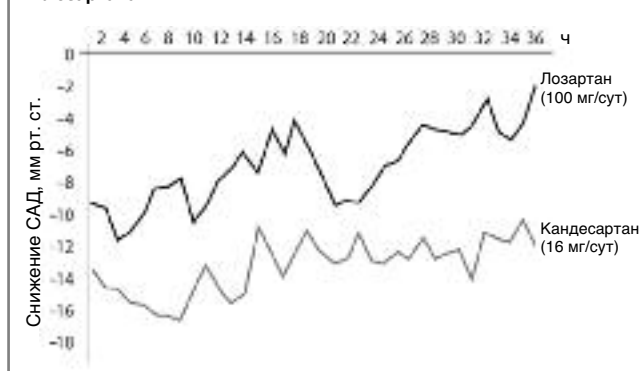
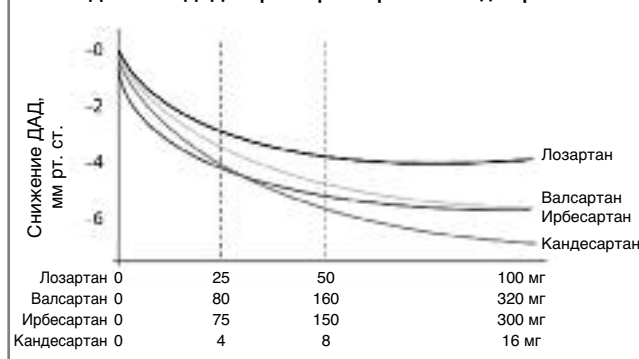
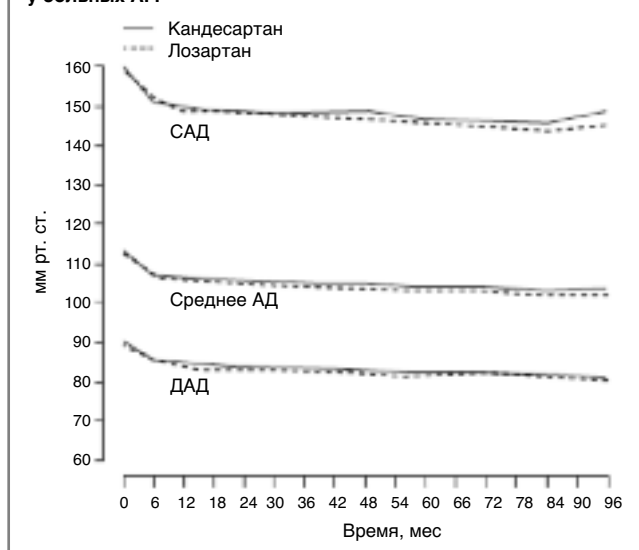
В исследовании CHILL Triple T у больных неконтролируемой АГ с дополнительными факторами риска оценивали эффективность монотерапии кандесартана в максимальной дозе и его комбинации с диуретиком. Комбинированная терапия кандесартаном в дозе 16 мг/сут и ГХТ 12,5 мг/сут и монотерапия кандесартаном в дозе 32 мг/сут эффективно снижали АД на $-28,5 \pm 13,8$ / $-14,2 \pm 9,4$ и $-29,73 \pm 15,3$ / $-14,1 \pm 9,6$ мм рт. ст. соответственно. Частота развития побочных эффектов в группах не отличалась и составила 0,8% на фоне комбинированной терапии и 1,2% – на фоне высоких доз кандесартана [31]. Эффективность и переносимость максимальной рекомендованной дозы препарата оценивались и в другом открытом исследовании с участием больных АГ II стадии. Монотерапия позволила нормализовать АД у 53,2% больных, комбинированная терапия с добавлением ГХТ – у 70,6%. Переносимость максимальной дозы кандесартана была хорошей [32].

Органопротективное действие кандесартана не ограничивается влиянием на процессы ремоделирования ЛЖ. Наряду с системным антигипертензивным действием БРА обладают нефропротективным эффектом как за счет торможения продукции медиаторов почечного повреждения на уровне клубочков, канальцев и интерстиция, так и за счет снижения внутриклубочковой гипертензии. ИАПФ или БРА относятся к препаратам выбора у пациентов с АГ и ХБП. Согласно результатам контролируемых исследований, у больных диабетической и недиабетическими нефропатиями препараты из данных групп достоверно снижают риск развития терминальной почечной недостаточности. Антипротеинурическое и нефропротективное действие ИАПФ и БРА проявляется на разных стадиях ХБП. Оптимальная доза препаратов определяется пу-

тем титрации с учетом уровня альбуминурии/протеинурии и может достигать максимальной [33, 34]. Нефропротективное действие кандесартана у больных АГ и СД типа 2 и без него изучалось в ряде исследований. Кандесартан показал сопоставимое с лизиноприлом, трандолаприлом и периндоприлом антигипертензивное и антипротеинурическое действие [35].

Итоги исследования SMART показали наличие у кандесартана дозозависимого антипротеинурического эффекта. При этом прием дозы препарата, превышающей рекомендуемую максимальную, оказался относительно безопасным [36].

Кандесартан в дозе 16 мг 1 раз в день в исследовании CALM у больных АГ и СД типа 2 показал сопоставимую антигипертензивную и антипротеинурическую эффективность с лизиноприлом в дозе 20 мг 1 раз в день. Комбиниро-

Рис. 2. Динамика САД после однократного приема кандесартана и лозартана.**Рис. 3. Динамика ДАД на фоне приема различных дозировок БРА.****Рис. 4. Динамика АД на фоне приема кандесартана и лозартана у больных АГ.**

ванное лечение обоими препаратами хорошо переносилось и было достоверно более эффективным и в снижении АД, и в уменьшении соотношения альбумин/креатинин [37].

В 2011 г. опубликованы результаты исследования с участием 36 пациентов с ИБС, подтверждающие антиатеросклеротическое действие кандесартана. Больные были рандомизированы в 2 группы: 1-я – получала комбинацию аторвастатина и кандесартана, 2-я – монотерапию аторвастатином. По показателям липидного обмена, уровню С-реактивного белка группы исходно были сопоставимы. Оценивалась общая площадь поражения сосудистой стенки коронарных артерий и нисходящего отдела грудной аорты с помощью результатов компьютерной томографии. Через 2 года терапии общая площадь поражения ствола левой коронарной артерии, проксимальной части правой коронарной артерии и нисходящего отдела грудной аорты достоверно увеличилась в группе аторвастатина в отличие от группы, принимавшей комбинацию с кандесартаном: $1,3 \pm 2,4 / 0,9 \pm 3,5$ мм ($p=0,095$); $0,6 \pm 2,5 / 1,6 \pm 1,6$ мм ($p=0,005$); $28,6 \pm 25,5 / 3,6 \pm 23,1$ мм ($p=0,004$) соответственно [38].

Как видно из краткого обзора, эффективность кандесартана у больных АГ неоспоримо доказана. Однако в клинической практике врач находится перед трудным выбором конкретного представителя данной группы препаратов. Поэтому так важны результаты сравнительных исследований различных БРА с участием кандесартана. При анализе данных плацебо-контролируемого исследования установлено, что кандесартан в дозе 16 мг более значимо снижает уровень САД через 36 ч после однократного приема по сравнению с лозартаном в дозе 100 мг. Различия в динамике показателя между группами оказались статистически достоверными (рис. 2) [39].

По сравнению с другими представителями БРА кандесартан также показал более выраженное дозозависимое антигипертензивное действие (рис. 3) [40].

Метаанализ 12 рандомизированных исследований с участием 3644 больных показал более высокую антигипертензивную эффективность кандесартана по сравнению с лозартаном, что отразилось в дополнительном снижении САД и ДАД на 2,97 и 1,79 мм рт. ст. соответственно. Доля больных, достигших целевого контроля АД, была больше в группе кандесартана. Кроме этого, в группе кандесартана регистрировалось меньше серьезных побочных эффектов [41]. Согласно данным многоцентрового исследования кандесартан в дозе 8 мг/сут, назначаемый после отмены лозартана, валсартана, телмисартана или олмесартана в средних терапевтических дозах, способствовал дополнительному снижению утреннего АД на $10,1 / 4,4$ мм рт. ст., офисного – на $13,1 / 6,2$ мм рт. ст. При этом на фоне приема кандесартана у 42% больных была достигнута нормализация утреннего АД, у 64,3% – офисного [42].

Интересными представляются итоги обработки данных Шведского национального регистра за период с 1999 по 2007 г. Проанализированы 14 100 пациентов с диагнозом

АГ, которые получали лозартан ($n=6771$) или кандесартан ($n=7329$). Антигипертензивная эффективность препаратов оказалась сопоставимой (рис. 4). Пациенты из группы лозартана не только значительно чаще (31,4% случаев) прекращали лечение по сравнению с пациентами группы кандесартана (27,5%; $p<0,0001$), но и достоверно чаще переводились на прием другого препарата, влияющего на РААС, по сравнению с группой кандесартана (13,9% против 10,8%; $p<0,0001$).

Кандесартан по сравнению с лозартаном способствовал достоверному снижению риска всех ССО, ХСН, нарушений ритма сердца и заболеваний периферических артерий (табл. 3) [43].

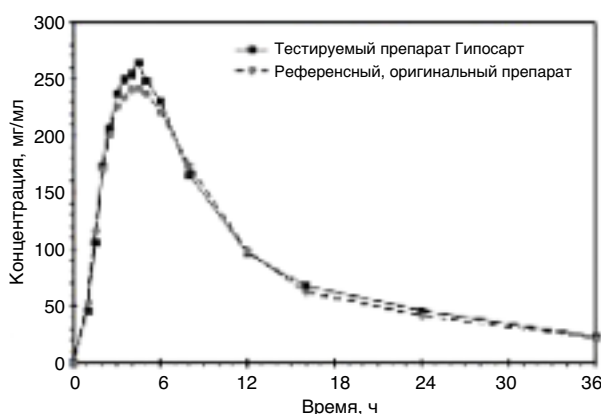
Лечение кандесартаном по сравнению с лозартаном достоверно уменьшало риск развития ССО и смерти от них на 14,4%, и это не зависело от степени снижения АД. Полученные результаты можно объяснить фармакологическими особенностями кандесартана [44].

Таким образом, кандесартан является эффективным антигипертензивным средством с доказанными органопротективными свойствами и положительным влиянием на прогноз у пациентов с АГ. Плавное продолжительное гипотензивное действие препарата, однократный прием, отсутствие синдрома отмены, хорошая переносимость без развития серьезных нежелательных явлений даже при приеме максимальных доз препарата обусловлены уникальными фармакологическими особенностями кандесартана и будут способствовать повышению приверженности пациентов лечению. Кандесартан может быть препаратом 1-й линии не только у больных АГ без сопутствующей патологии, но и у пациентов с предгипертензией, а также при сочетании АГ с метаболическими нарушениями, ХБП, ИБС, ХСН. Высо-

Таблица 3. Результаты исследования RealLife: влияние кандесартана и лозартана на риск ССО у больных АГ

Показатель	Лозартан (n=6771)		Кандесартан (n=7329)		p
	абс.	%	абс.	%	
Первичная комбинированная конечная точка	676	10,0	575	7,8	<0,0001
ХСН	164	2,4	101	1,4	<0,0001
Нарушения ритма сердца	210	3,1	163	2,2	0,003
Заболевания периферических артерий	68	1,0	40	0,5	0,003
ИБС	202	3,0	172	2,3	0,03
ИМ	138	2,0	123	1,7	0,2
МИ	157	2,3	146	2,0	0,3
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	26	0,4	21	0,3	0,4
Процедуры коронарной реваскуляризации	18	0,3	14	0,2	0,4
Сердечно-сосудистая смертность	75	1,1	66	0,9	0,3
Общая смертность	155	2,3	156	2,1	0,7
Новые случаи СД	318	4,7	309	4,2	0,3

Рис. 5. Динамика концентрации препарата Гипосарт в дозе 32 мг и оригинального препарата в дозе 32 мг после однократного приема.



Профиль «концентрация в плазме–время» кандесартана у 18 добровольцев на фоне однократного приема исследуемого препарата и препарата сравнения продемонстрирован в виде графиков для средних значений (линейная шкала).

кая степень селективности в отношении АТ₁-рецепторов, хорошая биодоступность, длительность действия кандесартана определяют как большую клиническую эффективность, так и более значимое влияние на прогноз по сравнению с другими представителями БРА. На сегодняшний день существенное значение при выборе препарата имеет экономический фактор. Поэтому представляется актуальным наличие на фармакологическом рынке доступных и эффективных лекарственных средств. Одним из таких препаратов в нашей стране является кандесартан под названием Гипосарт (производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша), биоэквивалентность которого оригинальному препарату была доказана в исследовании с участием 18 добровольцев (рис. 5).

Литература/Reference

1. Чазова И.Е. По страницам национальных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии: какая стратегия лечения артериальной гипертензии важнее. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. 2015; 1 (24): 32–5. / Chazova I.E. Po stranicam natsional'nykh rekomendatsii po lecheniiu arterial'noi gipertenzii: kakaiia strategii lecheniia arterial'noi gipertenzii vazhnee. Effektivnaia farmakoterapiia. Kardiologiya i angiologiya. 2015; 1 (24): 32–5. [in Russian]
2. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей (по результатам ис-

следования ПИФАГОР IV). Системные гипертензии. 2015; 12 (1): 19–25. / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. et al. Pharmacoeconomics of arterial hypertension in Russia: the analysis of physicians acceptance (according to the results of PIFAGOR IV). Systemic Hypertension. 2015; 12 (1): 19–25. [in Russian]

3. Морозова Т.Е. Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана. Системные гипертензии. 2013; 10 (2): 13–8. / Morozova T.E. Sartans in the treatment of high-risk hypertension: the abilities of candesartan. Systemic Hypertension. 2013; 10 (2): 13–8. [in Russian]
4. Сидоренко Б.А., Посава П.К., Киктев В.Г. и др. Блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов как новая группа антигипертензивных препаратов. Клин. фармакол. 1999; 6: 64–9. / Sidorenko B.A., Posava P.K., Kiktev V.G. i dr. Blokatory AT₁-angiotenzinovykh retseptorov kak novaia gruppa antigipertenzivnykh preparatov. Klin. farmakol. 1999; 6: 64–9. [in Russian]
5. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, 2013. Кардиол. вестн. 2015; 1 (10). / Klinicheskie rekomendatsii "Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii" Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertonii, 2013. Kardiolog. vestn. 2015; 1 (10). [in Russian]
6. Андрущишина Т.Б., Морозова Т.Е. Антагонисты рецепторов ангиотензина II при лечении кардиоваскулярных заболеваний. Consilium Medicum. 2009; 11 (5): 96–101. / Andrushchishina T.B., Morozova T.E. Antagonisty retseptorov angiotenzina II pri lechenii kardiovaskuliarnykh zabolevaniy. Consilium Medicum. 2009; 11 (5): 96–101. [in Russian]
7. Гиляревский С.П., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее. Сердечная недостаточность. 2015; 16 (5): 303–10. / Giliarevskii S.P., Golshmid M.V., Kuz'mina I.M. Dokazatel'naia istoriia kandesartana: proshloe, budushchee i nastoiashchee. Serdechnaia nedostatochnost'. 2015; 16 (5): 303–10. [in Russian]
8. Сиренко Ю.Н., Донченко Н.В. Место кандесартана в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательств. Артериальная гипертензия. 2011; 4 (18): 114–26. / Sirenko Yu.N., Donchenko N.V. Mesto kandesartana v sovremennoi terapii serdechno-sosudistykh zabolevaniy: obzor dokazatel'stv. Arterial'naia gipertenzia. 2011; 4 (18): 114–26. [in Russian]
9. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 54–9. / Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V. Key features of candesartan application in clinical practice. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 54–9. [in Russian]
10. Gleiter CH, Mörike KE. Clinical pharmacokinetics of candesartan. Clin Pharmacokin 2002; 41 (1): 7–17.
11. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM et al. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. N Engl J Med 2006; 354: 1685–97.
12. McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension. Drugs 1998; 56 (5): 847–69.
13. Weisser B, Gerwe M, Braun M, Funken C. Investigations of the antihypertensive long-term action of candesartan cilexetil in different dosages under the influence of therapy-free intervals Arzneimittel-forschung 2005; 55 (9): 505–13.
14. Weir MR, Weber MA, Neutel JM et al. Efficacy of candesartan cilexetil as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: clinical experience trial. ACTION study investigators. Am J Hypertens 2001; 14 (6): 567–72.

15. Minatoguchi S, Aoyama T, Kawai N et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press* 2013; 22 (1): 29–37.
16. Kario K, Hoshida S, Shimizu M et al. Effect of dosing time of angiotensin II receptor blockade titrated by self-measured blood pressure recordings on cardiorenal protection in hypertensives: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) study. *J Hypertens* 2010; 28 (7): 1574–83.
17. Ogihara T, Nakao K, Fukui T et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 2008; 51 (2): 393–8.
18. Ogihara T, Ueshima K, Nakao K et al. Long-term effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular morbidity and mortality in Japanese high-risk hypertensive patients: the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Extension Study (CASE-JEx). *Hypertens Res* 2011; 34 (12): 1295–301.
19. Matsuno Y, Minatoguchi S, Fujiwara H et al. Effects of candesartan versus amlodipine on home-measured blood pressure, QT dispersion and left ventricular hypertrophy in high-risk hypertensive patients. *Blood Press* 2011; 20 (1): 12–9.
20. Clarsson P, Naas A. QT dispersion in essential hypertension. *Quarterly J Med* 1995; 88 (5): 327–32.
21. Tomiyama H, Doba N, Fu Y et al. Left ventricular geometric patterns and QT dispersion in borderline and mild hypertension: their evolution and regression. *Am J Hypert* 1998; 11: 286–92.
22. Kannel WB, Cuppels LA, Ramaswami R et al. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44 (2): 183–90.
23. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Кардиол. вестн. 2014; 20 (1): 57. / Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh arterial'noi gipertoniei s metabolicheskimi narusheniami. Kardiolog. vestn. 2014; 20 (1): 57. [in Russian]
24. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21 (5): 875–86.
25. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA et al. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology* 2008; 70 (19 Pt 2): 1858–66.
26. Cuspidi C, Muesan ML, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293–300.
27. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21 (8): 1563–74.
28. Koyanagi R, Hagiwara N, Yamaguchi J et al. Efficacy of the combination of amlodipine and candesartan in hypertensive patients with coronary artery disease: a subanalysis of the HJ-CREATE study. *J Cardiol* 2013; 62 (4): 217–23.
29. Escobar C, Barrios V, Calderyn A et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptor blocker-based regimen in hypertensive patients with the metabolic syndrome: data from the SARA Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10 (3): 208–14.
30. Bönner G. Multicentre Study Group. Antihypertensive efficacy and tolerability of candesartan-hydrochlorothiazide 32/12.5 mg and 32/25 mg in patients not optimally controlled with candesartan monotherapy. *Blood Press* 2008; 2: 22–30.
31. Bönner G, Landers B, Bramlage P. Candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide combination treatment versus high-dose candesartan cilexetil monotherapy in patients with mild to moderate cardiovascular risk (CHILI Triple T). *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 85–95.
32. Lee HY, Hong BK, Chung WJ et al. Phase IV, 8-week, multicenter, randomized, active treatment-controlled, parallel group, efficacy, and tolerability study of high-dose candesartan cilexetil combined with hydrochlorothiazide in Korean adults with stage II hypertension. *Clin Ther* 2011; 33 (8): 1043–56.
33. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Рабочая группа членов Правления Научного общества нефрологов России. Руководитель группы А.В.Смирнов. СПб.: Левша, 2012; с. 54. / Natsional'nye rekomendatsii. Khronicheskaya bolezn' pochek: osnovnye printsipy skринinga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniiu. Rabochaia gruppa chlenov Pravitel'niia Nauchnogo obshchestva nefrologov Rossii. Ru-kovoditel' gruppy A.V.Smirnov. SPb.: Levsha, 2012. [in Russian]
34. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М.Шиловой, А.В.Смирнова, Н.Л.Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. / Nefrologiia. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. E.M.Shilova, A.V.Smirnova, N.L.Kozlovskoi. M.: GEOTAR-Media; 2016. [in Russian]
35. Sakamoto M, Suzuki H, Hayashi T et al. Effects of candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus on inflammatory parameters and their relationship to pulse pressure. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 118–23.
36. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P et al. SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 893–900.
37. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. For the CALM study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–4.
38. Suzuki T, Nozawa T, Fujii N et al. Combination therapy of candesartan with statin inhibits progression of atherosclerosis more than statin alone in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 352–35.
39. Lacourcière Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. *Candesartan/Losartan study investigators. Am J Hypertens* 1999; 12 (12): 1181–7.
40. Elmfeldt D, Olofsson B, Meredith P. The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT₁-receptor blockers. Differences in potency and efficacy. *Blood Press* 2002; 11: 293–301.
41. Zhenfeng Zheng, Huilan Shi, Junya Jia et al. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011; 12 (3): 365–74.
42. Hasegawa H, Takano H, Kameda Y et al. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan, or losartan to candesartan on morning hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 86–91.
43. Kjeldsen SE, Stalhammar J, Hasvold P et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2010; 24 (4): 263–73.
44. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Амбатьелло Л.Г. Все ли сартаны одинаковы? Фокус на кандесартан. Системные гипертензии. 2010; 7 (2): 39–42. / Chazova I.E., Ratova L.G., Ambatello L.G. Whether all sartan are identical? Focus on candesartan. *Systemic Hypertension*. 2010; 7 (2): 39–42. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Коваленко Елена Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Евдокимов Владимир Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Тяблов Константин Иналович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Лобанова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Кардиопротективные эффекты эплеренона

А.А.Кириченко✉

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

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

Негативная роль гиперальдостеронизма при хронической сердечной недостаточности (ХСН) связана не только с задержкой жидкости и электролитным дисбалансом. Альдостерон способен оказывать прямое воздействие на эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов, кардиомиоциты, индуцируя фиброз и гипертрофию этих тканей, что способствует развитию диастолической дисфункции, возникновению нарушений ритма. Блокада минералокортикоидных рецепторов (МКР) сопровождается уменьшением массы миокарда левого желудочка, улучшением его сократительной функции, приводит к параллельному уменьшению уровня мозгового натрийуретического пептида. Исследования EPHESUS и EMPHASIS-HF доказали, что присоединение антагонистов МКР к стандартной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β-адреноблокаторами дополнительно улучшает клиническое течение и прогноз больных с ХСН. Раннее назначение эплеренона больным с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST позволяет снизить частоту развития ХСН. Согласно современным рекомендациям по лечению ХСН начиная со II функционального класса рекомендуется применение именно тройной нейрогормональной блокады – комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II) с β-адреноблокатором и антагонистом МКР. Такая схема ведения больного с ХСН (включая назначение по показаниям диуретиков и сердечных гликозидов) позволяет улучшить не только качество жизни тяжелых больных, но и прогноз. По терапевтической эффективности спиронолактон и эплеренон считаются эквивалентными. В клинической практике эплеренон предпочтительнее вследствие лучшей его переносимости из-за меньшего количества побочных эффектов.

Ключевые слова: альдостерон, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, эплеренон.

Для цитирования: Кириченко А.А. Кардиопротективные эффекты эплеренона. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 15–20. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.15-20

Review

Cardioprotective effect of eplerenone

А.А.Кириченко✉

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

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

Abstract

The negative impact of hyperaldosteronism in patients with congestive heart failure (CHF) is related not only to fluid retention but also to electrolyte imbalance. Aldosterone that can influence endothelium, vascular smooth muscle cells, and cardiomyocytes directly, induces fibrosis and hypertrophy that in turn promotes the diastolic dysfunction development and rhythm disturbance. Mineralocorticoid receptor (MCR) blockade is followed by left ventricular mass reduction that improves its contractile function and results in brain natriuretic peptide level reduction. EPHEUS and EMPHASIS-HF trials showed that adding MCR antagonists to ACE inhibitors and β-adrenoblockers additionally improves the clinical course and prognosis in patients with CHF. Early administration of eplerenone in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation results in CHF development decrease. According to the latest guidelines on CHF treatment it is recommended to use threefold neurohormonal blockade – combination of renin-angiotensin-aldosterone system blockers (ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers) combined with β-adrenoblockers and MCR antagonists in patients with CHF after class II. This management regimen (including diuretics and cardiac glycoside prescription) improves not only patients' quality of life but also disease prognosis. Spironolactone and eplerenone are considered equally effective. Though in clinical practice eplerenone is an agent of choice because of its better tolerability and fewer side effects.

Key words: aldosterone, mineralocorticoid receptor antagonist, eplerenone.

For citation: Kirichenko A.A. Cardioprotective effect of eplerenone. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 15–20. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.15-20

Эплеренон, обладая высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов (МКР) у человека, препятствует их связыванию с альдостероном. Основное назначение альдостерона:

- 1) регуляция объема внеклеточной жидкости;
- 2) обеспечение гомеостаза калия.

На объем внеклеточной жидкости альдостерон действует опосредованно, через влияние на транспорт натрия в почечных канальцах. Действуя на дистальные канальцы коркового вещества, альдостерон увеличивает экскрецию калия и реабсорбцию натрия. Поскольку ионы натрия под действием минералокортикоидов задерживаются в организме, повышается осмотичность плазмы и соединительной ткани, окружающей нефроны почек. Вода пассивно следует за натрием. В итоге формирование мочи замедляется и объем жидкости в организме возрастает.

Долгое время высокий уровень минералокортикоидного гормона альдостерона связывался только с задержкой жидкости в организме и стимулированием электролитного дисбаланса с накоплением в организме натрия и потерей калия. Поэтому с середины 1960-х годов на протяже-

нии почти полувека в терапии тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН) широко применялся как калийсберегающий диуретик шкунгутинный антагонист альдостерона спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут [1]. Показанием к такому использованию препарата являются наличие декомпенсированной ХСН, гипергидратации и необходимость активной диуретической терапии, которая может провоцировать избыточную потерю калия.

Однако в результате многочисленных исследований за последние 30 лет накопились данные, что негативная роль гиперальдостеронизма при ХСН связана не только с задержкой жидкости и электролитным дисбалансом. Рецепторы альдостерона, или МКР, кроме эпителия почечных канальцев найдены в кишечнике, эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, сердце, легких, нервной системе. Обнаружен локальный синтез альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и миокарда [2]. Альдостерон способен оказывать прямое воздействие на гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты, индуцируя фиброз и гипертрофию этих тканей. В результате прямого действия на сосудистую стенку альдостерон

может вызывать дисфункцию эндотелия и вазоконстрикцию [3]. Характерное для минералокортикоидов гипертензивное действие происходит не только за счет задержки жидкости в организме и увеличения объема циркулирующей крови. Под влиянием минералокортикоидов снижается продукция эндотелием вазодилаторов, активируются Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы гладкомышечных клеток сосудов и обеспечивают повышение поляризации мембраны клетки. В итоге порог возбудимости клетки падает и ее реакция на ничтожно малые сосудосуживающие стимулы резко возрастает, приводя к увеличению сосудистого сопротивления. Эндотелий играет важнейшую роль в регуляции тромбообразования. Альдостерон, нарушая его функциональное состояние, способствует активации тромбоцитов, стимулирует образование ингибитора активатора плазминогена I, снижая фибринолитическую активность крови [4]. Выявление эндотелиальной дисфункции является признанным предиктором последующих сердечно-сосудистых событий.

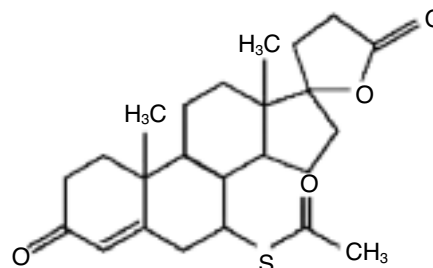
Стимуляция альдостероном гипертрофии и фиброза миокарда не только связана с его влиянием на уровень артериального давления, но и является следствием прямой стимуляции рецепторов кардиомиоцитов [5, 6]. При этом блокада МКР сопровождается уменьшением массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), улучшением его сократительной функции, а также приводит к параллельному уменьшению уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) [7]. Альдостерон активирует фибробласты и стимулирует синтез коллагена I и III типа путем активации местных МКР, что способствует развитию диастолической дисфункции [8, 9].

Отмечено, что интенсивное коллагенообразование в миокарде ассоциируется с неоднородностью желудочковой проводимости, желудочковыми аритмиями и предрасположенностью к внезапной сердечной смерти. Накопление фиброзной ткани во внеклеточном пространстве увеличивает время проведения между кардиомиоцитами и создает благоприятные условия для инициации и поддержания реэнтри [10]. Воспаление и фиброз в периваскулярных областях могут уменьшить приток кислорода и питательных веществ с увеличением патологической реакции ремоделирования [11]. У пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) было показано, что повышение альдостерона сопровождается окислительным взрывом в мышце сердца и выраженной активацией СаМ-киназы, приводящей к перегрузке митохондрий кальцием, нарушению образования энергии, что ведет к гибели клеток и развитию сердечной недостаточности (СН) [12].

Активация альдостероном МКР приводит к развитию интерстициального фиброза предсердий и фибрилляции предсердий (ФП) [13–15]. Патогенная роль альдостерона подтверждается тем, что при лечении спиронолактоном отмечено уменьшение продукции коллагена в сердечной мышце больных с СН [16]. Терапия антагонистами альдостерона приводит к изменению вариабельности сердечного ритма, снижает ее и предупреждает утреннее увеличение числа сердечных сокращений у этой группы больных [17].

С начала 1980-х годов в комплексной терапии ХСН появились и стали широко использоваться **ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)**, способные контролировать ангиотензинзависимый синтез альдостерона [18]. Сочетанное применение ИАПФ с высокими дозами спиронолактона (≥ 75 –100 мг/сут) в значительной мере увеличивало риск ухудшения функции почек и возникновения гиперкалиемии [19]. Поскольку ренин-ангиотензиновая система считается одним из основных регуляторов уровня альдостерона, предполагалось, что терапия ИАПФ устранил гиперальдостеронизм. В результате антагонисты МКР (АМКР) стали постепенно вытес-

Строение спиронолактона



няться из комплекса терапии ХСН. Однако вскоре оказалось, что у 50% больных развивается так называемый феномен «ускользания» блокады синтеза альдостерона уже через полгода от начала терапии [20–24]. При развитии этого феномена наблюдается постепенное увеличение активности альдостерона, что связано как с активацией альтернативных стимулов его синтеза, так и с наличием дополнительных путей, обеспечивающих реактивацию ангиотензина II, а также в связи с активацией альдостероновых рецепторов альтернативными лигандами, в частности кортизолом [25, 26].

Недостаточная способность ИАПФ (даже в максимальных дозах) контролировать активность альдостерона при длительном применении у больных с ХСН явилась основанием для **комбинации ИАПФ с другими нейрогормональными модуляторами**. Совместное применение ИАПФ и β -адреноблокаторов (β -АБ) достаточно эффективно подавляет секрецию ренина в почках и более надежно контролирует активность основных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Однако невозможность эффективной блокады синтеза альдостерона даже посредством комбинации ИАПФ с β -АБ поставила вопрос о целесообразности применения малых доз АМКР в качестве третьего нейрогормонального модулятора в терапии больного с ХСН [27].

Таким образом, признание альдостерона одним из ключевых гормонов сердечно-сосудистой системы наряду с открытием феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона легло в основу возрождения интереса к АМКР со стороны клиницистов и организации ряда масштабных клинических проектов у больных с ХСН и острым ИМ (ОИМ).

В исследовании RALES (Randomized Aldacton Evaluation Study) впервые было показано, что назначение 12,5–50 мг/сут (в среднем 27 мг) **АМКР спиронолактона** больным с ХСН III–IV функционального класса (ФК) в дополнение к оптимальной терапии, включавшей ИАПФ и у 10% пациентов – β -АБ, позволяло достоверно снизить риск смерти на 27%, причем как внезапной, так и связанной с обострением декомпенсации [28].

Продemonстрированы значительные аддитивные эффекты спиронолактона у пациентов, уже получавших ИАПФ, и β -АБ, такие как способность АМКР уменьшать выраженность фиброза миокарда [16], препятствовать ремоделированию сердца и увеличивать фракцию выброса (ФВ) ЛЖ [29]. Ретроспективный анализ результатов исследования RALES показал, что спиронолактон был одинаково эффективным у больных, которые получали более низкие и более высокие дозы ИАПФ.

В то же время обращается внимание на то, что действие спиронолактона не было связано со снижением системного артериального давления, поскольку не отмечалось его динамики, а также не было связи с увеличением диуреза.

Итоги RALES были первым обоснованием целесообразности сочетания трех нейрогормональных модуляторов (ИАПФ+ β -АБ+АМКР) для лечения больных с тяжелой

ХСН III–IV ФК, что нашло отражение в Рекомендациях Общества специалистов по сердечной недостаточности по лечению ХСН уже в первой редакции 2003 г.

Спиронолактон (Spironolactone, Verospirone, Aldactone) относится к производным прогестерона (см. рисунок). Препарат был создан на основании данных о том, что прогестерон способен подавить фармакологические эффекты альдостерона. Действие спиронолактона связывают с его способностью оккупировать как МКР, так и андрогеновые рецепторы, препятствуя их активации эндогенными минералокортикоидами и андрогенами. Это обуславливает наличие у него выраженных нежелательных эффектов, таких как гинекомастия и боль в грудных железах. Данные симптомы на фоне приема спиронолактона напрямую зависят от дозы, и при применении высоких доз (≥ 150 мг/сут) их частота может достигать 50% [30]. В исследовании RALES эти симптомы отмечены у 10% пациентов.

Большим шагом вперед явилось появление в клинической практике **селективного АМКР эплеренона**, практически полностью лишённого нежелательных эффектов, обусловленных взаимодействием с андрогенными и прогестероновыми рецепторами (гинекомастия, масталгия, импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла). Аффинность к этим рецепторам у эплеренона 100-кратно ниже, чем у спиронолактона.

Эплеренон хорошо абсорбируется после приема внутрь. Прием пищи не изменяет его абсорбцию. Связь эплеренона с белками плазмы крови составляет около 50%. Биодоступность препарата – 67%. Эплеренон преимущественно биотрансформируется при участии цитохрома P450 (CYP3A4) до неактивных метаболитов. Средние значения пиковых концентраций эплеренона в плазме крови достигаются примерно через 1,5 ч после перорального приема. Период полувыведения препарата составляет 4–6 ч. Элиминация эплеренона осуществляется с мочой (67%) и фекалиями (32%). Только 6,8% препарата выводится в неизменном виде.

У эплеренона сродство к МКР в 20 раз меньше, чем у спиронолактона, но блокирующий эффект в отношении МКР сопоставим со спиронолактоном. Объяснение этого факта, вероятно, связано с тем, что эплеренон значительно меньше связывается с белками крови, чем спиронолактон, связывает МКР более длительно и сильнее, чем их естественный агонист альдостерон. При этом наблюдается увеличение плазменной концентрации альдостерона, особенно в начале применения препарата, а впоследствии синтез альдостерона подавляется по механизму отрицательной обратной связи. Эплеренон обладает высокой степенью селективности в отношении МКР. Этим объясняются лучшая по сравнению со спиронолактоном переносимость и меньшая частота развития побочных эффектов. Метаболизм эплеренона изменяется у пациентов старших возрастных групп при нарушениях функции почек и печени, а также при ХСН. При этих состояниях увеличивается концентрация эплеренона, что требует более частого контроля эффектов препарата, включая гиперкалиемию.

Первое крупное исследование эффективности эплеренона у пациентов с ХСН, развившейся после ИМ, – EPHESUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [31]. В исследование включили 6632 пациентов, которые поровну были рандомизированы в группы эплеренона и плацебо. Основными критериями включения служили ИМ в анамнезе, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, появление симптомов ХСН в течение 3–14 дней после ОИМ. Все пациенты получали адекватную терапию, а также при наличии показаний им проводилась коронарная реваскуляризация.

Исследование было прекращено после регистрации 1012 смертельных исходов. За период наблюдения 16 мес про-

демонстрировано, что применение эплеренона в дозах 25–50 мг/сут у больных, перенесших ОИМ и имеющих дисфункцию ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 40\%$) и в 90% симптомы ХСН, позволяет снизить риск общей смертности на 15% и внезапной смерти – на 21%. Причем уже на 30-й день после рандомизации в группе эплеренона смертность от всех причин была ниже на 31% ($p=0,004$), а сердечно-сосудистая смертность – на 32% ($p=0,003$) [32]. Наибольший эффект терапии отмечался в группе лечения пациентов с ФВ ЛЖ $< 30\%$ и симптомами ХСН [33].

При этом отмечена высокая безопасность лечения. Частота серьезной гиперкалиемии (> 6 ммоль/л) составила всего 1,6%. Терапия эплереноном ассоциировалась с уменьшением частоты гипокалиемии на 4,7% [31].

Высокое содержание альдостерона в моче и плазме у больных с ОИМ выявляется уже в первые часы, достигая максимума к 3-му дню, и сохраняется на высоком уровне более чем у 1/2 пациентов при выписке из стационара [34]. «Быстрые эффекты» альдостерона очень важны для постинфарктного ремоделирования сердца. Высокие уровни альдостерона могут рассматриваться как предикторы выживаемости пациентов после ОИМ. Так, у больных с высоким (≥ 141 пг/мл) уровнем альдостерона в крови риск смерти после ИМ в 2 раза выше, чем у пациентов с низким ($< 83,2$ пг/мл) его содержанием [35].

Из потенциальных механизмов, объясняющих эффективность АМКР в снижении внезапной сердечной смерти, следует выделить меньшую распространенность желудочковых аритмий вследствие:

- 1) предотвращения гипокалиемии;
- 2) уменьшения симпатической активации (АМКР улучшают вариабельность сердечного ритма, функцию барорецепторов и дисперсию QT);
- 3) предотвращения активации альдостероном СаМ-киназы II, интенсифицирующей ток кальция в митохондриях, нарушающего их функцию, что повышает вероятность гибели клеток, развития СН и разрыва миокарда.

Анализ эффективности эплеренона с учетом сроков назначения препарата больному: менее 7 дней (раннее назначение) или более 7 дней (позднее назначение) [36] – показал, что достоверное снижение риска смерти от всех причин (на 31%), смерти от сердечно-сосудистых заболеваний/госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (на 24%) и внезапной сердечной смерти (на 34%) происходило только при назначении эплеренона в ранние сроки (от 3 до 7 дней) после развития ИМ.

Эплеренон оказывал положительное действие на прогноз у пациентов с СН после ИМ вне зависимости от выполнения чрескожного коронарного вмешательства и наличия или отсутствия элевации сегмента ST [37, 38].

В исследовании REMINDER (Randomized Double-Blind Reminder Study) [39] были включены 1012 больных с ОИМ с подъемом сегмента ST, без СН в анамнезе или признаков текущей СН. Лечение начиналось в течение первых 12–24 ч после появления симптомов болезни. Пациенты получали эплеренон 25–50 мг/сут или плацебо на фоне стандартной терапии. К концу исследования 88,6% пациентов в группе эплеренона получали 50 мг.

Комбинированная первичная конечная точка включала: сердечно-сосудистую смертность, увеличение длительности данной или повторную госпитализацию в связи с развитием СН, устойчивую желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков, а также снижение ФВ ЛЖ $< 40\%$ или повышение уровня натрийуретических пептидов через 1 мес после рандомизации. BNP обладает высокой отрицательной прогностической ценностью ($> 90\%$) в диагностике СН, поэтому этот показатель использовался как суррогатный маркер дисфункции ЛЖ.

В результате через 10,5 мес наблюдения первичная конечная точка снизилась с 29,4% (149 случаев) в группе пла-

цебо до 18,2% (92 случая) в группе эплеренона ($p<0,0001$) со значительным 42% снижением относительного риска. Натрийуретические пептиды (BNP и N-терминальный фрагмент BNP) оказались повышенными через 1 мес у 25,9% в группе контроля и у 16% пациентов, получавших эплеренон ($p<0,0002$).

Таким образом, благоприятное изменение профиля натрийуретических пептидов свидетельствует о том, что раннее назначение эплеренона способно предотвращать появление признаков СН у пациентов после ОИМ. В исследовании REMINDER также был выявлен отличный профиль безопасности эплеренона. Не было разницы по уровню гиперкалиемии ни в группе эплеренона, ни в группе плацебо, а в группе контроля (плацебо) было больше гипокалиемии ($p=0,0002$).

Таким образом, больным после ИМ показано раннее назначение не только ИАПФ и β -АБ, но и АМКР, поскольку устранение негативных эффектов альдостерона в сердце сопровождается блокадой процессов постинфарктного ремоделирования, снижением уровня натрийуретических пептидов – маркеров неблагоприятного прогноза при СН.

Целью исследования EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) было оценить оправданность применения АМКР у пациентов с умеренными симптомами ХСН [40]. В исследование включены 2737 пациентов с ХСН II класса по NYHA (New York Heart Association) и ФВ ЛЖ $<35\%$, которые были поровну рандомизированы в группы эплеренона 25 мг и плацебо – прием 1 раз в сутки. Все пациенты получали терапию β -АБ, ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II в максимально переносимых дозировках. Средний период наблюдения составил 21 мес. Выявлено, что частота достижения комбинированной первичной конечной точки (смертность от сердечно-сосудистых причин или госпитализация из-за ХСН) была достоверно ниже в группе эплеренона, чем плацебо, – 18,3 и 25,9% соответственно ($p<0,001$). Сердечно-сосудистая смертность в группе эплеренона и группе сравнения составила 10,8 и 13,5% соответственно ($p=0,01$). Таким образом, прием эплеренона у пациентов с умеренной ХСН также приводит к улучшению прогноза. Важной находкой этого исследования явился тот факт, что в средней дозе 39,1 мг/сут эплеренон не вызывал достоверного прироста гиперкалиемии, в том числе и опасной (>6 ммоль/л), и нарушения функции почек.

Применение эплеренона улучшает функциональное состояние желудочков сердца у больных с ХСН [41, 42]. Подобные эффекты позволяют проявляться антиаритмическим свойствам АМКР. У больных с ХСН II ФК эплеренон на 42% снижает риск развития новой фибрилляции предсердий [43]. Кроме того, метаанализ исследований с применением АМКР подтвердил их способность достоверно снижать риск внезапной смерти у больных с ХСН [44].

В последнее 10-летие большую значимость стали придавать проблеме диастолической СН или ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

В исследовании Aldo-DHF (Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure) оценивалась способность спиронолактона повышать толерантность к физической нагрузке, уменьшать выраженность симптоматики и улучшать качество жизни у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $>50\%$ [45]. В этой работе не удалось получить доказательств достоверного изменения данных показателей на фоне назначения АМКР, однако отмечено, что по данным эхокардиографии диастолическая функция в группе блокатора МКР значимо улучшалась.

В 2013 г. завершилось крупное исследование – TOPCAT (Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone antagonist), в которое были включены более 3 тыс. пациентов из США, России и Южной Америки, рандомизированные поровну в группы АМКР и плацебо [46].

Частота достижения комбинированной первичной конечной точки, включавшей в себя сердечно-сосудистую смерть, госпитализации вследствие ХСН и жизнеугрожающие нарушения ритма, в группе исследуемого препарата не отличалась от таковой в группе плацебо. Однако частота госпитализаций на фоне приема АМКР достоверно снижалась ($p=0,04$), что может косвенно свидетельствовать об уменьшении выраженности симптоматики ХСН.

Заключение

Альдостерон является одним из ключевых гормонов сердечно-сосудистой системы, играющей важнейшую роль в патогенезе СН. Исследования EPHEUS и EMPHASIS-HF доказали, что присоединение АМКР к стандартной терапии ИАПФ и β -АБ дополнительно улучшает клиническое течение и прогноз больных с ХСН. Раннее назначение эплеренона больным с ИМ с подъемом сегмента ST позволяет снизить частоту развития ХСН.

Согласно современным рекомендациям по лечению ХСН начиная со II ФК рекомендуется применение именно тройной нейрогормональной блокады – комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II) с β -АБ и АМКР. Такая схема ведения больного с ХСН (включая назначение по показаниям диуретиков и сердечных гликозидов) позволяет улучшить не только качество жизни тяжелых больных, но и прогноз. По терапевтической эффективности спиронолактон и эплеренон считаются эквивалентными. В клинической практике эплеренон предпочтительнее вследствие лучшей его переносимости из-за меньшего количества побочных эффектов. Однако широкое применение его тормозится достаточно высокой ценой. Доступность препарата повышает появление аналогов, цена которых ниже (например, препарат Эспиро).

Литература/References

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика, 2000. / Belenkov Ju.N., Mareev V.Iu. Printsipy ratsional'nogo lecheniia serdechnoi nedostatochnosti. M.: Media Medika, 2000. [in Russian]
2. Duprez D, De Buyzere M, Rietzchel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 327–34.
3. Williams GH. Cardiovascular benefits of aldosterone receptor antagonists: what about potassium? *Hypertension* 2005; 46: 265–6.
4. Epstein M. Aldosterone and the hypertensive kidney: its emerging role as a mediator of progressive renal dysfunction: a paradigm shift. *J Hypertens* 2001; 19: 829–42.
5. Sato A, Funder JW. High glucose stimulates aldosterone-induced hypertrophy via type I mineralocorticoid receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *Endocrinol* 1996; 137: 4145–53.
6. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–65.
7. Tsutamoto T, Wadwa A, Maeda K et al. Effect of spironolactone on Plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1228–33.
8. Mano A, Tatsumi T, Shiraishi J et al. Aldosterone directly induces myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathways. *Circulation* 2004; 110: 317–23.
9. Yu Q. Osteopontin mediates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297 (1): 76–85.
10. Tanaka K, Zlochivier S, Vikstrom K et al. Spatial distribution of fibrosis governs fibrillation wave dynamics in the posterior left atrium during heart failure. *Circ Res* 2007; 101: 839–47.
11. Zeisberg E, Kalluri R. Origins of cardiac fibroblasts. *Circ Res* 2010; 107 (11): 1304–12.
12. B Julie He, Mei-ling A Joiner, Madhu V Singh et al. Oxidation of CaMKII determines the cardiotoxic effects of aldosterone. *Nat Med* 2011; 17 (12): 1610–8.
13. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25 (5): 563–75.
14. De Jong S, van Veen TA, van Rijen HV, de Bakker JM. Fibrosis and cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57 (6): 630–8.
15. Dąbrowski R, Szwed H. Antiarrhythmic potential of aldosterone antagonists in atrial fibrillation. *Cardiol J* 2012; 19 (3): 223–9.

16. Zannad F, Alla F, Dousset B et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldosterone evaluation study (RALES). *Circulation* 2000; 102: 2700–6.
17. McFadden R, Barr C, Struthers A. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients *Cardiovasc Res* 1997; 35: 30–4.
18. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L; The CONSENSUS Trial Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730–6.
19. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–35.
20. Staessen J, Lijnen P, Fagard P et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981; 91: 457–65.
21. Borghi C, Boschi S, Ambrosioni E et al. Evidence of a partial escape of renin-angiotensin-aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 40–5.
22. Lee AFC, MacFadyen RJ, Struthers AD. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 401–6.
23. Мареев В.Ю., Скворцов А.А., Челмакина С.М. и др. Способны ли ингибиторы АПФ эффективно контролировать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при длительном лечении хронической сердечной недостаточности? *Кардиология*. 1999; 2: 27–34. / Mareev V.Iu., Skvortsov A.A., Chelmakina S.M. i dr. Sposobny li inhibitory APF effektivno kontrolirovat' aktivnost' renin-angiotenzin-aldosteronovoi sistemy pri dlitel'nom lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti? *Kardiologiya*. 1999; 2: 27–34. [in Russian]
24. MacFadyen RJ, Lee AF, Morton JJ et al. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart* 1999; 82: 57–61.
25. Urata H, Healy BH, Stewart R et al. Angiotensin II forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res* 1990; 66: 883–90.
26. Müller J. Regulation of aldosterone biosynthesis: physiological and clinical aspects. *Monographs on Endocrinology*. 2nd ed. New York, Springer-Verlag. 1988; p. 29.
27. Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Насонова С.Н. и др. Необходима ли тройная комбинация различных групп нейрогормональных модуляторов для лечения больных со стабильной умеренной хронической сердечной недостаточностью? (По результатам исследования САДКО-ХСН). *Терапевт. арх.* 2006; 78 (9): 61–71. / Skvortsov A.A., Mareev V.Iu., Nasonova S.N. i dr. Neobkhodima li troinaia kombinatsiia razlichnykh grupp neirogormonal'nykh modulatorov dlia lecheniia bol'nykh so stabil'noi umerennoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu? (Po rezul'tatam issledovaniia SADKO-KhSN). *Terapevt. arkh.* 2006; 78 (9): 61–71. [in Russian]
28. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med* 1999; 341 (10): 709–17.
29. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (5): 392–406.
30. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 820–5.
31. Pitt B, Remme W, Zannad F et al.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
32. Pitt B, White H, Nicolau J et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (3): 425–31.
33. Pitt B, Gheorghiade M, Zannad F et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHEUS patients with baseline left ventricular ejection fraction <or=30%. *Eur J Heart Fail* 2006; 8 (3): 295–301.
34. Сытник Н.В., Кокорин В.А., Люсов В.А. и др. Активность РААС и САС у больных в отдаленные сроки после первичного инфаркта миокарда. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 4: 17–22. / Sytnik N.V., Kokorin V.A., Liusov V.A. i dr. Aktivnost' RAAS i SAS u bol'nykh v otдалennye sroki posle pervichnogo infarkta miokarda. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2009; 4: 17–22. [in Russian]
35. Palmer BR, Pilbrow AP, Frampton CM et al. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29: 2489–96.
36. Adamopoulos Ch, Ahmed A, Fay R et al.; the EPHEUS Investigators. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHEUS trial. *Eur J Heart Failure* 2009; 11: 1099–105.
37. Iqbal J, Fay R, Adlam D et al. Effect of eplerenone in percutaneous coronary intervention-treated post-myocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a subanalysis of the EPHEUS trial. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 685–91.

38. Carillo S, Zhang Y, Fay R et al. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction – differential outcomes but similar eplerenone efficacy by ST-segment or non-ST-segment elevation: a post hoc substudy of the EPHEsus trial. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107: 149–57.
39. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J* 2014; 35 (34): 2295–302.
40. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
41. Phelan D, Thavendiranathan P, Collier P, Marwick TH. Aldosterone antagonists improve ejection fraction and functional capacity independently of functional class: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2012; 98 (23): 1693–700.
42. Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B et al. Randomized, doubleblind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail* 2010; 3 (3): 347–53.
43. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (18): 1598–603.
44. Bapoe SR, Bahia A, Hokanson JE et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the risk of sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Heart Fail* 2013; 6 (2): 166–73.
45. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG et al.; Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 781–91.
46. Pfeffer MA, McKinlay S, Pitt B et al.; TOPCAT Investigators. Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone antagonist (TOPCAT). abstracts of the American Heart Association Scientific Sessions 2013; November 16–20, 2013.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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

Применение каптоприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

С.А.Терпигорев¹, А.М.Никишенков¹, Т.Г.Кабанова¹, В.С.Задонченко², А.А.Ялымов^{✉2}, Г.Г.Шехян², А.М.Шчикота², Н.А.Иванова², К.М.Богатырова²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского». 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉ayalymov@gmail.com

В статье представлено описание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – каптоприла. Даны характеристика фармакокинетики каптоприла и механизмы его органопротективных эффектов. Представлены результаты многоцентровых рандомизированных исследований каптоприла у больных артериальной гипертензией, нефропатией на фоне сахарного диабета, с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью. На основании клинических исследований доказана высокая эффективность каптоприла в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, липофильные ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сульфгидрильная группа, каптоприл, артериальная гипертензия, гипертонический криз, нефропатия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ремоделирование миокарда.

Для цитирования: Терпигорев С.А., Никишенков А.М., Кabanova Т.Г. и др. Применение каптоприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 21–26. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.21-26

Review

Captopril in cardiovascular disease management

S.A.Terpigorev¹, A.M.Nikishenkov¹, T.G.Kabanova¹, V.S.Zadionchenko², A.A.Yalymov^{✉2}, G.G.Shekhyan², A.M.Shchikota², N.A.Ivanova², K.M.Bogatyrova²

¹M.F.Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2;

²A.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

✉ayalymov@gmail.com

Abstract

The article presents the description of angiotensin-converting enzyme inhibitor – captopril. Captopril pharmacokinetics and mechanisms of its organic protective effects are discussed. The authors present the results of multicentral randomized studies of captopril use in patients with arterial hypertension, diabetic nephropathy, myocardial infarction and heart failure. The results of clinical studies confirm the high effectiveness of captopril use in cardiovascular disease management.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitor, lipophile angiotensin-converting enzyme inhibitor, sulfhydryl group, captopril, arterial hypertension, hypertensive crisis, nephropathy, heart failure, myocardial infarction, cardiac remodeling.

For citation: Terpigorev S.A., Nikishenkov A.M., Kabanova T.G. et al. Captopril in cardiovascular disease management. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 21–26. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.21-26

Каптоприл – первый представитель одного из основных классов антигипертензивных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Он относится к средствам, эффективность и профиль безопасности которых доказаны в многочисленных контролируемых исследованиях [1–8]. Установлено, что каптоприл не только снижает артериальное давление (АД), но и предупреждает миокардиальное и сосудистое ремоделирование у больных артериальной гипертензией (АГ), с инфарктом миокарда (ИМ), сердечной недостаточностью (СН), уменьшая внутригломерулярную гипертензию, осуществляет нефропротективное действие.

Более 40 лет назад под руководством D.Cushman и M.Ondetti был синтезирован каптоприл – первый ИАПФ, пригодный для приема внутрь. Вскоре, в середине 1970-х годов, были синтезированы лизиноприл и эналаприл, в 1980-е годы появилось несколько десятков химических соединений, способных ингибировать превращение ангиотензина (АТ) I в биологически активный АТ II. Большая часть ИАПФ в отличие от каптоприла не содержит сульфгидрильной группы, а связываются с активным центром АТ I-превращающего фермента своей карбоксильной группой. Кроме того, карбоксиалкильные ИАПФ оказывают более продол-

жительное действие. Несмотря на появление новых ИАПФ, обладающих более длительным действием и большим сродством к АПФ, а также иными путями элиминации, первый ИАПФ каптоприл продолжает широко использоваться при лечении разнообразных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Фармакокинетика каптоприла

Каптоприл относится к ИАПФ I класса, он оказывает действие без предварительной биотрансформации в печени (табл. 1). Антигипертензивный эффект каптоприла проявляется в течение 15–30 мин после приема препарата внутрь, достигает максимума через 1–2 ч и продолжается до 6–10 ч. При приеме каптоприла под язык его антигипертензивное действие наступает быстрее – в течение 5–15 мин. Благодаря быстрому наступлению антигипертензивного эффекта каптоприл может использоваться при лечении гипертонических кризов.

Биодоступность каптоприла после приема внутрь составляет 60–70%, совместный прием с пищей уменьшает всасывание каптоприла примерно на 35%. После приема внутрь плазменные концентрации каптоприла достигают максимума в течение 0,7–1,4 ч. В крови каптоприл цирку-

Таблица 1. Фармакокинетическая классификация ИАПФ

Класс	Липофильные	Гидрофильные
I	Липофильные лекарства	–
	Каптоприл, алацеприл, алтиоприл, фентиоприл	
II	Липофильные пролекарства	Гидрофильные лекарства лизиноприл, либензаприл, церонаприл
	Подкласс IIA – препараты с преимущественно почечной элиминацией (более 60%): беназеприл, делаприл, зофеноприл, квинаприл, периндоприл, цилазаприл, эналаприл	
	Подкласс IIB – препараты с двумя основными путями элиминации: мозексиприл, рамиприл, спираприл, фозиноприл	
	Подкласс IIC – препараты с преимущественно печеночной элиминацией (более 60%): темокаприл, трандолаприл	

Таблица 2. Механизмы органопротективных эффектов каптоприла в сравнении с эналаприлом и лизиноприлом

Эффект	Каптоприл	Эналаприл	Лизиноприл
↑ Эндотелийзависимая вазодилатация	++	+	+
↑ Коронарный кровоток	++	+	+
↑ Периферическая вазодилатация	++	+	+
↓ АД	+	+	+
↑ Эффект нитратов на коронарный кровоток	++	+	+
↓ Реперфузионное повреждение миокарда	++	+	+
↑ Связывание с сердечным АПФ	++	+	+
↑ Парасимпатический эффект	+	+	+
↑ Уровень кининов	+	+	+
↑ Антиоксидантная активность	++	+	+
↓ АТ II	+	+	+
↑ Связывание инсулина с мембранными рецепторами	++	0	0

лирует в основном в несвязанном состоянии; с плазменными белками связано примерно 30% препарата.

Каптоприл частично метаболизируется в печени и кровяном русле с образованием дисульфидных и других метаболитов. Каптоприл и его метаболиты довольно быстро выводятся из организма: более 50% принятой внутрь дозы экскретируется с мочой за 4 ч. Основной путь элиминации каптоприла – почечная экскреция, причем препарат выводится почками не только путем клубочковой фильтрации, но и путем активной секреции канальцами. Средние значения почечного клиренса каптоприла составляют от 313 до 371 мл/мин, что значительно выше, чем скорость клубочковой фильтрации. Небольшая часть (16%) каптоприла выводится с калом.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) каптоприла в плазме крови составляет 2–3 ч, причем $T_{1/2}$ свободного каптоприла значительно короче, чем $T_{1/2}$ всего каптоприла (т.е. свободного и связанного с белками) и составляет 1,0–1,5 ч. Фармакокинетические параметры каптоприла у молодых и пожилых людей не различаются, поэтому возраст больного сам по себе не может служить основанием для уменьшения дозы каптоприла. При почечной недостаточности элиминация каптоприла замедляется. У больных с хронической почечной недостаточностью необходимо уменьшать дозы каптоприла или кратность приема в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина.

Каптоприл отличается от большинства ИАПФ наличием сульфгидрильной группы. Благодаря наличию этой группы каптоприл способен связывать свободные радикалы (антиоксидантное действие), увеличивать коронарный кровоток (коронарорасширяющее действие), предотвращать развитие толерантности к нитратам, оказывать ренопротективный эффект и повышать чувствительность тканей к действию инсулина (табл. 2).

Особенность каптоприла – его сравнительно непродолжительное действие, из-за которого препарат приходится назначать 2–3 раза в сутки, в то время как многие другие ИАПФ обычно эффективны в течение 24 ч. Выраженность его антигипертензивного действия зависит от дозы. Тем не менее в ряде клинических ситуаций непродолжительное действие каптоприла является его преимуществом перед длительно действующими ИАПФ. Каптоприл назначают внутрь либо под язык для лечения гипертонических кризов. Каптоприл применяется с диагностической целью при подозрении на реноваскулярную гипертензию (в сочетании с радиоизотопной ренографией или скintiграфией почек, а также с определением плазменной активности ренина).

Благодаря своему непродолжительному действию каптоприл обладает более высоким профилем безопасности, чем длительно действующие ИАПФ, у больных с нестабильной гемодинамикой, например, в остром периоде ИМ. По той же причине каптоприл более предпочтителен, чем другие ИАПФ, при лечении хронической СН у больных с нормальным или пониженным АД, по крайней мере, в начале терапии ИАПФ.

Применение каптоприла в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Эффективность применения каптоприла при лечении артериальной гипертензии

Длительное лечение АГ – основное показание для назначения ИАПФ вообще и каптоприла в частности. Антигипертензивная эффективность каптоприла в качестве монотерапии у больных АГ белой расы достаточно высокая, причем она не зависит от возраста больных. В контролируемых исследованиях показано, что монотерапия каптоприлом позволяет получить хороший клинический эффект у примерно 50% пациентов с мягкой и умеренной

Таблица 3. Частота основных сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ (исследование CAPPP)

Осложнение	ОР (95% ДИ)*
Любая первичная точка	1,05 (0,90–1,22)
Фатальное сердечно-сосудистое событие	0,77 (0,57–1,04)
Инсульт, фатальные и нефатальные случаи	1,25 (1,01–1,55)
ИМ, фатальные и нефатальные случаи	0,96 (0,77–1,19)
Все фатальные события	0,93 (0,76–1,14)
Все сердечные события (включая СН и фибрилляцию предсердий)	0,94 (0,83–1,06)
СД	0,86 (0,74–0,99)

*С поправкой на возраст, пол, СД, уровень систолического АД и предшествующую терапию. ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Изменения ОР основных сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ с сопутствующим СД 2-го типа (исследование CAPPP)

Осложнение	Изменение ОР
Любая первичная точка	↓↓ 41%
Фатальное сердечно-сосудистое событие	↓ 52%
Инсульт, фатальные и нефатальные случаи	↑ 2%
ИМ, фатальные и нефатальные случаи	↓↓ 66%
Все фатальные события	↓↓ 46%
Все сердечные события	↓↓ 33%

Примечание: ↓↓ – достоверное снижение риска, ↓ – недостоверное снижение риска, ↑ – недостоверное повышение риска.

формами АГ, в комбинации с небольшими дозами диуретиков – у 70–80% больных [4].

В исследовании VACS (Veterans Administration Cooperative Study) показано, что у мужчин с АГ каптоприл в качестве монотерапии сравним по антигипертензивной эффективности с тиазидными диуретиками, β-адреноблокаторами (β-АБ) и антагонистами кальция. В то же время каптоприл вызывал более выраженное уменьшение массы миокарда гипертрофированного левого желудочка (ЛЖ), чем другие антигипертензивные препараты. По данным повторных эхокардиографических исследований достоверное уменьшение массы миокарда ЛЖ наблюдалось лишь в группе больных, леченных каптоприлом – в среднем на 14,9 г ($p=0,05$). Несколько меньшим, но недостоверным оказалось уменьшение массы миокарда ЛЖ при лечении гидрохлортиазидом – в среднем на 14,0 г ($p=0,08$). Масса миокарда ЛЖ при лечении атенололом уменьшилась в среднем на 4,1 г и не изменилась или увеличилась при лечении дилтиаземом, клонидином и празозином. Таким образом, каптоприл более предпочтителен при длительной терапии АГ для больных с гипертрофией ЛЖ, чем антигипертензивные препараты других классов.

В исследовании CAPPP (CAPtopril Prevention Project) [4] были включены 10 985 больных 25–66 лет с уровнем систолического АД не менее 100 мм рт. ст. Больные были рандомизированно распределены в группы приема каптоприла или стандартной терапии (β-АБ и/или тиазидные диуретики). Продолжительность наблюдения достигала 6,1 года. Начальная доза каптоприла была 50 мг/сут, при необходимости она могла быть увеличена до 100 мг/сут, в дальнейшем к терапии можно было добавлять диуретик. В группе стандартного лечения использовали оптимальные дозы β-АБ и диуретиков; допускалось их сочетанное применение.

В группе приема каптоприла исходный уровень АД был статистически значимо выше, чем в группе стандартной терапии, как у больных, которые раньше не применяли гипотензивную терапию (166,6/103,6 и 163,3/101,2 мм рт. ст.; $p<0,0001$ в обоих случаях), так и у больных, у которых такая терапия применялась (157,4/96,2 и 156,2/95,4 мм рт. ст.; $p=0,025$ для систолического АД и $p=0,001$ для диастолического АД). Кроме того, уровень АД в ходе выполнения ис-

следования в среднем был на 2 мм рт. ст. выше в группе каптоприла по сравнению с группой стандартной терапии. Несмотря на такое различие между группами в уровнях как исходного, так и достигнутого за счет терапии АД, группы каптоприла и стандартной терапии статистически значимо не различались по основному комбинированному показателю частоты развития смертельного и несмертельного ИМ, инсульта, а также смертности от других осложнений ССЗ (относительный риск – ОР 1,05; $p=0,52$). Несмотря на указанные различия в уровне АД применение каптоприла по сравнению со стандартной терапией сопровождалось тенденцией к снижению смертности от осложнений ССЗ (ОР 0,77; $p=0,092$), хотя риск развития смертельного и несмертельного инсульта был выше при использовании каптоприла (ОР 1,25; $p=0,044$). Эффекты были достигнуты при начальном назначении каптоприла 1 раз в сутки у 48% больных. В ходе выполнения исследования прием каптоприла чередовали – 1 или 2 раза в сутки (табл. 3).

В подгруппе больных сахарным диабетом (СД) исследования CAPPP (572 пациента – 4,9%) были получены сенсационные данные, а именно в группе каптоприла по сравнению с группой стандартной терапии отмечалось статистически значимое снижение на 41% риска развития таких неблагоприятных клинических исходов, включенных в основную комбинированный показатель, как смертельный и несмертельный ИМ и инсульт, а также смерть от других осложнений ССЗ (ОР 0,59; $p=0,018$). Причем риск развития ИМ в группе каптоприла статистически значимо снижался на 64% (ОР 0,34; $p=0,002$). Кроме того, прием каптоприла приводил и к статистически значимому снижению общей смертности (ОР 0,54; $p=0,034$). Следует отметить, что такое явное преимущество применения каптоприла по сравнению с β-АБ и/или тиазидными диуретиками выявлялось, несмотря на более выраженный гипотензивный эффект стандартной терапии. Несмотря на практически одинаковый исходный уровень АД в группе каптоприла и стандартной терапии (163,6/97,1 и 163,3/97,3 мм рт. ст. соответственно) в целом в ходе проведения исследования уровень АД в группе каптоприла был выше, чем в группе стандартной терапии (155,5/89,0 и 153,5/88,0 мм рт. ст.; $p=0,091$ и $p=0,04$ соответственно для сравнений между группами в уровне систолического и диастолического АД). Несмотря

Таблица 5. Частота исходов и ОР у больных, перенесших острый ИМ на фоне терапии лозартаном или каптоприлом (исследование OPTIMAAL)

Исходы	Лозартан (n=2744)		Каптоприл (n=2733)		ОР	p
	абс.	%	абс.	%		
Смерть от любых причин	499	18,2	447	16,4	1,13 (0,99–1,28)	0,069
Внезапная сердечная смерть или успешная реанимация в связи с остановкой сердца	239	8,7	203	7,4	1,19 (0,99–1,43)	0,072
Повторный ИМ (фатальный или нефатальный)	384	14,0	379	13,9	1,03 (0,89–1,18)	0,722
Мозговой инсульт (фатальный или нефатальный)	140	5,1	132	4,8	1,07 (0,84–1,36)	0,587
Смерть от сердечно-сосудистых причин	420	15,3	363	13,3	1,17 (1,01–1,34)	0,032
Первая госпитализация	1806	65,8	1774	64,9	1,03 (0,97–1,10)	0,362
Первая госпитализация в связи с СН	306	11,2	265	9,7	1,16 (0,98–1,37)	0,072
Госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми причинами	1480	53,9	1421	52,0	1,06 (0,99–1,14)	0,108
Госпитализация в связи с несердечно-сосудистыми причинами	885	32,3	905	33,1	0,99 (0,67–1,47)	0,719

Таблица 6. Частота случаев смерти и госпитализации в связи с СН среди больных, леченных лозартаном и каптоприлом (исследование ELITE II)

Исходы	Лозартан (n=1578)		Каптоприл (n=1574)		ОР	p
	абс.	%	абс.	%		
Смерть от любых причин, в том числе:	280	17,7	250	15,9	1,13 (0,95–1,35)	0,16
От внезапной сердечной смерти	130	8,2	101	15,9	1,30 (1,00–1,69)	–
От прогрессирующей СН	46	2,9	53	3,4	0,88 (0,59–1,30)	–
От ИМ	31	2,0	28	1,8	1,11 (0,66–1,85)	–
От инсульта	18	1,1	11	0,7	1,65 (0,78–3,49)	–
От других сердечно-сосудистых причин	5	0,3	6	0,4	0,84 (0,26–2,76)	–
От несердечно-сосудистых причин	50	3,2	51	3,2	0,99 (0,67–1,47)	–
Общее число случаев внезапной смерти и успешной реанимации после остановки сердца	142	9,0	115	7,3	1,25 (0,98–1,60)	0,08
Общее число случаев смерти и/или госпитализации	752	47,7	707	44,9	1,07 (0,97–1,19)	0,18
Госпитализация в связи с любой причиной	659	41,8	638	40,5	1,04 (0,94–1,16)	0,45
Госпитализация в связи с СН	270	17,1	293	18,6	0,92 (0,78–1,08)	0,32

на это эффективность применения каптоприла при СД оказалась намного выше по сравнению со стандартной терапией. Учитывая, что в целом это происходило в отсутствие достижения желаемого уровня АД, можно считать, что именно снижение активности ренин-ангиотензиновой системы, независимо от гипотензивного действия, обуславливало такую высокую эффективность применения каптоприла при СД. Кроме того, становится очевидной необходимость более раннего начала сочетанного приема ИАПФ с другими препаратами для достижения желаемых уровней АД у больных СД (табл. 4).

Эффективность применения каптоприла в профилактике развития сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда

Впервые возможность изменения прогноза за счет применения каптоприла была доказана в крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) [1]. В него был включен 2231 больной, у которого через 3–16 сут после ИМ фракция выброса ЛЖ была 40% и менее, но отсутствовали клинические проявления СН или ишемии миокарда. Больные были рандомизированно распределены в группы приема каптоприла (n=1115) или плацебо (n=1116); продолжительность наблюдения составила 42 мес. Прием каптоприла начинали с дозы 12,5 мг 3 раза в сутки, затем дозу увеличивали до 25 мг 3 раза в сутки

до момента выписки. В последующем при хорошей переносимости дозу повышали до 50 мг 3 раза в сутки. Прием каптоприла по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению ОР смерти от любой причины на 19% ($p=0,019$), а также ОР смерти от осложнений ССЗ на 21% ($p=0,014$); ОР развития тяжелой СН – на 37% ($p=0,001$); ОР развития СН, при которой требовалась госпитализация, – на 22% ($p=0,019$) и ОР развития повторного ИМ – на 25% ($p=0,015$). Таким образом, впервые было показано, что применение каптоприла позволяет снизить смертность больных с дисфункцией ЛЖ после ИМ.

Исследование CCS (Chinese Cardiac study) [3] также свидетельствовало о сходной эффективности применения каптоприла у больных с острым ИМ. В исследование были включены 14 962 больных, госпитализированных в течение 36 ч (в среднем через $16,6 \pm 10,2$ ч) после развития симптомов ИМ. Больных распределяли в группы каптоприла или плацебо, длительность наблюдения составила 4 нед. Больные начинали прием каптоприла по 6,25 мг, затем через 2 ч каптоприл применяли по 12,5 мг, а после этого – по 12,5 мг 3 раза в сутки. Применение каптоприла по сравнению с плацебо приводило к статистически незначимому снижению смертности в течение 4 нед (9,12 и 9,74% соответственно; $p=0,20$), однако частота развития СН при использовании каптоприла по сравнению с плацебо снижалась статистически значимо (17,0 и 18,7% соответственно; $p=0,01$). Отмечено также статистически значимое снижение и комбинированного показателя общей смертности и

частоты развития СН (21,5 и 23,1% соответственно; $p=0,02$). Следует отметить, что в подгруппе больных с передней локализацией ИМ применение каптоприла по сравнению с плацебо приводило к статистически значимому снижению смертности (8,6 и 10,2% соответственно; $p=0,02$).

В исследовании ISIS-4 (International Study of Infarct Survival-4) [2] изучали эффективность применения каптоприла по сравнению с плацебо при остром ИМ. Больные начинали прием исследуемых препаратов в течение первых 24 ч после развития симптомов ИМ. Через 5 нед терапии ОР смерти в группе применения каптоприла по сравнению с группой плацебо статистически значимо снижался на 7% (7,19 и 7,69% соответственно; $p=0,02$). Причем наиболее выраженный эффект от применения каптоприла отмечался у больных с высоким риском развития неблагоприятных клинических исходов (ранее перенесенный ИМ, подъем сегмента ST, а также дисфункция ЛЖ).

В исследовании OPTIMAAL (Optimal Therapy in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan) двойным слепым методом сравнивались эффекты лозартана и каптоприла на течение и исходы острого ИМ у 5477 больных в возрасте не моложе 50 лет. В исследование включались гемодинамически стабильные больные с признаками или симптомами СН [7]. Целевые дозы лозартана составляли 50 мг 1 раз в сутки, а каптоприла – 50 мг 3 раза в сутки. Продолжительность терапии составляла не менее 6 мес (табл. 5).

Анализ полученных данных показал, что между сравниваемыми группами больных не было достоверных различий в общей смертности, хотя отмечалась некоторая тенденция в пользу каптоприла. ОР смерти, связанный с применением лозартана, составил в сравнении с каптоприлом 1,13 ($p=0,07$). Иными словами, смертность у получавших лозартан была в среднем на 13% выше, чем у получавших каптоприл. Не было также различий между группами в частоте случаев внезапной сердечной смерти/реанимации в связи с остановкой сердца и случаев ИМ. Смертность от сердечно-сосудистых причин среди больных, получавших лозартан, была выше, чем среди получавших каптоприл (в среднем на 17%). Частота госпитализации в связи с декомпенсацией СН у получавших лозартан также была недостоверно выше, чем у больных, леченных каптоприлом (на 16%). Следовательно, в исследовании OPTIMAAL не удалось получить доказательств того, что у больных, перенесших острый ИМ, блокатор AT_1 -рецепторов

лозартан сравним по эффективности с ИАПФ каптоприлом. Результаты исследования OPTIMAAL продемонстрировали высокую эффективность каптоприла не только для лечения хронической СН, но и для профилактики ее развития после ИМ (см. табл. 5).

Целью исследования VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) [8] было сравнение эффективности монотерапии блокатором AT_2 -рецепторов валсартаном, ИАПФ каптоприлом, а также комбинированной терапии этими препаратами при остром ИМ, осложнившимся СН и/или систолической дисфункцией ЛЖ. Продолжительность наблюдения составила 24,7 мес. В исследование были включены 14 808 больных в возрасте 18 лет и старше с острым ИМ, возникшим в течение предшествующих

0,5–10 сут и сопровождавшимся клиническими или рентгенологическими признаками СН, а также признаками дисфункции ЛЖ (фракция выброса ЛЖ $\leq 35\%$, по данным эхокардиографии или контрастной ангиографии, и 40% и менее, по данным радиоизотопной вентрикулографии). В ходе исследования больные получали валсартан (начальная доза 20 мг/сут; $n=4909$), каптоприл (начальная доза 6,25 мг/сут; $n=4909$) или оба препарата (в тех же начальных дозах; $n=4885$). При хорошей переносимости постепенно дозу валсартана увеличивали до 160 мг 2 раза в сутки; каптоприла – до 50 мг 3 раза в сутки; а при комбинированной терапии увеличивали дозу валсартана до 80 мг 2 раза в сутки и каптоприла – до 50 мг 3 раза в сутки. Основным критерием оценки была общая смертность.

За время наблюдения в группах валсартана, комбинированной терапии и каптоприла умерли 979 (19,9%), 941 (19,3%) и 958 (19,5%) больных соответственно. При сравнении групп валсартана и каптоприла ОР смерти составил 1,00 ($p=0,98$), а при сравнении группы комбинированной терапии с группой каптоприла – 0,98 ($p=0,73$). При анализе кривых Каплана–Мейера было установлено, что через 1 год смертность в группах валсартана, комбинированной терапии и каптоприла составила 12,5, 12,3 и 13,3% соответственно. Между этими группами не выявлено также различий в комбинированном показателе смертности от ССЗ, частоты развития повторного ИМ и частоты госпитализаций по поводу СН. Таким образом, в ходе исследования VALIANT не было выявлено преимуществ применения валсартана по сравнению с каптоприлом при остром ИМ, осложнившимся СН, дисфункцией ЛЖ или их сочетанием.

Эффективность применения каптоприла при лечении хронической сердечной недостаточности

Исследование ELITE II было предпринято, чтобы подтвердить результаты 48-недельного исследования ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly), в котором была продемонстрирована способность блокатора АТ₁-рецепторов лозартана улучшать выживаемость больных с хронической СН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, в сравнении с ИАПФ каптоприлом [5, 6].

В сравнительном рандомизированном исследовании ELITE II участвовали 3152 больных с хронической СН преимущественно II–III функционального класса (95%). В исследование включались больные 60 лет и старше (средний возраст 71,5 года), 30% больных составляли женщины. После рандомизации больные наряду с терапией диуретиками, сердечными гликозидами и вазодилататорами получали либо блокатор АТ₁-рецепторов лозартан (до 50 мг/сут), либо ИАПФ каптоприл (до 150 мг/сут). Средние сроки наблюдения составили 555 дней (табл. 6) [6].

В целом результаты исследования ELITE II оказались разочаровывающими для блокатора АТ₁-рецепторов лозартана. Лозартан не столь эффективно, как каптоприл, предотвращал фатальные и нефатальные осложнения у больных с хронической СН. В группе больных с СН, леченных лозартаном, смертность от любых причин была на 13%, а риск внезапной смерти – на 30% выше, чем среди больных, получавших каптоприл (см. табл. 6).

Разочаровывающие для блокаторов АТ₁-рецепторов результаты исследования ELITE II вместе с тем подтвердили мнение о том, что каптоприл и другие ИАПФ по-прежнему являются непревзойденными лекарственными препаратами для длительного лечения хронической СН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ.

Заключение

Каптоприл занимает важное место в лечении ССЗ и осложнений СД. Каптоприл остается одним из наиболее эффективных препаратов с широким диапазоном клинического применения – от фармакологической пробы для диагностики реноваскулярной гипертензии и купирования гипертонического криза до длительного лечения больных АГ, СД и с хронической СН. Каптоприл остается одним из немногих ИАПФ, о которых известно, что они способны предупреждать развитие СН и улучшать выживаемость больных, перенесших острый ИМ.

Литература/References

1. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 669–77.
2. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute MI. Lancet 1995; 345: 669–85.
3. Chinese Cardiac Study (CCS-1) Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 14,962 patients with suspected acute MI: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Chin Med J 1997; 110: 834–8.
4. Hansson L, Lindholm LH et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. Lancet 1999; 353: 611–6.
5. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet 1997; 349: 747–52.
6. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000; 355: 1582–7.
7. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 2002; 360 (9335): 752–60.
8. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349: 1893–906.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Терпигорев Станислав Анатольевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: smith@yandex.ru
 Никишенков Алексей Михайлович – мл. науч. сотр. отд-ния профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского»
 Кабанова Татьяна Григорьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: kabanova75@yandex.ru
 Задюченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф., каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», засл. деят. науки РФ. E-mail: z7vladimir@bk.ru
 Ялымов Анатолий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: ayalyimov@gmail.com
 Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: grant.shekhyan@gmail.com
 Щикота Алексей Михайлович – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: alexmschikota@mail.ru
 Иванова Надежда Андреевна – клин. ординатор каф. поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»
 Багатырова Калимат Магомедовна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова».

Современная инструментальная диагностика ишемической болезни сердца у женщин и ее прогностическое значение

В.П.Лупанов✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А
✉Lupanovvp@mail.ru

Половые различия в сердечно-сосудистых заболеваниях имеют жизненно важное значение для оптимальной диагностики и лечения, особенно у женщин. Существует и одновременно растет понимание многофакторной природы ишемической болезни сердца (ИБС) у многих пациенток, у которых заболевание может распространяться за пределы эпикарда коронарных артерий. В то время как в отношении обструктивного заболевания коронарных артерий остается гиподиагностика, у женщин также присутствует и неструктивное поражение коронарных артерий. Микрососудистая дисфункция, спазм коронарных артерий и коронарная диссекция встречаются чаще у женщин, чем у мужчин. В обзоре рассматриваются диагностика ИБС у женщин и значение современных неинвазивных методов, используемых для стратификации риска у женщин с подозрением на ИБС.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, женщины, инструментальная диагностика, пробы с физической нагрузкой, методы визуализации миокарда, коронарные артерии, прогноз.

Для цитирования: Лупанов В.П. Современная инструментальная диагностика ишемической болезни сердца у женщин и ее прогностическое значение. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 27–32. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.27-32

Review

Modern instrumental diagnosis of coronary heart disease in women and its prognostic importance

V.P.Lupanov✉

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a
✉Lupanovvp@mail.ru

Abstract

Recent decades have seen a growing recognition that the understanding of sex differences in cardiovascular disease is vital to optimal diagnosis and management, particularly of women. There is simultaneously an increasing appreciation of the multifactorial nature of ischemic heart disease (IHD) in many patients, in whom disease may extend beyond the epicardial coronaries. While obstructive coronary artery disease (CAD) remains underdiagnosed in women and still represents a major burden of disease, women also present with nonobstructive CAD more commonly than men. Indeed, microvascular dysfunction, coronary artery vasospasm, and coronary dissections contribute to a larger proportion of IHD in women than men. Here, we review the symptom presentation of women with IHD and the noninvasive modalities used to risk stratify women with suspected IHD.

Key words: stable ischemic heart disease, women, instrumental diagnostics, exercise stress test, methods of myocardial imaging, coronary arteries, prognosis.

For citation: Lupanov V.P. Modern instrumental diagnosis of coronary heart disease in women and its prognostic importance. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 27–32. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.27-32

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям (КА) [1–3]. Поражение КА бывает органическим (необратимым) и функциональным (преходящим). Главная причина органического поражения КА – стенозирующий атеросклероз. Факторы функционального поражения КА – спазм, преходящая агрегация тромбоцитов и внутрисосудистый тромбоз.

Распознавание ИБС бывает затруднено у пациентов с атипичными симптомами, которые являются более частым проявлением у женщин по сравнению с мужчинами. Даже в условиях подозреваемой ИБС женщинам не всегда своевременно регистрируют электрокардиограмму (ЭКГ), проводят нагрузочный тест и коронарную ангиографию, так как считается, что они имеют низкий риск обструктивного поражения КА при тестировании по сравнению с мужчинами [4].

Всем пациенткам с подозрением на ИБС при обращении к врачу рекомендуется провести физикальный осмотр, оценку болевого синдрома, факторов риска, **электрокардиографию в покое** и расшифровать ЭКГ. Самые весомые факторы риска ИБС у женщин – снижение уровня холе-

стерина липопротеидов высокой плотности, повышение уровня липопротеина (а) в плазме крови, а также гипертриглицеридемия и сахарный диабет типа 2.

При неосложненной стабильной ИБС вне нагрузки специфические ЭКГ-признаки ишемии миокарда обычно отсутствуют. Единственным специфическим признаком ИБС на ЭКГ покоя являются крупноочаговые рубцовые изменения миокарда после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Изолированные изменения зубца Т, как правило, малоспецифичны и требуют сопоставления с клиникой заболевания и данными других исследований.

Регистрация ЭКГ во время или сразу после болевого приступа в грудной клетке имеет гораздо большее диагностическое значение. Если во время боли изменения на ЭКГ отсутствуют, то вероятность ИБС у таких женщин невысока, хотя и не исключается полностью. Появление любых изменений на ЭКГ во время болевого приступа или сразу после него существенно повышает вероятность ИБС. Ишемические изменения на ЭКГ сразу в нескольких отведениях являются неблагоприятным прогностическим признаком.

У больных с исходно измененной ЭКГ вследствие постинфарктного кардиосклероза динамика ЭКГ во время при-

ступа даже при типичной стенокардии может отсутствовать, быть малоспецифичной или ложной (уменьшение амплитуды и реверсия исходно отрицательных зубцов *T*). Следует помнить, что на фоне внутрижелудочковых блокад регистрация ЭКГ во время болевого приступа также бывает неинформативной. В подобных случаях врач принимает решение о характере приступа и тактике лечения по сопутствующим клиническим симптомам.

Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ позволяет выявить признаки ишемии миокарда при повседневной активности, оценить все эпизоды, как безболевые, так и болевые (так называемое общее ишемическое бремя – total ischaemic burden), особенно у пациентов, которым невозможно провести тест с физической нагрузкой: сопутствующие заболевания опорно-двигательного аппарата, перемежающаяся хромота, склонность к выраженным повышением артериального давления (АД) при динамической физической нагрузке, детренированность, дыхательная недостаточность. Чувствительность ХМ ЭКГ в диагностике ИБС составляет 44–81%, специфичность – 61–85%. Этот метод диагностики менее информативен для выявления преходящей ишемии миокарда, чем пробы с физической нагрузкой (ПФН). К прогностически неблагоприятным признакам при ХМ ЭКГ относят: большую суточную продолжительность ишемии миокарда (более 60 мин), эпизоды желудочковых аритмий, сопровождающих ишемию миокарда; ишемия миокарда при невысокой частоте сердечных сокращений (ЧСС) менее 70 уд/мин. Меньшая чувствительность 24-часового ХМ ЭКГ по сравнению с ПФН в выявлении преходящей ишемии миокарда объясняется в первую очередь тем, что во время мониторирования многие пациентки просто не доводят себя до приступа стенокардии из-за невысокой физической активности.

Электрокардиография с ПФН

Согласно рекомендациям экспертов American Heart Association (АНА, 2014) по проведению электрокардиографии с ПФН, они должны назначаться прежде всего в качестве начального теста у женщин при промежуточном риске сердечно-сосудистых осложнений, имеющих стабильные симптомы, с нормальной исходной ЭКГ в покое, способных достичь нагрузки, превышающей 5 метаболических эквивалентов (МЕТ) [5].

Несмотря на эти рекомендации, женщины, даже имеющие низкий риск ИБС, более часто направляются на другие неинвазивные визуализирующие исследования, чем электрокардиографию при ПФН, возможно, из-за более высокой частоты получения ложноположительных результатов или более высокой заболеваемости среди женщин, имеющих измененную ЭКГ в покое [6, 7].

Нагрузочное ЭКГ-тестирование дает важную диагностическую и прогностическую информацию, помимо оценки ЭКГ, включая толерантность к дозированной физической нагрузке, хронотропный ответ, время восстановления сердечного ритма, реакцию АД на нагрузку и показатель (индекс) Дюка.

Депрессия сегмента ST

Традиционно депрессия сегмента *ST* ≥ 1 мм горизонтальной или косонисходящего типа либо косовосходящая депрессия *ST* $\geq 1,5$ мм на 60 мс после точки J является диагностическим признаком ишемии миокарда. Эти критерии были утверждены во всех мужских когортах [8, 9]. Проведенные исследования показали более низкую чувствительность и специфичность *ST*-депрессии у женщин по сравнению с мужчинами (47 против 77%, $p < 0,005$). Отрицательный результат ПФН остается столь же эффективным показателем, исключая ИБС у обоих полов с отрицательным предсказующим значением 78 и 81% у женщин и мужчин соответственно [10–12].

В метаанализе 19 исследований по оценке тредмил-теста у женщин было обнаружено, что чувствительность и специфичность депрессии сегмента *ST* у симптоматических женщин с промежуточным риском равны 61 и 70% по сравнению с чувствительностью и специфичностью 68 и 77% в аналогичном анализе у пациентов мужского пола [13, 14].

Были предложены несколько гипотез для объяснения более низкой диагностической точности депрессии сегмента *ST* у женщин:

- у женщин чаще до нагрузки на ЭКГ в покое выявляются изменения сегмента *ST* и зубца *T* [15];
- у женщин чаще, чем у мужчин, выявляется депрессия сегмента *ST* при нагрузке;
- у женщин гормональные факторы (уровень эстрогенов) влияют на динамику сегмента *ST*;
- у женщин в перименопаузе депрессия сегмента *ST* изменяется в зависимости от менструального цикла [16];
- кроме того, специфичность депрессии сегмента *ST* в постменопаузе при приеме заместительной гормональной терапии значительно ниже, чем в перименопаузе и постменопаузе без приема заместительной гормональной терапии [17].

Толерантность к физической нагрузке

Потенциально наиболее важная информация, полученная при любой нагрузке, это оценка способности женщины выполнять дозированную физическую нагрузку (мощность нагрузки). Независимо от других сердечно-сосудистых факторов риска женщины, не достигшие нагрузки 5 метаболических единиц (МЕТ), имеют более высокий риск смерти и сердечно-сосудистых событий [18].

Общая продолжительность физической нагрузки может добавить прогностическую информацию.

Среди более 5 тыс. бессимптомных женщин, которым был проведен максимальный стресс-тест, ограниченный симптомами, M.Gulati и соавт. [19] установили номограмму средних значений МЕТ (метаболический эквивалент) в зависимости от возраста, которые были использованы для прогнозирования физических нагрузок: предсказанное число МЕТ = $14,7 - (0,13 \times \text{возраст})$. Как бессимптомные, так и женщины с болевым синдромом, не достигшие 85% прогнозируемой по возрасту способности к физической нагрузке, основанной на номограмме, имеют в 2 раза больше шансов умереть, чем те, кто был в состоянии достичь 85% возрастного прогнозируемого значения.

Хронотропный индекс

Хронотропный ответ при ПФН (при исключении приема β -адреноблокаторов) является еще одним независимым прогностическим фактором риска обструктивной ИБС, который должен быть включен в оценку прогноза у женщин.

В исследовании 200 женщин с симптомами и положительной ПФН по ЭКГ-критериям, неспособным достичь 85% от максимальной предсказанной ЧСС, была показана более высокая вероятность наличия обструктивной ИБС при коронарной ангиографии [20].

Хронотропный индекс ниже 0,80 (который включает возраст, толерантность к физической нагрузке, ЧСС в покое и на высоте нагрузки) является еще одним независимым предиктором смертности.

Тредмил-индекс (показатель Дюка), восстановление сердечного ритма после нагрузки и реакция АД при ПФН

Основываясь на проведенных ранее исследованиях, низкий индекс Дюка (> 5) был связан с ежегодной смертностью от 0,25% у женщин, по сравнению с 5% смертностью у женщин с индексом Дюка высокого риска (≤ 11) [21]. Прогностическое значение индекса может быть уменьшено у пожилых женщин в возрасте 75 лет и старше [22].

Аномальная частота ритма сердца после ПФН (определяется как уменьшение ЧСС от -12 уд/мин на 1-й минуте восстановления после нагрузки по сравнению с пиковым значением ЧСС) является независимым прогностическим фактором смертности от всех причин [23].

Снижение систолического АД при ПФН более 10 мм рт. ст. от исходных значений может отражать острую дисфункцию левого желудочка вследствие ишемии (и косвенно указывать на поражение основного ствола левой КА или тяжелое трехсосудистое поражение), в частности, если одновременно происходит депрессия сегмента ST на ЭКГ [24].

Гипертензивная реакция (АД > 190 мм рт. ст. у женщин и АД > 210 мм рт. ст. у мужчин) во время проведения ПФН чаще коррелирует с повышенным риском неблагоприятных событий [25, 26].

Несмотря на то что ЭКГ-нагрузочный тест имеет более низкую прогностическую ценность среди женщин по сравнению с мужчинами, положительный его результат, особенно при небольшой мощности нагрузки или ишемических изменениях сегмента ST, которые сохраняются в восстановительном периоде, должен считаться высоким риском осложнений, требующим дальнейшего изучения и проведения дополнительных исследований [27, 28].

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ)

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) в покое рекомендуется всем пациенткам с подозрением на стабильную ИБС и при ранее доказанной стабильной ИБС [6, 7]. Основная цель ЭхоКГ в покое – дифференциальная диагностика стенокардии с некоронарогенной болью в груди при пороках аортального клапана, перикардитах, аневризме восходящей аорты, гипертрофической кардиомиопатии, пролапсе митрального клапана и с другими заболеваниями. Кроме того, ЭхоКГ – основной способ выявления и стратификации гипертрофии миокарда, локальной и общей левожелудочковой дисфункции. ЭхоКГ в покое проводится и для исключения других (помимо ИБС) причин боли в грудной клетке: выявления локальных нарушений подвижности стенок левого желудочка сердца, измерения фракции выброса левого желудочка и последующей стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений, оценки диастолической функции левого желудочка.

Стресс-эхокардиография

У женщин, требующих оценки ишемии миокарда с помощью метода визуализации, стресс-ЭхоКГ дает большую точность диагностики ИБС по сравнению только с ПФН [29]. ЭхоКГ позволяет оценить размер полости левого желудочка и функцию обоих желудочков в состоянии покоя и при стрессе, может дать дополнительную информацию о болезни клапанов, диастолической функции и легочном АД во время стресса. Результаты диагностики и полезность стресс-ЭхоКГ сходны у мужчин и женщин [30, 31] с подобной, если не с превосходящей точностью диагностики, по сравнению с магнитно-резонансной томографией (МРТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ) [32, 33]. Стресс-ЭхоКГ является методом комплексной неинвазивной диагностики, который позволяет детализировать ишемию миокарда, определить бассейн стенозированной КА, выявить жизнеспособность миокарда в зоне постинфарктного поражения, оценивать инотропный резерв сократимости левого желудочка.

Если нарушение кровоснабжения миокарда носит преходящий характер, то появляющееся патологическое движение стенки левого желудочка служит признаком (маркером) для определения локализации и выраженности ишемии миокарда. Нарушение сократимости левого желудочка развивается после снижения кровотока, но, как правило, до появления характерных изменений на ЭКГ и приступа стенокардии.

Метод стресс-ЭхоКГ может быть использован при исходно измененной ЭКГ (блокадах ножек пучка Гиса, гипертрофии левого желудочка, постинфарктных изменениях, влиянии медикаментозной терапии и др.), а также при сомнительных и ложноположительных случаях ПФН.

Метаанализ стресс-ЭхоКГ сообщает о чувствительности 79% и специфичности 83% для диагностики обструктивной ИБС у женщин [34]. В другом метаанализе отрицательное прогностическое значение нормальной стресс-ЭхоКГ было найдено у 98% женщин и 96% мужчин при сроке наблюдения более 38 мес [35].

Стресс-ЭхоКГ необходимо проводить только в специально оборудованных лабораториях, опытным кардиологом, прошедшим курс подготовки по данной методике. Недостатком стресс-ЭхоКГ при тредмил-тесте является сложность проведения ультразвукового контроля во время выполнения нагрузки, что снижает ее чувствительность по сравнению с другими видами нагрузок.

Фармакологический стресс-ЭхоКГ-тест с добутамином доступен для тех женщин, у которых ограничены функциональные физические возможности; он имеет высокую чувствительность (в диапазоне от 75 до 93%) и специфичность (от 79 до 92%) в диагностике ИБС. Метод подходит молодым женщинам, для которых исключение облучения грудной клетки при исследовании может иметь особое значение [36]. У женщин с одышкой при физической нагрузке стресс-ЭхоКГ может рассматриваться как метод оценки диастолической функции миокарда и давления в легочной артерии на пике нагрузки.

Перфузионная визуализация миокарда с ОФЭКТ

Перфузионная визуализация миокарда с ОФЭКТ, как и стресс-ЭхоКГ, имеет большее диагностическое значение, чем ПФН, только для оценки обструктивного поражения КА у пациентов с промежуточным и высоким риском ИБС [37].

При этом методе используются изотопы химических элементов, испускающие гамма-излучения с низкой энергией: ^{99m}Tc , ^{201}Tl , ^{123}I и др. Области снижения перфузии миокарда (дефекты перфузии) классифицируют как стабильные или преходящие. Дефект перфузии называют стабильным, если он регистрируется на всех изображениях без изменения: исходных в покое, исходных и отсроченных, исходных и постнагрузочных. Такие дефекты характерны для очагово-рубцового поражения, а также кардиосклероза или других заболеваний миокарда. При поражении одной КА зона нарушенного кровообращения на сцинтиграммах, как правило, соответствует бассейну кровоснабжения этой артерии, при наличии дефекта перфузии в двух областях миокарда можно думать о поражении двух или трех КА. Преходящие дефекты перфузии, выявляемые при нагрузочных пробах, являются признаком преходящей ишемии при ИБС.

Неинвазивное тестирование изображений при нагрузке при ОФЭКТ рекомендуется для женщин, способных выполнить адекватную физическую нагрузку. Чувствительность и специфичность метода у женщин составляет 81 и 78% соответственно [38]. Специфичность метода у женщин ниже, чем у мужчин, в основном из-за проблем интерпретации, вызванных ослаблением визуализации грудной железой и меньшим размером левого желудочка [39, 40].

Еще одна проблема связана с более высокой распространенностью однососудистой ИБС среди женщин по сравнению с мужчинами и, следовательно, с меньшей территорией гипоперфузии миокарда.

Аномальные (положительные) результаты перфузии миокарда у женщин требуют особого внимания. При анализе более 2 тыс. женщин смертность от всех причин была в 3 раза выше в течение относительно короткого периода наблюдения (в среднем $3,7 \pm 1,4$ года) среди женщин с аномальными результатами ОФЭКТ по сравнению с пациент-

Доступные методы визуализации для оценки состояния пациенток с подозрением на ИБС [7]			
Метод	Преимущества у женщин	Недостатки у женщин	Практика/предпочтение
Тест на беговой дорожке (тредмил-тест)	• Параметры нагрузки хорошо сочетаются с интерпретацией ЭКГ • Помимо толерантности к физической нагрузке анализируются дополнительные показатели: хронотропный ответ, достигнутая ЧСС, восстановление ЧСС после нагрузки, динамика АД, индекс Дюка • Отсутствие радиации	• Женщины чаще имеют исходные изменения ЭКГ в покое (сегмент ST-T) и депрессию сегмента ST • При нагрузке у женщин чаще, чем у мужчин, возникает депрессия сегмента ST • Депрессия сегмента ST имеет более низкую точность в диагностике ИБС у женщин	• Женщины чаще предпочитают методы стресс-визуализации, чем ЭКГ-нагрузочный тест, несмотря на последние рекомендации AHA [5]
Стресс-ЭхоКГ	• Можно дополнительно оценить размер левого желудочка, его систолическую и диастолическую функции, поражения клапанов сердца и давление в легочной артерии • Диагностическая точность схожа у мужчин и женщин • Можно оценить толерантность к физической нагрузке • Отсутствие радиации	• Требуется опытный врач – специалист по проведению и расшифровке данных ультразвукового исследования	• Несмотря на преимущества для женщин, врачи в исследовании PROMISE [10] были склонны выбирать метод оценки перфузии миокарда, а не стресс-ЭхоКГ у женщин
Сцинтиграфия и ОФЭКТ	• Можно оценить толерантность к физической нагрузке	• Специфичность метода ниже у женщин из-за ослабления сигнала от грудных желез и меньшего размера левого желудочка • Воздействие радиации	• У женщины с положительным тестированием по данным ОФЭКТ без obstructивной ИБС следует учитывать высокий риск для будущих ишемических событий, а не оценивать ее как имеющую «ложноположительный тест»; следует думать о возможности микрососудистой дисфункции, хотя ОФЭКТ не может оценить коронарную реактивность
Перфузия миокарда, изображения с помощью ПЭТ	• Диагностическая точность схожа у мужчин и женщин • Можно оценить резерв коронарного кровотока (микрососудистую болезнь) • На ослабление изображения не влияют габитус тела и грудные железы	• Воздействие радиации, хотя и меньшее, чем при ОФЭКТ • Не во всех центрах	• Все чаще используют как клинический метод оценки болезни микрососудов в дополнение к болезням эпикарда • Все чаще используется как клинический метод для оценки ишемии миокарда
MPT сердца	• Нет воздействия радиации • Можно обнаружить субэндокардиальную ишемию, связанную с поражением мелких сосудов (микрососудистая стенокардия)	• Не во всех центрах	• Возможность оценить субэндокардиальную ишемию является потенциальным преимуществом для пациентов с болезнью микрососудов
Сердечная КТ-ангиография	• Получены результаты тестирования (визуализация кальция в КА) и связи ее с клиническими показателями, что привело к более эффективной диагностике ИБС в клинических исследованиях [51, 55] • Можно визуализировать необструктивный выпот в эпикарде • Можно визуализировать аномальные КА, спонтанную диссекцию КА, коронарные аневризмы	• Наличие облучения, хотя оно может быть уменьшено	• Все чаще используется для эпикардиальной коронарной оценки • Может применяться для оценки спонтанных диссекций КА [52], хотя требуется дальнейшее исследование

ками, имеющими отрицательные тесты [41]. Женщины, которые испытывают боли (ишемию), даже с неизменными КА подвергаются риску будущих сердечно-сосудистых событий и могут считаться пациентками, имеющими высокий риск, а не относиться к группе с «ложноположительным» результатом [42, 43].

Позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является более сложным и исчерпывающим методом оценки перфузии миокарда. Метод имеет возможность измерения абсолютного миокардиального кровотока (в мл/мин/г) и коронарного резерва.

Добавление ПЭТ к клиническим данным приводит к улучшенной идентификации женщин с высокой степенью риска. Дозы радиации, используемые в ПЭТ, значительно ниже, чем в ОФЭКТ (реальные оценки 4 мЗв* для ПЭТ против 11 мЗв при ОФЭКТ), что создает преимущество для всех пациентов, но особенно для молодых женщин,

для которых отказ от облучения груди особенно важен [44, 45, 48]. Другими преимуществами метода являются: способность определить резерв коронарного кровотока, оценить метаболизм миокарда и определить жизнеспособность миокарда [46]. Однако дороговизна ПЭТ-томографов, сложность циклотронной наработки ультракороткоживущих позитрон-излучающих изотопов ограничивают повсеместное использование этой технологии.

Магнитно-резонансная томография сердца

Основное показание к МРТ сердца – уточнение данных ЭхоКГ: анатомия и функция камер сердца, состояние клапанного аппарата, наличие интра- и паракардиальных объемных образований (в сомнительных случаях), а также изучение жизнеспособности и перфузии миокарда (по показаниям) [47, 48]. Чувствительность и специфичность МРТ являются более низкими по сравнению с компьютерной томографией (КТ), так как имеется меньшее пространственное разрешение, для выполнения требуется го-

*Зиверт (Зв) – единица измерения эффективной и эквивалентной доз ионизирующего излучения в международной системе единиц: 1 Р=1 БЭР=0,01 Зв.

раздо больше времени (20–50 мин), и МРТ более чувствительна к различным артефактам от движений пациента и дыхания.

Потенциальные преимущества этой методики у женщин заключаются в высоком пространственном и временном разрешении с последующей способностью обнаруживать меньшие дефекты перфузии и различие между субэндокардиальными и трансмуральными дефектами. Метод стресс-МРТ не ослабляется артефактами от грудной железы и не связан с радиационным облучением.

Противопоказаниями к выполнению МРТ является наличие у пациента клаустрофобии или присутствие в его организме инородных металлических объектов (электрокардиостимулятор и др.). Исследования женщин с не obstructивной ИБС и болью в груди доказывают наличие субэндокардиальной ишемии при МРТ, связанной с поражением мелких сосудов, спазмом, что требует дальнейших исследований [49, 50].

Сердечная КТ-ангиография

Метод широко используется в качестве неинвазивной оценки риска у стабильных пациентов с подозрением на ИБС. Метаанализ продемонстрировал чувствительность метода 97–99%, специфичность 88–91% для диагностики ИБС. Он применяется и для оценки прогноза при отсутствии какого-либо obstructивного или не obstructивного поражения КА. Отрицательный тест связан с благоприятным прогнозом, ежегодным уровнем смертности 0,28% среди пациентов, у которых нет признаков заболевания.

Одним из моментов применения метода является использование излучения. Однако дозы при медицинских диагностических исследованиях, как правило, меньше 10 мЗв. Дозы могут быть снижены до минимальных 2–5 мЗв [51]. Допустимая доза облучения с целью диагностики составляет 15 мЗв в год. Коронарный атеросклероз количественно характеризуют с помощью кальциевого коронарного индекса Агатстона (Agatston). При значении индекса более 400 определяется высокий риск вероятности obstructивного поражения КА. Однако данный показатель не всегда дает возможность адекватно определить степень стенозирования КА. Даже при тяжелом кальцинозе не обязательно будет выявлен гемодинамически значимый стеноз артерии. С другой стороны, индекс коронарного кальция может быть равен нулю, что не исключает стенозов КА у лиц с клинической симптоматикой [52].

Результаты КТ-ангиографии КА чувствительны к сердечному ритму, массе тела и наличию кальциноза, поэтому они точнее в популяции женщин с низкой вероятностью заболевания, т.е. у пациенток молодого возраста с меньшей выраженностью коронарного кальциноза.

Заключение

Применение высоких технологий в диагностике ИБС не всегда оправданно. Например, при КТ имеется большая лучевая нагрузка на организм и применять этот метод «на всякий случай» нельзя, а только по строгим показаниям и при необходимости.

Сочетание методов функциональной и анатомической визуализации (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ) представляется оправданным, так как на объединенных изображениях можно облегчить интерпретацию коронарных поражений и их патофизиологических последствий. Однако крупных многоцентровых исследований в этом плане пока не проводилось.

АНА предлагает использовать свой метод стратификации риска при проведении тестирования стабильных симптоматических женщин (J.Meires и соавт., 2014).

Если клиническое подозрение на ИБС невысоко, то не рекомендуется дальнейшее диагностическое тестирование для женщин с низким уровнем риска.

Женщины с низким уровнем риска или среднего (промежуточного) риска должны пройти ЭКГ с ПФН, если они способны ее осуществить и имеют интерпретируемую ЭКГ в покое [1, 7, 53].

Те женщины, которые функционально ограничены, имеют аномальную (измененную) ЭКГ в покое или высокий риск, должны быть переданы для КТ-ангиографии сердца или стресс-тестирования с визуализацией с помощью оценки перфузии миокарда с применением ОФЭКТ, стресс-ЭхоКГ или стресс-сердечной МРТ.

Данные о преимуществах и недостатках неинвазивных диагностических методов и о том, как они конкретно применяются в диагностике ИБС у женщин, суммированы в таблице.

Литература/References

1. Лупанов В.П., Нуралиев Э.Ю., Сергиенко И.В. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ишемической болезни сердца, оценке риска осложнений и прогноза. М.: ПатиСС, 2016. / Lupanov V.P., Nuralliev E.Yu., Sergienko I.V. Functional stress tests in the diagnosis of coronary heart disease, assessing the risk of complications and prognosis. M.: PatiSS, 2016. [in Russian]
2. Справочник по медикаментозному лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. Е.И.Чазова. М.: Практика, 2015. / Guide to medical treatment of cardiovascular diseases. Ed. E.I.Chazov. M.: Practica, 2015. [in Russian]
3. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. J Am Coll Cardiol 2006; 47 (Suppl. 3): S21.
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable Coronary artery disease of European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.
5. Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. Circulation 2014; 130 (4): 350–79.
6. Лупанов В.П. Современная неинвазивная диагностика коронарной болезни сердца у женщин (обзор). Терапевт. 2011; 12: 33–8. / Lupanov V.P. Modern non-invasive diagnostics of coronary heart disease in female patients. Terapevt. 2011; 12: 33–8. [in Russian]
7. Lau ES, Sarma A. Utility of Imaging in Risk Stratification of Chest Pain in Women. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2017; 19 (9): 72. DOI: 10.1007/s 11936-017-0568-9
8. Pathak LA, Shirodrar S, Ruparelia R, Rajebahadur. Coronary artery disease in women. Indian Heart J 2017; 69: 532–53.
9. Рябыкина Г.В. Нагрузочные пробы в клинической практике. Терапевт. 2010; 11: 51–76. / G.V.Ryabykina. Loading Tests in Cardiology Clinic. Terapevt. 2010; 11: 51–76. [in Russian]
10. Hemal K, Pagidipati NJ, Coles A et al. Sex Differences in Demographics, Risk Factors, Presentation, and Noninvasive Testing in Stable Outpatients With Suspected Coronary Artery Disease: Insights From the PROMISE Trial. JACC Cardiovasc Imag 2016; 9 (4): 337–46.
11. Cumming GR, Dufresne C, Kich I, Samm J. Exercise electrocardiogram patterns in normal women. Br Heart J 1973; 35 (10): 1055–61.
12. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. Circulation 2011; 124 (19): 2145–54.
13. Kwok Y, Kim C, Grady D et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. Amer J Cardiol 1999; 83 (5): 660–66.
14. Astrand I. Exercise electrocardiograms recorder twice with an 8-years interval in group of 204 women and men 48–63 years old. Acta Medica Scandinavica 1965; 178: 27–39.
15. Higgins JP, Higgins JA. Electrocardiographic exercise stress testing: an update beyond the ST segment. Int J Cardiol 2007; 116 (3): 285–99.
16. Grzybowski A, Puchalski W, Zieba B et al. How to improve noninvasive coronary artery disease diagnostics in premenopausal women? The influence of menstrual cycle on ST depression, left ventricle contractility, and chest pain observed during exercise echocardiography in women with angina and normal coronary angiogram. Am Heart J 2008; 156 (5): 964.e1–e5.
17. Morise AP, Beto R. The specificity of exercise electrocardiography in women grouped by estrogen status. Int J Cardiol 1997; 60 (1): 55–65.
18. Mattingly TW. The postexercise electrocardiogram. Its value in the diagnosis and prognosis of coronary arterial disease. Am J Cardiol 1962; 9: 395–400.
19. Gulati M, Shaw LJ, Thisted RA et al. Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: the St. James Women Take Heart Project. Circulation 2010; 122 (2): 130–7.

20. Pratt CM, Francis MJ, Divine GW, Young JB. Exercise testing in women with chest pain. Are there exercise characteristics that predict true positive test results? *Chest* 1989; 95 (1): 139–44.
21. Mark DB, Shaw L, Harrell FE et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 849–53.
22. Gulati M, Arnsdorf MF, Shaw LJ et al. Prognostic value of the duke treadmill score in asymptomatic women. *Am J Cardiol* 2005; 6 (3): 369–5.
23. Vermeltfoort IA, Bondarenko O, Rajmakers PG et al. Is subendocardial ischemia present in patients with chest pain and normal coronary angiograms? A cardiovascular MR study. *Eur Heart J* 2007; 28 (13): 1554–8.
24. Sanmarco ME, Pontius S, Selvester RH. Abnormal blood pressure response and marked ischemic ST-segment depression as predictors of severe coronary artery disease. *Circulation* 1980; 61 (3): 572–8.
25. Allison TG, Cordeiro MA, Miller TD et al. Prognostic significance of exercise-induced systemic hypertension in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1999; 83 (3): 371–5.
26. Lauer MS, Pashkow FJ, Harvey SS et al. Angiographic and prognostic implications of an exaggerated exercise systolic blood pressure response and rest systolic blood pressure in adults undergoing evaluation for suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26 (7): 1630–6.
27. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (17): 1561–75.
28. Карпова И.Е., Соболева Г.Р., Самойленко Л.Е., Карпов Ю.А. Современные методы диагностики ишемии миокарда у больных с кардиальным синдромом Х. Кардиологический вестн. 2017; 2: 57–60. / Karpova I.E., Soboleva G.N., Samoilenko L.E., Karpov Yu.A. Advanced diagnostic method of Cardiac syndrom X. *Kardiologicheskij vestn.* 2017; 2: 57–60. [in Russian]
29. Воронина В.П., Киселева Н.В., Марцевич С.Ю. Пробы с дозированной физической нагрузкой в кардиологии: прошлое, настоящее и будущее. Части I–III. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14 (2): 80–6; 2015; 14 (3): 82–8; 2015; 14 (6): 93–100. / Voronina V.P., Kiseleva N.V., Martsevich S.Yu. Exercise tests in cardiology: Past, Present and Future. Part I–III. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2015; 14 (2): 80–6; 2015; 14 (3): 82–8; 2015; 14 (6): 93–100. [in Russian]
30. Лупанов В.П. Современные функциональные методы исследования сердечно-сосудистой системы в диагностике, оценке тяжести и прогнозе больных ишемической болезнью сердца (обзор). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 5: 106–15. / Lupanov V.P. Diagnostic and prognostic role of the modern instrumental methods for cardiovascular examination in patients with coronary heart disease (review). *Cardiovascular therapy and prevention.* 2011; 5: 106–15. [in Russian]
31. Pillikla PA, Nagueh SF, Elhendy AA et al. Sex differences in the performance of cardiac computed tomography compared with functional testing in evaluation stable chest pain: subanalysis of the multicenter randomized CRESCENT Trial. *Calcium Imaging and Selective CT Angiography in Comparison to Functional Testing for Suspected Coronary Artery Disease. Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10 (2): e005295.
32. Arruda-Olson AM, Juracan EM, Mahoney DW et al. Prognostic value of exercise echocardiography in 5,798 patients: is there a gender difference? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (4): 625–31.
33. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998; 280 (10): 913–20.
34. Dolor RJ, Patel MR, Melloni C et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Noninvasive Technologies for the Diagnosis of Coronary Artery Disease in Women. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2012.
35. Metz LD, Beattie M, Hom R et al. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (2): 227–37.
36. Aggeli C, Polytarchou K, Felekos I et al. The impact of gender on the prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast echocardiography. *Hellenic J Cardiol – Hellenike Kardiologike Epitheorese* 2017. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.04.004
37. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC et al. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: task force on women and coronary artery disease—the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women [correction]. *J Nucl Cardiol Off Publ. Am Soc Nucl Cardiol* 2003; 10 (1): 95–101.
38. Лупанов В.П., Нуралиев Э.Ю. Современные методы инструментального исследования больных стабильной ишемической болезнью сердца при длительных наблюдениях (новые американские рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца 2012 г.). *Рус. мед. журн.* 2013; 12: 601–5. / Lupanov V.P., Nuralliev E.Yu. Modern methods of instrumental research of patients by stable ischemic heart trouble at the protracted supervisions (new American recommendations on diagnostics and treatment of stable ischemic heart 2012 trouble). *Rus. med. zhurn.* 2013; 12: 601–5. [in Russian]
39. Синицын В.Е., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография сердца в новом столетии. *Радиология-практика.* 2005; 4: 17–22. / Sinitsyn V. E., Ternovoy S.K. Magnetically-resonance tomography of the heart in the new century. *Radiology-practice.* 2005; 4: 17–22. [in Russian]
40. Kohli P, Gulati M. Exercise stress testing in women. Going back to the basis. *Circulation* 2010; 122: 2570–80.
41. Esteves FP, Travin MI. The role of nuclear cardiology in the diagnosis and risk stratification of women with ischemic heart disease. *Semin Nucl Med* 2014; 44 (6): 423–38.
42. Аншелес А.А., Шульгин Д.Н., Соломанный В.В., Сергиенко В.Б. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. Кардиологический вестн. 2012; 2: 10–6. / Ansheles A.A., Shulgin D.N., Solomany V.V., Sergienko V.B. Comparison of stress-test, single-photon emission computed tomography and coronarography results in IHD patients. *Kardiologicheskij Vestn.* 2012; 2: 10–6. [in Russian]
43. McSweeney JC, Rosenfeld AG, Abel WM et al. Preventing and experiencing ischemic heart disease as a woman: state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133 (13): 1302–3.
44. Nguyen PK, Nag D, Wu JC. Sex differences in the diagnostic evaluation of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2011; 18 (1): 144–52.
45. Лупанов В.П., Магомедов М.А., Алексеева И.А. и др. Диагностика и лечение коронарной болезни сердца у пожилой женщины с атипичной стенокардией (клиническое наблюдение). *Терапевт.* 2012; 12: 49–57. / Lupanov V.P., Magomedov M.A., Alekseeva I.A. et al. Diagnostics and treatment of coronary heart disease in aged female patient with atypical stenocardia (clinical observation). *Terapevt.* 2012; 6: 49–57. [in Russian]
46. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC et al. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: task force on women and coronary artery disease – the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women [correction]. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2003; 10 (1): 95–101.
47. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002; 346 (25): 1948–53.
48. Hausleiter J, Meyer T, Hermann F et al. Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA* 2009; 301 (5): 550–7.
49. Никифоров В.С. Методы сердечно-сосудистой визуализации в диагностике ишемической болезни сердца. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (1): 18–24. / Nikiforov V.S. Methods of cardiovascular imaging for the detection of ischemic heart disease. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (1): 18–24. [in Russian]
50. Dolor RJ, Patel MR, Melloni C et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Noninvasive Technologies for the Diagnosis of Coronary Artery Disease in Women. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2012.
51. Lubbers M, Coenen A, Bruning T et al. Sex differences in the performance of computed tomography with functional testing in evaluating stable chest pain: subanalysis of the multicenter, randomized CRESCENT Trial (Calcium Imaging and Selective CT angiography in Comparison for Functional Testing for Suspected Coronary Artery Disease). *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10 (2): e005295.
52. Tweet MS, Gulati R, Williamson EE et al. Multimodality imaging for spontaneous coronary artery dissection in women. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9 (4): 436–50.
53. Vaidya GN. Application of exercise ECG stress test in the current high cost modern-era healthcare system. *Indian Heart J* 2017; 69: 551–5.
54. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии. В кн.: Кардиология: национальное руководство. 2-е изд. перераб. и доп. Под ред. Е.В.Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; с. 95–3. / Aronov D.M., Lupanov V.P. Functional stress tests in cardiology. In: *Cardiology: national leadership.* 2-nd ed. revised. and ext. Ed. E.V.Shlyakhto. M.: GEOTAR-Media, 2015. s. 95–3. [in Russian]
55. Marwan M, Ropers D, Pfleiderer N et al. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart* 2009; 95: 1056–60.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Лупанов Владимир Павлович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. проблем атеросклероза ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: Lupanovvp@mail.ru

Чрескожные коронарные вмешательства в сравнении с медикаментозной терапией у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: результаты отдаленного наблюдения

В.А.Кузнецов, Е.П.Самойлова[✉], И.С.Бессонов, Е.П.Гультяева, С.Г.Бердинских, Е.А.Горбатенко, С.М.Дьячков, Е.И.Ярославская

Тюменский кардиологический научный центр ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН. 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

[✉]Samoilova_elena1985@mail.ru

Определение оптимальной тактики лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) является предметом дискуссий. Из Регистра проведенных операций коронарной ангиографии было отобрано 2 группы пациентов со стабильной ИБС. Первую группу составили 150 больных, которым в дополнение к медикаментозной терапии (МТ) были выполнены чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). В группу сравнения вошли пациенты со стабильной ИБС, находящиеся на изолированной МТ. Медиана наблюдения в обеих группах составила 93 [48; 126] мес. В группах оценивали частоту общей смертности, наличие инфарктов миокарда (ИМ), операций коронарного шунтирования (КШ). Также анализировали комбинированную точку MACE (основные неблагоприятные кардиальные события), включающую в себя ИМ, КШ и смертность. Анализ отдаленных результатов продемонстрировал, что в группе ЧКВ смертность была ниже (3,5% против 9,6%, $p=0,037$). При этом частота ИМ была выше в группе, где проводили ЧКВ (16,7% против 7,4%, $p=0,018$). По частоте КШ и развития событий MACE не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий. Таким образом, ЧКВ в сочетании с МТ являются эффективным и безопасным методом лечения стабильной ИБС и характеризуются значительным снижением уровня смертности в сравнении с только МТ. При этом у пациентов после ЧКВ определяется более высокая частота нефатального ИМ при отдаленном наблюдении.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожные коронарные вмешательства, медикаментозная терапия.

Для цитирования: Кузнецов В.А., Самойлова Е.П., Бессонов И.С. и др. Чрескожные коронарные вмешательства в сравнении с медикаментозной терапией у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: результаты отдаленного наблюдения. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 33–37. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.33-37

Original research

Percutaneous coronary interventions in comparison with medical therapy in patients with chronic ischemic heart disease: results of long-term follow-up

V.A.Kuznetsov, E.P.Samoilova[✉], I.S.Bessonov, E.P.Gulyaeva, S.G.Berdinskikh, E.A.Gorbatenko, S.M.Dyachkov, E.I.Yaroslavskaya

Tyumen Cardiology Research Center of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. 625026, Russian Federation, Tyumen, ul. Melnikaite, d. 111

[✉]Samoilova_elena1985@mail.ru

Abstract

Determining the optimal treatment strategy for patients with stable coronary heart disease is a matter of debate. From the Register of Coronary Angiography Operations, 2 groups of patients with stable ischemic heart disease were selected. The first group consisted of 150 patients, for whom in addition to medical therapy (MT) was performed percutaneous coronary intervention (PCI). The comparison group included patients with stable coronary heart disease who were on isolated MT. The median of observation in both groups was 93 [48; 126] months. In the groups, the overall mortality rate, the presence of myocardial infarction (MI), coronary artery bypass grafting (CABG) were assessed. And also were analyzed the combined point of MACE (major adverse cardiac events), including MI, CABG and mortality. An analysis of the long-term results showed that the mortality rate in the PCI group was lower (3.5% vs 9.6%, $p=0.037$). In this case, the frequency of MI was higher in the group where PCI was performed (16.7% vs 7.4%, $p=0.018$). The frequency of coronary bypass and the development of MACE events did not reveal statistically significant intergroup differences. Thus, percutaneous coronary interventions in combination with drug therapy are an effective and safe method for the treatment of stable coronary artery disease and are characterized by a significant decrease in the mortality rate in comparison only with MT. In patients with PCI, a higher incidence of non-fatal myocardial infarction is detected with remote observation.

Key words: percutaneous coronary intervention, stable ischemic heart disease, drug therapy.

For citation: Kuznetsov V.A., Samoilova E.P., Bessonov I.S. et al. Percutaneous coronary interventions in comparison with medical therapy in patients with chronic ischemic heart disease: results of long-term follow-up. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 33–37. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.33-37

Введение

Определение оптимальной тактики лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и наличием стенозов коронарных артерий длительное время является предметом дискуссий. Во многом это связано с выводами исследования COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive druG Evaluation), где по результатам наблюдения за 4,6 года между группами пациентов после проведенных чрескожных коронарных

вмешательств (ЧКВ) и получавших только медикаментозную терапию (МТ) не было выявлено различий по частоте смертельного исхода [1]. Эти данные противоречат результатам недавно проведенных метаанализов, суммарно включающих около 48 тыс. пациентов, где было показано, что имплантация стента в сочетании с МТ как начальный метод лечения стабильной ИБС характеризуется значительным снижением смертности, развитием ИМ и необходимости повторной реваскуляризации [2, 3]. Установлено,

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов				
Показатель		Группа ЧКВ (n=150)	Группа МТ (n=150)	p
Средний возраст, лет		53±8	53±8	0,536
Мужчины		134 (89,3%)	135 (90,0%)	0,850
Артериальная гипертензия		35 (24,8%)	32 (21,3%)	0,497
Инфаркт миокарда		88 (59,9%)	98 (65,3%)	0,330
Сахарный диабет		138 (94,5%)	138 (92,0%)	0,467
Курение		32 (29,6%)	36 (45,5%)	0,039
Отягощенная наследственность по ИБС		22 (18%)	40 (26,7%)	0,091
Стенокардия напряжения	ФК I	7 (5,5%)	17 (11,3%)	0,290
	ФК II	59 (46,1%)	58 (38,7%)	
	ФК III	59 (46,1%)	72 (48,0%)	
	ФК IV	3 (2,0%)	3 (2,3%)	
Сердечная недостаточность	ФК I	22 (16,9%)	26 (17,3%)	0,807
	ФК II	92 (70,8%)	103 (68,7%)	
	ФК III	16 (12,3%)	20 (13,3%)	
	ФК IV	–	1 (0,7%)	

что в клинической практике кардиолога для пациентов часто характерно отсутствие высокой приверженности МТ [4]. Учитывая существующие противоречия, **целью** настоящей работы явилась оценка результатов проведения ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС в сравнении с изолированной МТ.

Материалы и методы

Из Регистра проведенных операций коронарной ангиографии [5] было отобрано 2 группы пациентов со стабильной ИБС. Первую группу составили 150 больных, которым в дополнение к МТ были выполнены ЧКВ (группа ЧКВ). В группу сравнения вошли пациенты со стабильной ИБС, находящиеся на изолированной МТ (группа МТ). Всем пациентам выполнено кардиологическое обследование: электрокардиография, эхокардиография, нагрузочные пробы (тредмил-тест, тест чреспищеводной электрокардиостимуляции), коронароангиография.

Для оценки отдаленных результатов всех больных приглашали на очный визит. В случае невозможности проведения очного визита проводили телефонный опрос или письменное анкетирование. В группе МТ отдаленные результаты были оценены у 138 (92%) пациентов, при этом у 78 (56,5%) – на очном визите, у 60 (43,5%) – по телефону или с помощью писем. В группе ЧКВ отдаленные результаты были оценены у 148 (98,7%) пациентов, при этом у 121 (80,8%) – на очном визите, у 27 (18,2%) – по телефону или с помощью писем. Медиана наблюдения в обеих группах составила 93 [48; 126] мес.

В группах оценивали частоту общей смертности, наличие инфарктов миокарда (ИМ), операций коронарного шунтирования (КШ). Также анализировали комбинированную точку MACE (major adverse cardiac events – основные неблагоприятные кардиальные события), включающую в себя ИМ, КШ и смертность. Не включены в анализ коронарные события, перенесенные пациентами после КШ.

Статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакета статистических программ SPSS for Windows (версия 21), Statistica. При нормальном распределении результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$); при распределении, отличном от нормального, значения представлены медианой и интерквартильным размахом – Me [25%; 75%]. Распределение количественных переменных определяли с помо-

щью критериев Колмогорова–Смирнова. При сравнении 2 групп при нормальном распределении количественных данных использовали t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – критерий Манна–Уитни. Качественные переменные в 2 группах сравнивали критерием χ^2 . Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Мейера с использованием F-критерия Кокса. Для оценки различий при построении кривых Каплана–Мейера использовали лог-ранк-тест и тест Бреслоу. Построение графиков проводили с использованием статистического пакета Statistica.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При анализе клинической характеристики групп (см. табл. 1) было выявлено, что пациенты не отличались по возрасту, большинство из них составили мужчины. Группы были сопоставимы по частоте сахарного диабета, артериальной гипертензии и ИМ в анамнезе. Не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий по выраженности стенокардии напряжения и сердечной недостаточности. В обеих группах пациентов в большинстве случаев ИБС была в рамках II и III функционального класса (ФК) стенокардии напряжения, а сердечная недостаточность в рамках I и II ФК (NYHA). В группе МТ чаще встречались курящие пациенты.

Ангиографическая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

При анализе ангиографической характеристики было установлено, что группы были сопоставимы по частоте стенозирования крупных эпикардиальных артерий: левой коронарной артерии (ЛКА), передней межжелудочковой артерии (ПМЖВ), правой коронарной артерии (ПКА), а также артерий второго порядка. В обеих группах преобладал правый тип кровоснабжения. Также группы были сопоставимы по количеству пораженных коронарных артерий.

Анализ отдаленных результатов продемонстрировал, что в группе ЧКВ смертность была ниже (табл. 3).

Однако развитие нефатального ИМ встречалось значительно реже у пациентов, находившихся на изолированной МТ. Аортокоронарное шунтирование (АКШ) реже проводилось у пациентов, кому были выполнены ЧКВ, однако эта разница была статистически незначима. Частота

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов

Показатель		Группа ЧКВ (n=150)	Группа МТ (n=150)	p
Наличие стеноза 50% и более	Ствол ЛКА	–	3,3	0,289
	ПМЖВ	52,7	50,0	0,231
	ПКА	47,3	52,0	0,346
	ОА	21,0	33,3	0,079
Артерии второго порядка		20,0	18,0	0,659
Характеристика поражения коронарного русла	однососудистое поражение	60,0	55,3	0,415
	двухсосудистое поражение	20,7	22,7	
	многососудистое поражение	19,3	22,0	
Тип коронарного кровообращения	сбалансированный	18,7	18,3	0,997
	левый	12,2	12,5	
	правый	69,1	69,2	

Примечание. ОА – огибающая артерия.

Таблица 3. Отдаленные результаты

Показатель	Группа ЧКВ (n=144)		Группа МТ (n=135)		p
	абс.	%	абс.	%	
Общая смертность	5	3,5	13	9,6	0,037
Инфаркт миокарда	24	16,7	10	7,4	0,018
АКШ	17	11,8	26	19,3	0,085
MACE	46	30,6	51	37,8	0,920

Рис. 1. Анализ выживаемости (Каплан–Мейер).

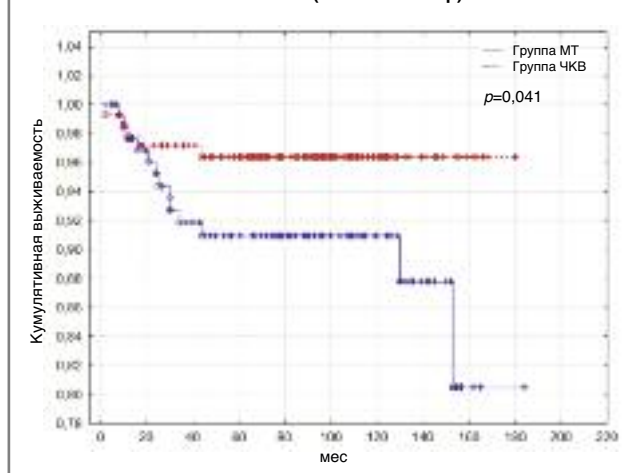
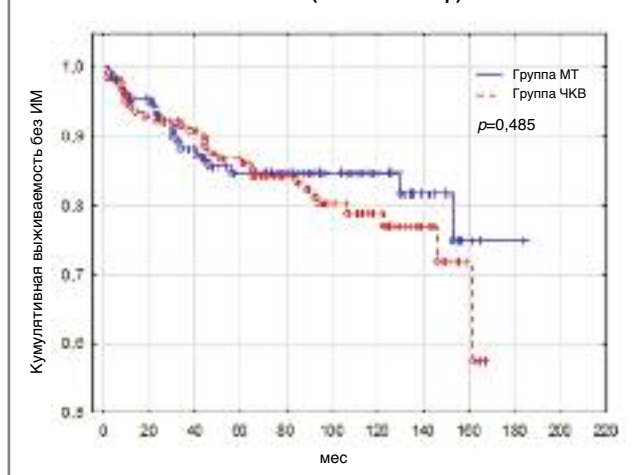


Рис. 2. Выживаемость без ИМ (Каплан–Мейер).



комбинированной конечной точки MACE (ИМ, КШ, смертность) статистически значимо не различалась в сравниваемых группах.

Кривые Каплана–Мейера, характеризующие выживаемость пациентов, представлены на рис. 1.

При анализе кривых Каплана–Мейера было установлено, что через 187 мес наблюдения в группе ЧКВ кумулятивный процент выживаемости был на 16% выше по сравнению с группой МТ ($p=0,041$). При этом позитивный эффект ЧКВ реализовывался после 20 мес и прогрессивно увеличивался до конца периода наблюдения.

Кривые Каплана–Мейера, характеризующие выживаемость пациентов без развития нефатального ИМ, представлены на рис. 2.

При анализе кривых Каплана–Мейера до 80 мес наблюдения в сравниваемых группах не определялось различий по частоте выживаемости без развития ИМ. В конце периода наблюдения кумулятивная выживаемость без развития ИМ в группе ЧКВ составила 58%, в группе МТ – 77%, однако эта разница была статистически незначима.

Кривые Каплана–Мейера, характеризующие выживаемость пациентов без проведения КШ, представлены на рис. 3.

При анализе кривых Каплана–Мейера было установлено: в конце периода наблюдения кумулятивная выживаемость без проведения КШ в группе была выше и составила 81%, в то время как в группе МТ этот показатель равнялся 77% ($p=0,012$). Различия по этому показателю определялись уже через 12 мес наблюдения и прогрессивно увеличивались до 120 мес наблюдения.

Выживаемость без развития MACE представлена на рис. 4.

При анализе кривых Каплана–Мейера было установлено, что начиная с 12-го месяца наблюдения до 110-го месяца выживаемость без развития событий MACE была выше в группе ЧКВ ($p=0,025$). Однако с 110-го месяца наблюдения кумулятивная выживаемость без развития событий MACE в группе ЧКВ продолжила прогрессивно снижаться до конца периода наблюдения. В конце периода наблюде-

Рис. 3. Выживаемость без АКШ (Каплан–Мейер).

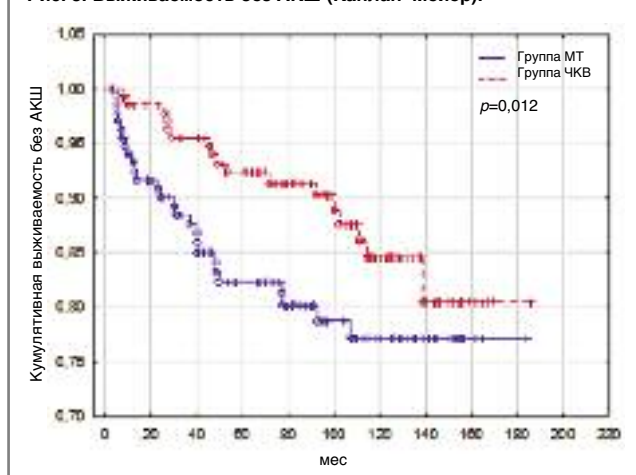
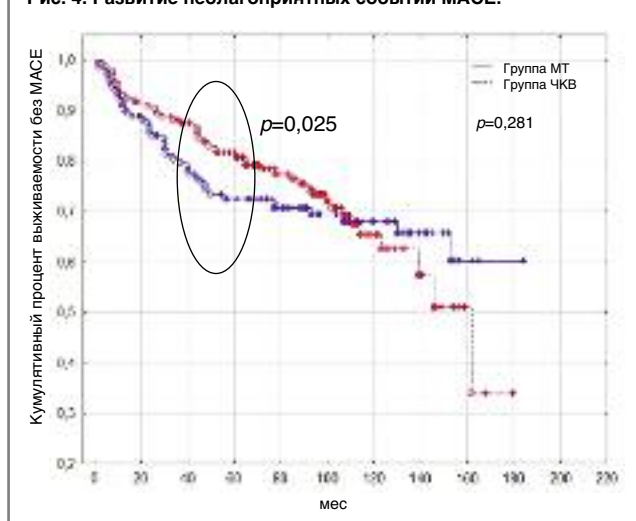


Рис. 4. Развитие неблагоприятных событий MACE.



ния кумулятивная выживаемость без развития событий MACE в группе ЧКВ составила 33%, а в группе МТ – 60%, однако эта разница была статистически незначима.

Обсуждение

В представленном нами исследовании было продемонстрировано значительное снижение смертности у пациентов со стабильной ИБС после проведения ЧКВ, причем позитивный эффект реваскуляризации отмечался уже через 20 мес и прогрессивно увеличивался до конца периода наблюдения. В ряде метаанализов, включающих от 8 до 12 рандомизированных исследований (в каждом более 7 тыс. пациентов) и сравнивающих эффективность проведения ЧКВ с изолированной медикаментозной терапией, напротив, не было выявлено статистически значимых различий в частоте смертности [6, 7]. С другой стороны, метаанализы нерандомизированных исследований и регистров реальной клинической практики (Real Life) показали значительное снижение смертности после проведения ЧКВ в сравнении только с МТ, что подтверждают полученные нами результаты [2, 3]. В существующих противоречиях между результатами рандомизированных исследований и результатами регистров реальной клинической практики можно выделить несколько возможных причин. Во-первых, это отсутствие необходимой репрезентативности при включении пациентов в рандомизированные исследования. Так, в исследовании COURAGE преимущественно были включены мужчины с высокой фракцией выброса левого желудочка, ранее не подвергавшиеся ЧКВ [1]. Также пациентам группы МТ по большинству прото-

колов исследований могли выполняться ЧКВ, следовательно, группы МТ в динамике уменьшались. Кроме того, проведение рандомизированных исследований предполагало строгое соблюдение стандартов МТ [8]. Известно, что проблема приверженности МТ является одной из самых острых в современной кардиологии. Так, в проведенном метаанализе, включающем 20 исследований (376 тыс. пациентов), было показано, что лишь 50% больных в течение 2 лет регулярно принимали рекомендованные препараты для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Для вторичной профилактики эта цифра была несколько выше и в среднем составила 66% [9]. В проведенном нами ранее исследовании было показано, что β -адреноблокаторы принимали лишь 55% пациентов, статины – 30%, ацетилсалициловую кислоту – 53%, тогда как в исследовании COURAGE частота приема статинов и β -адреноблокаторов составляла около 90%, а ацетилсалициловой кислоты – практически 100% [10]. Таким образом, на наш взгляд, основная причина различий данных рандомизированных клинических исследований и регистров реальной клинической практики в том, что консервативная терапия ИБС в том виде, как она реально проводится, существенным образом не влияет на смертность и прогноз заболевания.

В ряде исследований было показано, что проведение ЧКВ при отдаленном наблюдении не ассоциируется с увеличением частоты ИМ [2, 3]. Более того, в работе S.Bangalore и соавт. ЧКВ рассматривалось как метод, позволяющий снизить частоту спонтанного ИМ в сравнении с МТ [11]. Однако эти данные не согласуются с результатами нашего исследования. По нашим данным, у пациентов после проведения ЧКВ при отдаленном наблюдении частота развития ИМ выше по сравнению с группой МТ.

Существующий на сегодняшний день метод определения фракционного резерва коронарного кровотока (ФРК) является хорошим обоснованием проведения ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС. Имеющаяся доказательная база позволила Европейскому обществу кардиологов отнести выполнение ЧКВ при показателе ФРК < 0,8 к самому высокому классу рекомендаций (IA) при отсутствии других объективных данных об ишемии миокарда [8]. В ряде рандомизированных исследований было показано, что выполнение ЧКВ при значении ФРК < 0,8 характеризуется лучшими клиническими результатами [12, 13]. При этом метод определения ФРК, с одной стороны, позволяет избежать ненужных вмешательств, с другой – выполнить реваскуляризацию в случаях, когда данные коронарной ангиографии сомнительны. К сожалению, метод не получил широкого распространения в российских клиниках.

Выводы

ЧКВ в сочетании с МТ являются эффективным и безопасным методом лечения стабильной ИБС и характеризуются значительным снижением уровня смертности по сравнению с только МТ. При этом у пациентов после ЧКВ определяется более высокая частота нефатального ИМ при отдаленном наблюдении.

Литература/References

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503–16.
2. Wijeyesundera HC et al. Comparative-Effectiveness of Revascularization Versus Routine Medical Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Population-Based Study. *J Gen Intern Med* 2014; 8: 1–9.
3. Hannan EL et al. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. *Circulation*. 2012; 125 (15): 1870–9.
4. Wijeyesundera HC, Mitsakakis N, Witterman W et al. Achieving quality indicator benchmarks and potential impact on coronary heart disease mortality. *Can J Cardiol* 2011; 27 (6): 756–62.

5. Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Колунин Г.В. и др. Регистр проведенных операций коронарной ангиографии. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2010620075, зарегистрировано в Реестре базы данных 1 февраля 2010 г. / Kuznetsov V.A., Zyrianov I.P., Kolunin G.V. i dr. Registr provedennykh operatsii koronarnoi angiografii. Svidetel'stvo o gosudarstvennoi registratsii bazy dannykh №2010620075, zaregistrirovano v Reestre bazy dannykh 1 fevralia 2010 g. [in Russian]
6. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 312–9.
7. Pursnani S et al. Percutaneous Coronary Intervention Versus Optimal Medical Therapy in Stable Coronary Artery Disease A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Circulation: Cardiovasc Intervent* 2012; 5; 4: 476–90.
8. Kolh P et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Journal of Cardiothorac Surg* 2014; 46; 4: 517–92.
9. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012; 125 (9): 882–7.
10. Кузнецов В.А., Самойлова Е.П., Бессонов И.С. и др. Отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств в сравнении с медикаментозной терапией при лечении пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике. *Рос. кардиол. журн.* 2016; 2: 7–11. / Kuznetsov V.A., Samoilova E.P., Bessonov I.S. i dr. Otdalennye rezul'taty chreskoznykh koronarnykh vmeshatel'stv v sravnenii s medikamentoznoi terapiiei pri lechenii patsientov so stabil'noi ishemicheskoi bolezniu serdtsa v real'noi klinicheskoi praktike. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2016; 2: 7–11. [in Russian]
11. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous coronary intervention vs. optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2013; 127 (7): 769–81.
12. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH et al. Fractional flow reserve vs. angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360 (3): 213–24.
13. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (21): 2105–11.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецов Вадим Анатольевич – д-р мед. наук, проф., дир. Тюменского кардиологического научного центра ФГБНУ ТНИМЦ, засл. деят. науки РФ. E-mail: Kuznets@cardio.tmn.ru

Самойлова Елена Петровна – мл. науч. сотр., врач-кардиолог клин. отд-ния №2 Тюменского кардиологического научного центра ФГБНУ ТНИМЦ. E-mail: Samoilova_elena1985@mail.ru

Бессонов Иван Сергеевич – канд. мед. наук, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения №1 Тюменского кардиологического научного центра ФГБНУ ТНИМЦ. E-mail: bessonov@cardio.tmn.ru

Гуляева Елена Павловна – канд. мед. наук, зав. консультативным отд-нием, ст. науч. сотр. отд-ния артериальной гипертензии и коронарной недостаточности Тюменского кардиологического научного центра ФГБНУ ТНИМЦ. E-mail: gulyaeva@cardio.tmn.ru

Бердинских Светлана Германовна – канд. мед. наук, врач-кардиолог консультативного отд-ния Тюменского кардиологического научного центра ФГБНУ ТНИМЦ. E-mail: berdinskikh@cardio.tmn.ru

Горбатенко Елена Александровна – лаборант-исследователь ЛИД НОИМИ Тюменского кардиологического научного центра ФГБНУ ТНИМЦ. E-mail: elena@cardio.tmn.ru

Дьячков Сергей Михайлович – мл. науч. сотр. ЛИД НОИМИ Тюменского кардиологического научного центра ФГБНУ ТНИМЦ. E-mail: dyachkov@cardio.tmn.ru

Ярославская Елена Ильинична – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. ЛИД НОИМИ, врач ультразвуковой диагностики Тюменского кардиологического научного центра ФГБНУ ТНИМЦ. E-mail: yarovskaya@cardio.tmn.ru

Статины и сахарный диабет: взгляд кардиолога

О.Д.Остроумова✉

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

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ostroumova.olga@mail.ru

В статье рассмотрены вопросы назначения статинов больным сахарным диабетом для снижения сердечно-сосудистого риска в рамках первичной и вторичной профилактики. Приведены данные о целевых уровнях липопротеидов низкой плотности в разных подгруппах пациентов с сахарным диабетом, получающих терапию статинами. Также обсуждаются результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов, свидетельствующих о повышении риска развития новых случаев сахарного диабета, ассоциированного с приемом статинов. В статье представлены данные о распространенности этого нежелательного явления, зависимости от дозы и длительности приема статина, соотношении «польза/риск», перечисляются популяции пациентов с наибольшим риском развития сахарного диабета, ассоциированного с терапией статинами.

Ключевые слова: сахарный диабет, статины, сердечно-сосудистый риск, розувастатин.

Для цитирования: Остроумова О.Д. Статины и сахарный диабет: взгляд кардиолога. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 38–44. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.38-44

Review

Statins and diabetes mellitus: cardiologist's point of view

О.Д.Остроумова✉

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

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

✉ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

The article concerns statin use in patients with diabetes mellitus for cardiovascular risk reduction in primary and secondary prevention. Data on target levels of low-density lipoprotein in various subgroups of patients with diabetes mellitus receiving therapy with statins is presented. Also results of randomized clinical trials and meta-analyses that indicate the increase of risk for new events of diabetes mellitus associated with statins use are discussed. The article also presents data on the prevalence of this adverse event, its dependence on the dosage and duration of statin use, and benefit-risk profile. The populations of patients with the highest risk for diabetes mellitus associated with statins use are listed.

Key words: diabetes mellitus, statins, cardiovascular risk, rosuvastatin.

For citation: Ostroumova O.D. Statins and diabetes mellitus: cardiologist's point of view. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 38–44. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.38-44

Применение статинов у больных сахарным диабетом

Сахарный диабет (СД) – наиболее быстро распространяющееся заболевание: согласно прогнозам, число больных СД в 2030 г. достигнет 550 млн [1]. Несмотря на значительные успехи в лечении, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности у пациентов с СД 2-го типа (СД 2). Было подсчитано, что потерянные годы жизни для 50-летнего человека с СД в среднем составляют 6 лет и около 60% – это результат ССЗ [2]. СД сам по себе увеличивает риск ССЗ в среднем примерно в 2 раза, у женщин в большей степени по сравнению с мужчинами [3]. Артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и абдоминальное ожирение обычно сочетаются с СД 2 и еще больше повышают риск развития ССЗ [4, 5]. СД увеличивает летальность при ишемической болезни сердца, острым коронарным синдроме, несмотря на современные методы лечения [6].

Диабетическая дислипидемия представляет собой сочетание нарушений содержания в плазме липидов и липопротеидов, которые взаимосвязаны на уровне метаболизма, включая повышение уровня триглицеридов натощак и после приема пищи, а также низкий уровень холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [7]. Гипертриглицеридемия и/или низкий уровень ХС ЛПВП встречаются примерно у 1/2 больных СД [8]. Увеличение концентрации крупных частиц липопротеидов очень низ-

кой плотности (ЛПОНП) при СД 2 запускает каскад метаболических нарушений, приводящих к увеличению в циркулирующей крови остатков хиломикрон и ЛПОНП, мелких и плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и мелких частиц ЛПВП, которые функционально неполноценны [9]. Описанные аномалии не являются изолированными нарушениями, они тесно связаны друг с другом. Также у больных СД 2 повышен уровень аполипопротеина С3 [10]. Все вместе эти компоненты составляют атерогенную липидную триаду, которая также характеризуется увеличением концентрации аполипопротеина В (АпоВ) в связи с повышенным содержанием частиц, в формировании которых он участвует [7]. Важен тот факт, что богатые триглицеридами липопротеиды (включая хиломикроны) и их остатки несут по одной молекуле АпоВ, как и частицы ЛПНП. Исходя из изложенного становится понятным, что *злокачественный характер диабетической дислипидемии не всегда удастся выявить при проведении рутинного анализа липидов, так как уровень ХС ЛПНП часто остается в нормальных пределах.*

Ключевые положения Европейских рекомендаций по диагностике и лечению дислипидемий (2016 г.) [7]

1. Всем больным СД 1 с наличием микроальбуминурии и/или болезни почек рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП (минимум на 50%) назначением статинов в

Рис. 1. Влияние статинов на риск ССЗ у пациентов с СД.

- Метаанализ 14 исследований статиноterapiи с участием 18 686 пациентов с СД (1466 – с СД 1 и 17 220 – с СД 2)
- Средний период наблюдения составил 4,3 года
- У пациентов с СД терапия статинами приводит к существенному снижению риска ССЗ:

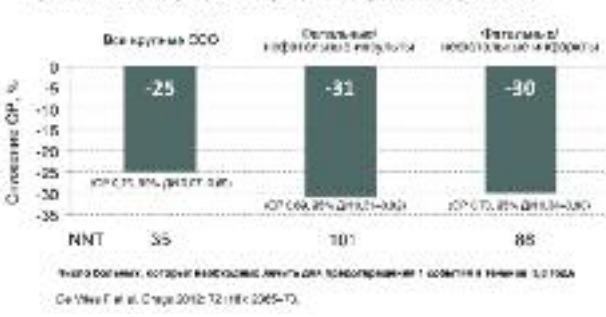


Рис. 2. Терапия статинами играет ключевую роль в снижении риска ССЗ у больных СД.



Рис. 3. Статины в первичной профилактике у пациентов с СД.

- Метаанализ применения статинов только у пациентах с СД без ССЗ
- Включено 4 исследования, 10 187 пациентов, средний период наблюдения – 3,8 года
- Терапия статинами приводит к существенному снижению риска ССЗ



качестве средства выбора (в некоторых случаях показана комбинированная терапия) независимо от исходной концентрации ХС ЛПНП. (Класс рекомендаций, I уровень доказанности С.)

2. У пациентов с СД 2 и ССЗ или хронической болезнью почек, а также у пациентов в возрасте старше 40 лет без ССЗ, но с наличием одного и более других факторов риска (ФР) или с признаками поражения органов-мишеней рекомендуемый уровень ХС ЛПНП составляет менее 1,8 ммоль/л (<70 мг/дл); дополнительными целями терапии являются уровни ХС неЛПВП (ХС, не связанный ЛПВП) менее 2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) и АпоВ<80 мг/дл. (Класс рекомендаций I, уровень доказанности В.)
3. У пациентов с СД 2 без дополнительных ФР основной целью терапии является достижение уровня ХС

ЛПНП<2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Дополнительными целями лечения является достижение уровня ХС неЛПВП <3,4 ммоль/л (130 мг/дл) и уровня АпоВ<100 мг/дл. (Класс рекомендаций I, уровень доказанности В.)

Итак, кому из пациентов с СД необходимо назначение статинов?

1. Всем больным СД 1 с наличием микроальбуминурии и/или болезни почек.
2. Пациентам любого возраста с СД 2 и наличием ССЗ или хронической болезни почек.
3. Пациентам с СД 2 в возрасте старше 40 лет без ССЗ, но с наличием других ФР (курение, дислипидемия и др.) или с признаками поражения органов-мишеней [7].

Данные рекомендации основаны на результатах большого количества исследований и нескольких метаанализов. Так, метаанализ 14 исследований статиноterapiи с участием 18 686 пациентов с СД (1466 – с СД 1 и 17 220 – с СД 2), средний период наблюдения – 4,3 года, убедительно показал, что у пациентов с СД терапия статинами приводит к существенному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений – ССО (рис. 1) [11]. Терапия статинами играет ключевую роль в снижении риска ССЗ у больных СД в рамках как первичной, так и вторичной профилактики (рис. 2) [12–17]. Так, специальный метаанализ применения статинов только у пациентов с СД без ССЗ (4 исследования, 10 187 пациентов, средний период наблюдения – 3,8 года) продемонстрировал, что терапия статинами приводит к существенному снижению риска ССЗ, в том числе фатальных/нефатальных инфарктов миокарда (ИМ), фатальных/нефатальных инсультов (рис. 3) [18].

Какой статин выбрать? Хотя европейские [7] и российские [19] рекомендации не указывают на выбор конкретного статина при лечении пациентов с СД, очевидно, что этот выбор – важный вопрос для практикующего врача. Безусловно, определяющим является эффективность снижения ХС ЛПНП, поскольку рекомендованные целевые уровни этого показателя для больных СД очень низкие и достигнуть их в реальной практике очень сложно. В связи с этим возможно обсуждать только так называемую высокоинтенсивную статиноterapiю, т.е. выбор препарата по сути сводится к выбору – аторвастатин или розувастатин? Имеется ряд публикаций, в которых сравнивали эффективность двух этих статинов в разных дозах между собой у больных СД [20–23].

Так, в исследовании ANDROMEDA (A raNdomezed, Double-blind study to compare Rosuvastatin [10 & 20 mg] and atorvastatin [10 & 20 mg] in patients with type II Diabetes) [20] у пациентов с СД 2 сравнили эффективность низких доз розувастатина и аторвастатина (10 и 20 мг) в снижении уровня ХС ЛПНП и С-реактивного белка (СРБ). Период наблюдения составил 16 нед. Как критерий эффективности использовался процент достижения целевых уровней этих показателей (ХС ЛПНП<70 мг/дл и СРБ<2 мг/л через 8 и 16 нед лечения). Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что в группе розувастатина целевые значения ХС ЛПНП и СРБ были достигнуты у статистически значимо ($p<0,001$) большего числа пациентов, чем в группе аторвастатина (44 и 23% – через 8 нед, 58 и 37% – через 16 нед соответственно для группы розувастатина и аторвастатина).

Исследование CORALL (a randomized, open-label, parallel group, multicentre, phase IIb study to Compare the effect of RSV with Atorvastatin on apoB/apoA1 ratio in patients with type 2 diabetes mellitus and dyslipidaemia) [21] было выполнено в Нидерландах и так же, как исследование ANDROMEDA, имело целью сравнить эффективность розувастатина и аторвастатина в лечении пациентов с СД 2. Однако в CORALL допускалась титрация доз обоих статинов до максимально рекомендованных: розувастатин назначали в дозах 10, 20 или 40 мг, аторвастатин – 20, 40 или 80 мг. Стартовые дози-

ровки составили 10 мг для розувастатина и 20 мг для аторвастатина, титрация дозы при необходимости проводилась 1 раз в 6 нед. Общий период наблюдения составил 24 нед. Согласно полученным результатам, розувастатин превосходил аторвастатин в снижении концентрации ХС ЛПНП, а также отношения ApoB/ApoA1 по всему спектру дозировок. Целевые значения ХС ЛПНП (<2,6 ммоль/л) были достигнуты у 82, 84 и 92% больных СД 2, получавших розувастатин в дозах 10, 20 и 40 мг/сут соответственно, и у 73, 79 и 81% пациентов, получавших 20, 40 и 80 мг/сут аторвастатина соответственно. Терапия обоими исследуемыми статинами хорошо переносилась пациентами.

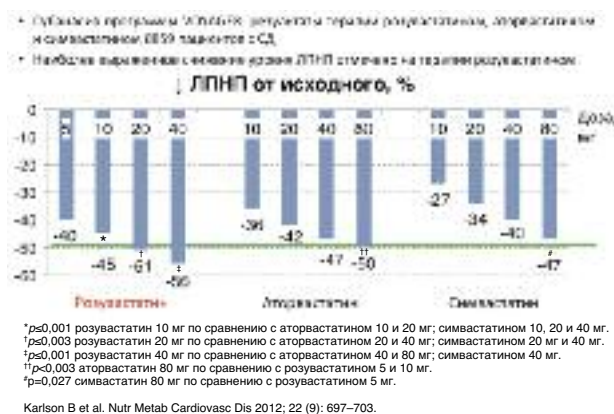
Сходные результаты получены и в шведском рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах URANUS (Use of Rosuvastatin versus Atorvastatin in type 2 diabetes mellitus US patients) [22]. В нем приняли участие 465 пациентов с СД 2, которые были рандомизированы в группы розувастатина и аторвастатина. Стартовые дозы обоих статинов составили 10 мг/сут. При необходимости в дальнейшем проводилась титрация доз: розувастатина – до 40 мг, аторвастатина – до 80 мг. Авторы также выявили, что розувастатин статистически значимо ($p < 0,0001$) превосходил аторвастатин в снижении уровня ХС ЛПНП как на фоне приема стартовой дозы (4 нед), так и в период титрования (12 нед). Целевые уровни ХС ЛПНП на фоне применения розувастатина в дозе 10 мг были достигнуты у 81% больных, тогда как на фоне лечения аторвастатином в дозе 10 мг – лишь у 65% (различия между группами были статистически значимы; $p < 0,0001$). Превосходство розувастатина сохранилось и к концу 16-й недели (конец периода наблюдения) – 94 и 88% соответственно в группах розувастатина и аторвастатина; $p < 0,05$.

Наконец, особого внимания заслуживают результаты метаанализа VOYAGER (An individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin – Метаанализ данных по терапии статинами по индивидуальным пациентам в группах риска: эффекты розувастатина, аторвастатина и симва-статина) [23]. В этот метаанализ включены индивидуальные данные 32 258 пациентов из 37 рандомизированных исследований, в которых сравнивались липидснижающие эффекты розувастатина с эффектами аторвастатина и симва-статина. Среди этих пациентов были почти 9 тыс. пациентов с СД. Специальный субанализ программы VOYAGER посвящен анализу результатов терапии розувастатином, аторвастатином и симвастатином 8859 пациентов с СД [23]. Согласно полученным результатам (рис. 4), наиболее выраженное снижение уровня ЛПНП отмечено на терапии розувастатином. Процент больных, у которых удалось достигнуть снижения ЛПНП на 50% и более от исходного уровня, составил 42 и 63% в группе аторвастатина (для дозы 40 и 80 мг соответственно), 62 и 79% – в группе розувастатина (для дозы 20 и 40 мг соответственно).

Если на фоне применения высоких доз статинов целевой уровень ЛПНП у больных СД не достигнут, какие препараты рекомендованы в составе комбинированной терапии? Согласно российским рекомендациям [19], «при отсутствии ожидаемого эффекта показана комбинированная терапия с эзетимбом или фенофибратом».

Возможно ли ухудшение гликемического контроля у пациентов с СД 2 на фоне терапии статинами? Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) указывает на возможный риск ухудшения гликемического контроля у пациентов с СД 2 на фоне терапии статинами [24]. Хотя согласно результатам метаанализа 26 рандомизированных клинических исследований – РККИ (3232 пациента, период наблюдения от 4 нед до 4 лет) [25], посвященных сравнению эффективности терапии статинами с таковой плацебо или обычной практикой в отно-

Рис. 4. Эффективность различных дозировок статинов в снижении ЛПНП у пациентов с СД.



шении параметров контроля гликемии, в целом не обнаружено значимого влияния терапии статинами на уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) или концентрацию глюкозы плазмы натощак. При этом терапия аторвастатином ассоциировалась с умеренным повышением уровня HbA_{1c} (средневзвешенные различия – 0,20%; 95% доверительный интервал – ДИ 0,08–0,31), тогда как терапия симвастатином, напротив, ассоциировалась с умеренным снижением уровня HbA_{1c} (–0,26%; 95% ДИ –0,48–0,04). Не установлено значимого влияния терапии ловастатином, розувастатином и церивастатином на уровень HbA_{1c}. Даже если на фоне терапии статинами у больных СД будет незначительное увеличение уровня HbA_{1c}, этот факт можно считать клинически незначимым, поскольку, как хорошо известно, эндокринологам на протяжении всей жизни пациентов с СД приходится заниматься коррекцией углеводного обмена, поэтому возможное некоторое его ухудшение на фоне применения статинов не представляется чем-то удручающим при наличии значительного положительного эффекта, способствующего предотвращению фатальных сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, применение статинов для лечения больных СД на сегодняшний день не вызывает сомнений. При этом очень важно достигать целевых уровней ХС ЛПНП, поскольку только при этом условии значительно улучшается риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При выборе конкретного препарата необходимо ориентироваться на соотношение эффективность/безопасность (в том числе в плане влияния на метаболизм углеводов). В ряде исследований отмечена высокая эффективность розувастатина, при этом важно выбирать оригинальный препарат. Ведь доказательства эффективности и безопасности получены в клинических исследованиях именно оригинального розувастатина, препарата Крестор®.

Статины и риск развития СД

Несмотря на значительную пользу терапии статинами в снижении сердечно-сосудистого риска, их применение может повышать риск развития СД, что стало активно обсуждаться в медицинской литературе фактически сразу после окончания исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [17], и этот негативный эффект стал приписываться исключительно розувастатину. Участниками исследования JUPITER [17] стали 17 603 человека без ССЗ и СД. Они были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа получала 20 мг розувастатина 1 раз в сутки, 2-я – плацебо. Период наблюдения составил 5 лет, в течение которых учитывалось достижение первичных конечных точек (ИМ, ишемический инсульт, обращения в клинику по поводу нестабильной стенокардии, артериальная реваскуля-

ризация, кардиоваскулярная смерть), а также вторичных параметров, таких как венозная тромбоэмболия, СД, общая смертность. Принимали во внимание также изначальное наличие основных ФР развития СД: метаболического синдрома, гипергликемии натощак, индекса массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², уровня HbA_{1c} $> 6\%$.

В 2008 г. анализ результатов исследования JUPITER показал хотя и небольшое, но, к сожалению, статистически значимое увеличение частоты новых случаев СД в группе розувастатина 20 мг по сравнению с группой плацебо [17, 26]. Впоследствии были проанализированы данные других РКИ с использованием статинов для оценки их потенциального влияния на риск развития СД. В результате в 2012 г. FDA приняло решение дополнить инструкции по применению всех статинов информацией о повышении уровней HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак на фоне терапии статинами [24].

Диабетогенный эффект статинов вызывает много дискуссий и продолжает активно изучаться. Поэтому необходимо отметить несколько ключевых положений, актуальных на сегодняшний день:

1. Диабетогенный эффект статинов является класс-эффектом.
2. Диабетогенный эффект статинов является дозозависимым эффектом.
3. Повышенный риск развития СД 2 имеет место не у всех пациентов. Наибольшему риску СД, ассоциированному с терапией статинами, подвержены особые группы пациентов – женщины, пожилые, азиаты, имеющие повышенный уровень глюкозы плазмы и триглицеридов натощак, ИМТ > 30 кг/м².
4. Терапия статинами ассоциирована хоть и со статистически значимым, но с умеренным повышением риска развития новых случаев СД. Согласно детальному анализу исследования JUPITER [17], чтобы развился 1 случай СД 2, надо пролечить 167 пациентов 20 мг розувастатина в течение 5 (!) лет.
5. Снижение риска развития ССО на фоне терапии статинами существенно перевешивает риск возникновения СД 2.

Диабетогенный эффект статинов является класс-эффектом. N.Sattar и соавт. [27] представили результаты метаанализа (13 РКИ, 91 140 пациентов без СД на момент включения в исследование) с использованием статинов либо vs плацебо, либо vs обычная клиническая практика. За период наблюдения (в среднем 4 года) у пациентов, получавших статины, было зарегистрировано на 174 новых случая СД больше (2226 и 2052 соответственно). Таким образом, взвешенный относительный риск (ОР) развития СД составил 1,09 (95% ДИ 1,02–1,17) при отсутствии гетерогенности между исследованиями ($I^2=11,2\%$). При этом значимых различий между изученными статинами (аторвастатин 10 мг/сут, ловастатин 20–40 мг/сут, правастатин 10–40 мг/сут, розувастатин 10–20 мг/сут, симвастатин 20–40 мг/сут) в отношении диабетогенного потенциала выявлено не было.

Диабетогенный эффект статинов является дозозависимым эффектом [28–30]. Взаимосвязь интенсивного режима терапии статинами (аторвастатин 80 мг или симвастатин 80 мг) по сравнению с обычным режимом (аторвастатин 10 или 20 мг, правастатин 40 мг, симвастатин 20 или 40 мг) и риском развития СД проанализирована в метаанализе 5 РКИ с участием 32 752 пациентов, исходно не имевших СД [28]. СД чаще развивался у пациентов, получавших более высокие дозы статинов, по сравнению с обычными – 1449 (8,8%) и 1300 (8,0%). Взвешенный ОР развития СД составил 1,12 (95% ДИ 1,04–1,22), при этом гетерогенность между исследованиями отсутствовала ($I^2=0\%$). Этот метаанализ четко продемонстрировал дозозависимость связи между риском развития СД и терапией

статином [6]. Число пациентов, которых необходимо лечить высокими дозами статинов в течение 1 года для развития одного случая СД, составило 498 [29].

В 2011 г. D.Waters и соавт. [30] изучали риск развития СД среди пациентов, получавших аторвастатин, на основании результатов трех крупных исследований: TNT – Treating to New Targets (аторвастатин 80 мг/сут vs аторвастатин 10 мг/сут) у пациентов с ишемической болезнью сердца; IDEAL – Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (аторвастатин 80 мг/сут vs симвастатин 20 мг/сут) у пациентов, перенесших ИМ; SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (аторвастатин vs плацебо) у пациентов с недавно перенесенным мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой. В соответствии с данными анализа прием аторвастатина в дозе 80 мг/сут сопровождался статистически значимым повышенным риском развития СД по сравнению с группой плацебо в исследовании SPARCL (новые случаи СД 8,71 и 6,06% в группах аторвастатина 80 мг и плацебо соответственно; скорректированный риск: 95% ДИ 1,37 (1,08–1,75); $p=0,011$). В двух других исследованиях также прослеживалась тенденция к увеличению количества случаев впервые выявленного СД на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут по сравнению с приемом аторвастатина или симвастатина в более низких дозах). Так, в исследовании IDEAL новые случаи СД зарегистрированы в 6,40 и 5,59% в группах аторвастатина 80 мг и симвастатина 20 мг соответственно; скорректированный риск: 95% ДИ 1,19 (0,98–1,43); $p=0,075$. А в исследовании TNT новые случаи СД были отмечены в 9,24% в группе аторвастатина 80 мг по сравнению с 8,11% в группе аторвастатина 10 мг; скорректированный риск: 95% ДИ 1,10 (0,94–1,29); $p=0,226$ [30].

Таким образом, полученные результаты показывают, что риск развития СД на фоне лечения статинами увеличивается при приеме препаратов в более высокой дозе, а также при терапии более мощными статинами.

Наибольшему риску СД, ассоциированному с терапией статинами, подвержены особые группы пациентов [29, 31]. Для оценки индивидуального риска развития СД, ассоциированного с терапией статинами, необходимо учитывать следующие факторы [29–33]:

- 1) глюкоза плазмы натощак более 5,6 ммоль/л (> 100 мг/дл);
- 2) триглицериды плазмы натощак более 1,7 ммоль/л (> 150 мг/дл);
- 3) ИМТ > 30 кг/м²;
- 4) АГ;
- 5) женский пол, синдром поликистозных яичников;
- 6) пожилой возраст (особенно при терапии высокими дозами статинов);
- 7) принадлежность к азиатской расе;
- 8) семейный анамнез СД 2;
- 9) длительность терапии статинами;
- 10) сопутствующая терапия диабетогенными препаратами.

Множественный регрессионный анализ трех исследований в целом и по отдельности, выполненный D.Waters и соавт. [30], выявил факторы, существенно повышающие риск развития СД: глюкоза плазмы натощак более 5,6 ммоль/л (> 100 мг/дл), триглицериды натощак более 1,7 ммоль/л (> 150 мг/дл), ИМТ > 30 кг/м², АГ. О более высоком риске развития СД на фоне терапии статинами у пожилых пациентов свидетельствуют результаты метаанализа N.Sattar и соавт. [27]. Результаты post-hoc-анализа исследования JUPITER показали, что риск развития новых случаев СД, ассоциированного с терапией статинами, у женщин был существенно выше, чем у мужчин (50%; $p=0,008$ и 13%; $p=0,29$ соответственно) [32]. В проспективном контролируемом исследовании терапия аторвастатином приводила к значительному увеличению инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников [33].

Риск новых случаев СД в зависимости от количества ФР [30]						
Количество ФР*	Исследование TNT(n=7595)		Исследование IDEAL (n=7461)		Исследование SPARCL (n=3803)	
	частота, n (%)	ОР (95% ДИ)	частота, n (%)	ОР (95% ДИ)	частота, n (%)	ОР (95% ДИ)
0	22/1505 (1,46)	1,0	31/1996 (1,55)	1,0	16/776 (2,06)	1,0
1	117/2576 (4,54)	3,19 (2,02–5,02)	120/2748 (4,37)	2,89 (1,95–4,29)	61/1354 (4,51)	2,23 (1,31–3,95)
2	206/2082 (9,89)	7,15 (4,60–11,09)	146/1802 (8,1)	5,48 (3,72–8,08)	91/1085 (8,39)	4,28 (2,52–7,28)
3	218/1112 (19,6)	14,91 (9,62–23,1)	116/778 (14,9)	10,54 (7,09–15,7)	76/480 (15,8)	8,58 (5,0–14,71)
4	96/320 (30,0)	25,40 (16,0–40,4)	34/137 (24,8)	18,78 (11,5–30,6)	37/108 (34,3)	2016 (11,2–36,3)
Всего	659/7595 (8,68)		447/7461 (5,99)		281/3803 (7,39)	

*ФР развития СД: глюкоза плазмы натощак более 5,6 ммоль/л (>100 мг/дл), триглицериды натощак более 1,7 ммоль/л (>150 мг/дл), ИМТ>30 кг/м², АГ.
Примечание. ОР (95% ДИ) развития СД в группе пациентов с наличием ФР СД по сравнению с их отсутствием. Достоверность всех различий с группой пациентов без ФР, p<0,0001.

Подгрупповой анализ исследования Women's Health Initiative с участием 153 840 женщин в постменопаузе, основанный на оценке расовой/этнической принадлежности, выявил увеличение риска СД у женщин азиатской расы на 78% (ОР 1,78, 95% ДИ 1,32–2,40), у женщин белой расы – на 49% (ОР 1,49, 95% ДИ 1,38–1,62) [34]. Это позволяет предполагать, что азиаты в большей степени подвержены риску развития СД, ассоциированного с терапией статинами.

Риск развития СД на фоне терапии статинами возрастает по мере увеличения количества ФР, имеющих у пациента [30]. Эти данные получены в исследовании D.Waters и соавт. (см. таблицу) [30].

Также был выполнен post-hoc-анализ исследования JUPITER для оценки соотношения польза (от снижения риска ССО)/риск (развития новых случаев СД) [35]. У пациентов с одним и более ФР развития СД терапия розувастатином по сравнению с таковой плацебо способствовала повышению риска СД на 28% ($p=0,01$). У пациентов без ФР развития СД терапия розувастатином не приводила к повышению риска СД ($p=0,99$) [35, 36].

Результаты метаанализов РКИ свидетельствуют, что **терапия статинами ассоциирована хотя и со статистически значимым, но с умеренным повышением риска развития новых случаев СД** – на 10–12%, причем этот риск несколько выше при использовании интенсивных режимов статинотерапии [29]. Если более детально проанализировать результаты исследования JUPITER [17, 32, 35], то в нем было зафиксировано всего 270 новых случаев СД 2 на терапии розувастатином 20 мг против 216 – в группе плацебо: повышение ОР на 25% при 95% ДИ 1,05–1,49 (новые случаи: 3% розувастатин 20 мг против 2,4% плацебо и HbA_{1c} 5,9% против 5,8%), а время до появления СД 2 составило 84,3 нед на фоне приема статина против 89,7 нед – на плацебо: ускорение на 5,4 нед (!). В то же время для того, чтобы развился 1 случай СД 2, надо пролечить 167 пациентов 20 мг розувастатина в течение 5 (!) лет (показатель Number Need to Harm – NNH=1/[(216/8864)–(270/8857)]=1/(0,024–0,03)=1/0,006=166,6).

Снижение риска развития ССО на фоне терапии статинами существенно перевешивает риск возникновения СД 2. Ряд расчетных данных свидетельствует о том, что польза назначения статинов существенно превышает риск СД: несколько предотвращенных ССО на 1 новый случай СД, ассоциированного с терапией статинами или интенсификацией терапии статинами [29]. Статины снижают риск ИМ, инсульта, коронарной реваскуляризации и сердечно-сосудистой смерти на 25–30% [29]. Это снижение риска ССО выражено в большей степени при терапии более высокими дозами статинов. При этом терапия статинами ассоциирована с умеренным повышением риска развития новых случаев СД на 10–12%, причем этот риск

несколько выше при использовании интенсивных режимов статинотерапии [29].

Как было упомянуто, по результатам специального post-hoc-анализа исследования JUPITER – оценка соотношения польза (снижение риска ССО)/риск (развитие новых случаев СД) [35], у пациентов с одним и более ФР развития СД терапия розувастатином по сравнению с плацебо способствовала снижению риска первичной конечной точки на 39% ($p=0,0001$) и повышению риска СД на 28% ($p=0,01$). То есть на 54 новых случая СД приходилось 134 предотвращенных сердечно-сосудистых события. У пациентов же без ФР развития СД терапия розувастатином ассоциировалась со снижением риска первичной конечной точки на 52% ($p=0,0001$) без повышения риска СД ($p=0,99$) [29, 35, 36].

Анализ, ограниченный только пациентами, у которых за период наблюдения развился СД, показал снижение сердечно-сосудистого риска на фоне терапии розувастатином по сравнению с плацебо (ОР 0,63, 95% ДИ 0,25–1,60), сопоставимое с таковым в целом в исследовании (ОР 0,56, 95% ДИ 0,46–0,69) [6]. Абсолютная польза от снижения риска ССО на терапии розувастатином превышала риск развития новых случаев СД у пациентов с ФР развития СД и без таковых [29].

По данным метаанализа [28], число пациентов, которых необходимо лечить высокими дозами статинов в течение 1 года для развития 1 случая СД, составило 498, а число пациентов, которых необходимо лечить в течение 1 года для предотвращения 1 ССО, составило 155. Таким образом, если 498 пациентов в течение 1 года лечить статинами в высоких дозах по сравнению с терапией обычными дозами, то удастся предотвратить 3,2 ССО, при этом СД разовьется только в 1 случае [29].

Заключение

Подводя итоги, хочется закончить цитатой из Европейских рекомендаций по диагностике и лечению дислипидемий (2016 г.) [7]: «В последних исследованиях отмечена отчетливая тенденция к появлению новых случаев СД 2 у пациентов, получающих статины. Однако это обстоятельство не должно повлиять на решение о необходимости проведения терапии, так как положительное влияние статинов на снижение риска развития ССЗ существенно перевешивает это негативное последствие терапии статинами».

Литература/References

1. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. Lancet Diabetes Endocrin 2014; 2: 56–64.
2. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011; 364: 829–41.

3. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013; 56: 686–95.
4. Liu J, Grundy SM, Wang W et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007; 153: 552–8.
5. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012; 126: 1301–13.
6. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; 298: 765–75.
7. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
8. Scott R, O'Brien R, Fulcher G et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32: 493–8.
9. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1225–36.
10. Taskinen MR, Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 239: 483–95.
11. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371 (9607): 117–25. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X
12. Rydén L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28 (1): 88–136.
13. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (7): 1225–8.
14. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (14): 1425–35.
15. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333 (20): 1301–7.
16. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279 (20): 1615–22.
17. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359 (21): 2195–207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646
18. De Vries FM, Denig P, Pouwels KB et al. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs* 2012; 72 (18): 2365–73. DOI: 10.2165/11638240-000000000-00000
19. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3: 5–22. / Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii, VI peresmotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 3: 5–22. [in Russian]
20. 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.
21. Wolffenbuttel BHR, Franken AAM, Vincent HH on behalf of the DUTCH CORALL study group. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes – CORALL study. *J In Med* 2005; 257: 531–9.
22. Sorof J, Berne Ch, Siewert-Delle A et al on behalf of the URANUS study investigators. Effect of rosuvastatin or atorvastatin on urinary albumin excretion and renal function in type 2 diabetic patients. *Diab Res Clin Practice* 2006; 72: 81–7.
23. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ et al. A VOYAGER Meta-Analysis of the Impact of Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Levels in Patients With Hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 2016; 117 (9): 1444–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.011
24. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: important safety label changes to cholesterol lowering statin drugs. Available at: www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm
25. Zhou Y, Yuan Y, Cai RR et al. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14 (12): 1575–84.
26. Astra Zeneca. Clinical briefing document – Endocrine and Metabolic Drugs Advisory Committee meeting for rosuvastatin (Crestor). Available at: www.fda.gov/downloads/advisory-committees/committees-esmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisory-committee/ucm193831.pdf
27. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 75: 735–42.
28. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305 (24): 2556–64.
29. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В. Терапия статинами и риск развития сахарного диабета. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвып. 2015; 11: 33–9. / Kobalava Zh.D., Villeva'de S.V. Terapiia statinami i risk razvitiia sakharnogo diabeta. Effektivnaia farmakoter. Endokrinologiya. Spetsvyp. 2015; 11: 33–9. [in Russian]
30. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (14): 1535–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.047
31. Ruscica M, Macchi C, Morlotti B et al. Statin therapy and related risk of new-onset type 2 diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2014; 25 (5): 401–6.
32. Mora S, Glynn RJ, Hsia J et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010; 121 (9): 1069–77.
33. Puurunen J, Pitonen T, Puukka K et al. Statin therapy worsens insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (12): 4798–807.
34. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012; 172 (2): 144–52.
35. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380 (9841): 565–71.
36. Yoon JS, Lee HW. Diabetogenic effect of statins: a double-edged sword? *Diabetes Metab J* 2013; 37 (6): 415–22.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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

Предиабет: неотвратим ли переход в сахарный диабет?

В.Д.Забелина✉

Медицинский центр ЗАО «Коопвнешторг». 109012, Россия, Москва, Большой Черкасский пер., д. 13/14, стр. 3 АБВ

✉v.zabelina.gm@gmail.com

Сахарный диабет стал всемирной эпидемией, и профилактика заболевания становится наиважнейшей задачей. Стадия предиабета занимает 6–12 лет перед манифестом сахарного диабета типа 2, и в этот период еще есть возможность остановить развитие нарушения углеводного обмена. Необходимо проводить скрининг нарушений углеводного обмена – определение гликированного гемоглобина крови, проведение глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы, особенно в группах высокого риска диабета. При выявлении предиабета рекомендована оптимизация стиля жизни: увеличение физической активности, снижение массы тела, соблюдение диеты с ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов, обогащением рациона клетчаткой. Целесообразно лечение метформинном. Рекомендовано проведение самоконтроля портативными глюкометрами, параметры которых удовлетворяют современным стандартам точности.

Ключевые слова: нарушение толерантности к глюкозе, предиабет, группы риска предиабета, самоконтроль, современные системы оценки уровня глюкозы.

Для цитирования: Забелина В.Д. Предиабет: неотвратим ли переход в сахарный диабет? Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 46–53.

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.46-53

Review

Pre-diabetes: can diabetes mellitus development be avoided?

V.D.Zabelina✉

Medical Center "Koopvneshtorg". 109012, Russian Federation, Moscow, Bol'shoi Cherkasskii per., d. 13/14, str. 3 ABV

✉v.zabelina.gm@gmail.com

Abstract

Because of a worldwide epidemic of diabetes mellitus the disease prophylaxis is one of the most important issues nowadays. Pre-diabetes lasts for 6–12 years before diabetes mellitus type 2 manifests. In that period it is possible to cease the carbohydrate metabolism disorder development. Screening for carbohydrate metabolism disorder including glycated hemoglobin tests and glucose loading test with 75 g glucose is essential in populations where risk of diabetes development is high. In case of pre-diabetes lifestyle changes are recommended: increase of physical activity, weight reduction, keeping to diet cutting on fats and easily digested carbohydrates, enrichment the ration with dietary fiber. Metformin use is reasonable. It is recommended for patients to control the glucose level with portable glucose monitor that fulfill the present accuracy standards.

Key words: glucose intolerance, pre-diabetes, pre-diabetes risk groups, self-control, modern systems of glucose assessment.

For citation: Zabelina V.D. Pre-diabetes: can diabetes mellitus development be avoided? Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 46–53.

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.46-53

Сахарный диабет (СД) является одной из приоритетных проблем, стоящих перед медицинской наукой и здравоохранением практически всех стран мира. Связано это с высоким риском осложнений и смертности при СД. Так, преждевременная смертность, обусловленная СД, сокращает продолжительность жизни на 12–14 лет, риск ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД типа 2 (СД 2) в 2–4 раза выше, чем в остальной популяции, и 75–80% лиц с СД погибают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–3]. Кроме того, социальная значимость СД состоит в том, что его сосудистые осложнения приводят к ранней инвалидизации.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость СД носит характер нарастающей пандемии. Так, по данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2017 г. достигла 425 млн человек, а согласно прогнозам, к 2045 г. СД будут страдать 629 млн человек [27]. Высокие темпы роста распространенности диабета стали предметом рассмотрения этой проблемы на 61-й Генеральной Ассамблее ООН, на ней была принята Резолюция 61/225 от 20.12.2006, призывающая страны и правительства членов ООН «разработать национальные стратегии профилактики и лечения диабета» [1].

В данной статье будут рассмотрены вопросы, касающиеся СД 2, поскольку абсолютное большинство больных СД – пациенты с этим типом заболевания [1, 4].

Предиабет

Предиабет отражает естественное прогрессирование от нормогликемии к СД 2 и является патологическим состоянием, которое предрасполагает к развитию СД 2 и характеризуется промежуточными показателями гликемии, превышающими норму, но недостаточно высокими для установления диагноза диабета.

Предиабет объединяет два патологических состояния: повышение уровня глюкозы крови натощак и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ), характеризующуюся чрезмерным повышением уровня гликемии после углеводной нагрузки.

Предиабет характеризуется наличием инсулинорезистентности (ИР) и вторичной или первичной дисфункцией β-клеток. По концепции поэтапного угасания β-клеток американского ученого Гордона Вейера (G. Weier) первым двум стадиям потери массы и функции β-клеток соответствует состояние предиабета [1, 4]. Это еще не СД, поскольку степень нарушения регуляции обмена глюкозы пока не такая выраженная, но это один из первых и существенных шагов к СД. На этом этапе возможно провести профилактические мероприятия, убедить пациентов изменить свои пищевые и режимные привычки и снизить таким образом индивидуальный риск перехода в СД.

Диагностика предиабета

Для диагностики предиабета используют определение уровня глюкозы крови натощак, пероральный глюкозотолерантный тест.

Таблица 1. Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013) [26]

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
<i>Норма</i>		
Натощак и через 2 ч после ПГТТ	<5,6	<6,1
	<7,8	<7,8
<i>СД</i>		
Натощак**	≥6,1	≥7,0
или через 2 ч после ПГТТ**	≥11,1	≥11,1
или случайное определение***	≥11,1	≥11,1
<i>НТГ</i>		
Натощак (если определяется) и через 2 ч после ПГТТ	<6,1	<7,0
	≥7,8 и <11,1	≥7,8 и <11,1
<i>НГН</i>		
Натощак и через 2 ч после ПГТТ (если определяется)	≥5,6 и <6,1	≥6,1 и <7,0
	<7,8	<7,8
<i>Норма у беременных</i>		
Натощак		<5,1
и через 1 ч после ПГТТ		<10,0
и через 2 ч после ПГТТ		<8,5
<i>Гестационный СД</i>		
Натощак		≥5,1 и <7,0
или через 1 ч после ПГТТ		≥10,0
или через 2 ч после ПГТТ		≥8,5 и <11,1

*Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы; **диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или очевидными симптомами. Диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии; ***при наличии классических симптомов гипергликемии.

лентный тест (ПГТТ) и/или определение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Согласно клиническим рекомендациям «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД» (табл. 1) [26], гликемия, определенная натощак в цельной капиллярной крови в пределах до 6,1 ммоль/л, но более 5,6 ммоль/л, уже является нарушением углеводного обмена. Степень его нарушения определяется и по уровню гликемии через 2 ч после углеводной нагрузки: от НТГ до нарушенной гликемии натощак (НГН).

Очень важно соблюдать точно все правила проведения ПГТТ, иначе его результаты могут стать ошибочными. Пробу проводят утром, на фоне предыдущего не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Перед тестом должно быть соблюдено ночное голодание в течение 8–14 ч, но разрешается пить воду, ужин должен содержать 30–50 г углеводов. Утром натощак у пациента берется кровь из вены для определения тощаковой гликемии, затем быстро, в течение не более 5 мин, испытуемый должен выпить раствор 75 г безводной глюкозы (или 82,5 г моногидрата глюкозы) в 250–300 г воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы (или 1,925 г моногидрата глюкозы) на 1 кг массы тела, но не более 75 г (82,5 г). Далее испытуемый находится в состоянии физического покоя, курение не разрешается. Через 2 ч проводится повторный забор крови. Проба не проводится на фоне любого острого заболевания, гипертермии и кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, β-адреноблокаторы и др.).

В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA_{1c} для диагностики СД [1, 26]. В качестве диагностического критерия выбран показатель HbA_{1c} ≥ 6,5%. Нормальным уровнем считается HbA_{1c} ≤ 6%. В исследовании NATION [5] диагностировался предиабет, если HbA_{1c} у впервые обследованных лиц был в диапазоне 5,7–6,4%. Анализ крови на HbA_{1c} может быть взят в любое время суток и необязательно натощак, что упрощает диагностику.

Распространенность

Частота НТГ и НГН точно неизвестна, в литературе можно найти лишь приблизительные данные. Так, к 2008 г. в США насчитывалось примерно 57 млн пациентов с предиабетом, при том что больных СД было 24,1 млн. Надо отметить, что 25% больных СД 2 не знают о своем заболевании. В Европе, по данным IDF, к 2008 г. было приблизительно 60 млн человек с НТГ, но число пациентов с НГН осталось неизвестным. Учитывая популяционные данные, предположили, что примерно каждый десятый житель Европы имеет предиабет [4, 6, 8].

В Российской Федерации первое национальное эпидемиологическое кросс-секционное исследование по выявлению распространенности СД 2 – NATION [5]. Особенностью исследования было то, что интервьюерами опрашивались и обследовались активная часть населения, для участия в нем приглашались случайные прохожие, покупатели супермаркетов, «люди с улицы» в возрасте от 20 до 79 лет. В исследование не включались пациенты стационаров, клиенты домов престарелых и специальных пансионатов, туберкулезных диспансеров и те, кто в силу возрас-

та, соматических заболеваний и других обстоятельств длительно не выходит из дома. По результатам исследования у 19,3% обследованных людей, которые считали себя здоровыми в плане углеводного обмена, был обнаружен предиабет (уровень HbA_{1c} находился в пределах 5,7–6,4%), у 2,9% – СД 2, о котором респонденты совершенно не подозревали ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$). И еще 2,5% опрошенных лиц заявили, что у них имеется заболевание СД в анамнезе. Таким образом, было показано, что более 1/2 людей с СД 2 не знали о своем заболевании, но еще больше лиц не знали, что у них предиабет. По данным ФГБУ «Эндокринологический научный центр», число больных СД в 3–4 раза больше официально зарегистрированных и достигает 9–10 млн человек, что составляет около 7% населения [1]. Можно предположить, что в России очень много больных предиабетом, в том числе и недиагностированным.

По данным эпидемиологических исследований, у пациентов с НТГ частота развития ИБС в 2 раза, а смертность от ССЗ в 1,5 раза выше, чем у лиц без нарушения углеводного обмена [6, 7]. Если учесть, что предиабет все чаще встречается у людей в молодом и среднем возрасте, в том числе у женщин в репродуктивном возрасте, то социальная и экономическая значимость этого состояния становится очевидной.

По данным исследования Noorn, заболеваемость СД у пациентов с НТГ и НГН составила 64,5% по сравнению с 4,5% – у лиц контрольной группы с исходно нормальными показателями гликемии натощак и после пищевой нагрузки [6]. Однако были и такие пациенты с НТГ, которые перешли в группу с нормальной гликемией или их показатели остались без изменений. Результаты разных исследователей говорят о том, что существует очень большая вероятность перехода предиабета в СД: от 23% – в Finnish Diabetes Study [8] в течение 4 лет до 67,7% – в Da Qing Study в течение 6 лет [6].

Факторы риска. Скрининг

Главная роль в активном выявлении СД и предиабета (как НТГ, так и НГН) принадлежит врачам-интернистам (врачам общей практики, терапевтам), хирургам и гинекологам.

В настоящее время нет достаточных доказательств в пользу проведения универсального скрининга на нарушение углеводного обмена (диабет и предиабет). Большинство экспертов поддерживают так называемый целевой скрининг, который проводится в группах риска, имеющих один или нескольких факторов, повышающих риск развития предиабета и его прогрессирования в СД 2:

- 1) возраст старше 45 лет;
- 2) малоподвижный образ жизни;
- 3) тункальный (так называемый андронидный) тип ожирения, особенно морбидное ожирение (индекс массы тела более 40);
- 4) диабет в семейном анамнезе;
- 5) артериальная гипертензия (АГ);
- 6) дислипидемия;
- 7) ИБС;
- 8) неалкогольный стеатоз печени;
- 9) гестационный диабет в анамнезе;
- 10) синдром поликистозных яичников;
- 11) прием антипсихотических препаратов или антидепрессантов;
- 12) нарушение пищевого поведения («волчий аппетит»);
- 13) частые гнойничковые заболевания подкожной клетчатки (пиодермия, ячмени и пр.);
- 14) гиперурикемия (и/или подагра).

Метаболический синдром, описанный Reaven в 1988 г. и очень подробно исследуемый в последние десятилетия, включает в себя ожирение (по абдоминальному типу, при котором объем талии у женщин превышает 80 см, а у мужчин – 94 см), АГ, дислипидемию с повышением триглице-

ридов 1,7 ммоль/л более, повышение холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности – ЛПНП (>3 ммоль/л), снижение липопротеидов высокой плотности – ЛПВП (<1 ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин) и нарушения углеводного обмена [1, 4]. Также в этот симптоматический комплекс могут включаться гиперурикемия и неалкогольная жировая болезнь печени [10].

Активный поиск нарушения углеводного обмена явно целесообразен у пациентов с одним или двумя признаками метаболического синдрома.

Пациенты, длительно принимающие глюкокортикоиды по поводу разных заболеваний, также входят в группу риска развития предиабета и СД.

В настоящее время активно обсуждается диабетогенность ряда психотропных средств. Так, препараты антипсихотического ряда могут провоцировать нарушения углеводного обмена, риск гипергликемии наиболее высок при использовании нейролептиков клозапина и оланзепина, меньше у кветиапина и низкопотентных типичных нейролептиков (хлорпромазина и тиоридазина) и наименьший – у рисперидона, арипипразола и zipразидона [11]. Поэтому при длительном курсовом лечении этими препаратами необходимы тщательный гликемический контроль и профилактические диетологические мероприятия. У пациентов психиатрического профиля, нуждающихся в длительном приеме психотропных средств, часто снижен волевой контроль за приемами пищи (как в количественном, так и в качественном отношении), создать устойчивую мотивацию на соблюдение режимных ограничений существенно труднее. Кроме того, существует феномен психопатологии пищевого поведения – нервная булимия, в том числе проявляющаяся приступами «тайной еды» с неконтролируемым увеличением массы тела [12]. Такие пациенты также чаще имеют нарушения углеводного обмена.

У 10% женщин с синдромом поликистозных яичников диагностируют СД 2 и примерно у 30% – предиабет, что диктует актуальность соответствующего обследования у этих пациенток [4]. Частые рецидивы вульвовагинального кандидоза также ассоциированы с нарушениями углеводного обмена, поэтому глюкозотолерантный тест желательно включать в стандарты обследования этих категорий больных. Проблемой стало нарушение репродуктивной функции у молодых женщин с ожирением [13], а ожирение и предиабет – частые компаньоны. Поэтому задача гинеколога – инициировать поиск предиабета у своих пациенток.

Известно, что андрогенный дефицит у мужчин – ранний маркер нарушения обмена инсулина и глюкозы, он является существенным фактором риска развития СД и метаболического синдрома [14]. Поэтому при выявлении и лечении пациента с гипогонадизмом обязательно нужно оценить и возможные нарушения углеводного обмена. Накапливаются данные о роли гормонально-метаболических изменений в развитии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Поэтому пациенты с данным заболеванием нуждаются в активном поиске нарушений углеводного обмена и их коррекции [14]. Настороженность урологов в плане предиабета может существенно улучшить прогноз пациента.

В мировой и отечественной литературе накоплены факты о так называемой U-обратной связи между массой тела при рождении и риском развития СД. Масса тела ребенка при рождении как более 4 кг, так и менее 2,5 кг коррелирует с повышенным риском развития СД во взрослой жизни [1, 4]. Немаловажную роль играют гиподинамия детей и подростков, неуклонный рост ожирения у детей [15], пристрастие к высокоуглеводной диете и т.д. Таким образом, становится ясной роль педиатров в профилактике предиабета и СД 2.

Хирургам общего профиля необходимо проводить диагностику предиабета у пациентов с рецидивирующим фурункулезом.

Таким образом, активное участие в выявлении предиабета и СД 2 должны принимать врачи многих специальностей, а не только эндокринологи.

Патофизиология развития предиабета

Предиабет является предшественником развития СД 2, патофизиологические механизмы их развития общие, так же как и факторы риска: возраст, наследственность, ожирение, низкий уровень физической активности, гестационный диабет и синдром поликистозных яичников у женщин, нарушение внутриутробного развития детей [1, 4, 6].

Большую роль в развитии предиабета и СД 2 играют ИР и сопровождающий ее гиперинсулинизм. Снижение чувствительности клеток печени, мышечной ткани к регулируемому действию инсулина приводит к компенсаторной избыточной секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Гиперинсулинемия и ИР могут индуцировать ускоренный рост опухолей, потому что инсулин и инсулиноподобный фактор роста 1, продукция которого стимулирует инсулин, являются мощными ростовыми факторами. И, кроме того, инсулин обладает прямым митогенным эффектом. Данные метаанализа и проспективные эпидемиологические исследования подтвердили ассоциацию высоких уровней инсулиноподобного фактора роста 1 с повышенным риском рака [16]. Хроническая гиперинсулинемия сопровождается повышенным аппетитом. Инсулин обладает мощным эффектом на синтез липидов, еще и поэтому у пациентов быстро развивается/усиливается висцеральное ожирение. Секреторная перегрузка β -клеток истощает резервы организма и ведет к следующим этапам заболевания СД 2.

Известно, что СД 2 развивается не сразу, процесс потери функционирующих β -клеток поджелудочной железы растягивается на годы (по расчетам, на 6–12 лет), и клинически манифест СД 2 происходит при потере 50% от всей массы β -клеток [1, 4, 6, 7]. Эти годы и трактуются как предиабет (от НГН до НТГ), когда еще возможны переход к восстановлению массы и функции β -клеток и предупреждение СД.

Профилактика СД 2 у пациентов с предиабетом

Выделяют немодифицируемые и модифицируемые факторы риска. Если на немодифицируемые факторы риска, такие как отягощенная по СД 2 и/или ССЗ наследственность, этническая принадлежность, пол, возраст, перенесенный гестационный СД, повлиять невозможно, то модифицируемые факторы риска поддаются коррекции. Так, избыточная масса тела/ожирение, гиподинамия, дислипидемия, пищевые привычки и факторы питания, АГ, гиперурикемия и неалкогольная жировая болезнь печени оказывают значительное влияние на риск развития СД 2, а также сердечно-сосудистых осложнений, но этот риск можно снизить [1, 4, 6, 7].

В ряде исследований была показана возможность профилактики СД 2 у пациентов с предиабетом при помощи модификации образа жизни (диета и/или физические нагрузки) и фармакотерапии.

Изменение пищевых привычек и снижение массы тела

Изменение образа жизни является одним из самых сложных для пациента. На обычном приеме эндокринологам и терапевтам приходится проводить обучение каждого больного принципам правильной диеты и делать это неоднократно. Однако, несмотря на дефицит времени у специалиста, это остро необходимо, иначе не будут достигнуты поставленные цели по профилактике СД. Изменить

устойчивые пищевые привычки всегда трудно, и доброжелательная обучающая беседа врача играет роль психотерапевтического подкрепления. Неслучайно в терапии нарушения пищевого поведения важное значение имеет психотерапия. В целом легче убедить пациента в соблюдении правильного пищевого режима, если врач свое обучение начинает со слов «вам можно» и далее перечисляет все, что разрешено. И только после этого начинается обсуждение, чего же нельзя или надо существенно ограничить.

Пациент с предиабетом должен соблюдать классическую диету, как и больной с СД 2 [1, 4, 6]. Общеизвестно, что это подразумевает выбор продуктов, медленно перевариваемых, низкокалорийных, т.е. необходимо расширение в рационе продуктов с высоким содержанием клетчатки (овощи, отруби, водоросли, льняное семя и др.). Нужно стремиться к потреблению клетчатки не менее 15 г/1000 ккал. Необходимо уменьшить прием насыщенных жиров, лучше, чтобы они составляли менее 10% от суточного калоража пищи, а все жиры – менее 30% от общего калоража суточного рациона. Необходимо отказаться от рафинированных, быстроусвояемых углеводов (изделия из белой муки, выпечка, кондитерские изделия, фруктовые соки и некоторые фрукты, мед в большом количестве) или существенно уменьшить их прием. При этом пациентам нужно обязательно альтернативно предложить продукты, из которых углеводы медленно всасываются: хлеб из цельнозерновой или обдирной муки, из круп – гречку, овсянку, перловку, фасоль, нешлифованный рис, макаронные изделия с добавлением овощной муки и т.п. Лучше выбирать фрукты с большим содержанием клетчатки – грейпфруты, киви, груши, зеленые яблоки и т.д. На сегодняшний день доступно много изделий, в том числе сладкого вкуса (разнообразные фитнес-батончики, которые могут быть низкокалорийными и/или с высоким содержанием белка, печенье с использованием цельнозерновой муки, конфеты со стевией, сорбитом, ксилитом). В скромных количествах они могут стать заменой обычных конфет и примирить пациента с отказом от привычных сладостей.

Снижение избыточной массы тела является одной из приоритетных задач при профилактике нарушений углеводного обмена [4, 6], и изменение пищевых привычек в правильную сторону облегчает это. Как было сказано, избыточная масса тела или ожирение различной степени – предикторы и частые сопровождающие предиабета и СД 2. Поэтому во всех руководствах рекомендуются контроль массы тела, постепенное его снижение (от 0,5 до 1 кг в неделю). В целом снижение исходной массы тела человека на 5–7% за год может быть признано хорошим результатом [4, 6, 17]. Снижение массы тела улучшает чувствительность тканей к инсулину и нормализует гликемию, может улучшать показатели липидного обмена и снизить цифры артериального давления при АГ [1, 4, 6, 17]. Однако важно не только снизить массу тела, но и удержать достигнутое и постараться продолжить ее снижение до оптимального. «Рикошетный» набор массы тела (при отказе от правильного питания, например, или при уменьшении физической активности) может стать большим разочарованием для пациента и вновь увеличить риск развития СД 2. Поскольку абдоминальное ожирение признано одной из главных причин ИР [1, 4, 6], то уменьшение отложений висцерального жира играет важную роль в профилактике СД 2 (и предиабета тоже). Следовательно, необходимо обращать внимание пациента на важность самоконтроля такого показателя, как окружность талии. Уменьшение объема талии даже при небольшом снижении общей массы тела говорит об успехе пациента и врача и становится дополнительным фактором мотивации конкретного человека. Залогом успеха является длительное, устойчивое соблюдение диетических ограничений, поэтому мотивация, настроенность человека на результат очень важны.

Изменение физической активности

Немаловажную роль в достижении и поддержании оптимальной массы тела играет адекватная физическая активность человека. На первых этапах лечения диета весьма эффективна для снижения массы тела, но при длительном соблюдении низкокалорийной диеты физическая активность приобретает особое значение, формируя правильное топографическое распределение жировой клетчатки и увеличивая массу функционирующих мышц.

Увеличение физической нагрузки должно подбираться индивидуально, с учетом имеющейся соматической патологии, возраста и начальных физических возможностей конкретного человека. Физические нагрузки должны нарастать постепенно до целевых, наиболее предпочтительны аэробные: лечебная гимнастика, ходьба (по возможности быстрая), плавание, аквааэробика, езда на велосипеде, лыжи, танцы, бег. Желательно, чтобы ежедневно было не менее 30–40 мин умеренной физической нагрузки не менее 5 дней в неделю.

Лекарственная терапия

Мероприятия по модификации образа жизни эффективны в профилактике СД 2, но они ассоциированы с низкой приверженностью у большинства пациентов, особенно в долгосрочной перспективе. В клинической практике часто отмечаются ситуации, когда пациент соблюдает правильную диету неточно или слишком кратковременно. Существенное увеличение физической активности может наталкиваться на ограничения, связанные с пожилым возрастом пациента, ССЗ и болезнями опорно-двигательного аппарата, особенно с деформирующим остеоартрозом крупных суставов. Последняя проблема нередко не только у лиц пожилого возраста, но и в среднем возрасте, особенно при ожирении. В связи с этим актуальным остается поиск эффективных медикаментозных средств для профилактики СД 2.

Метформин

Несомненным лидером в терапии был и остается метформин. Это вещество синтезировано в 1922 г. в Дублине. Много веков в Европе использовалось растение *Galega officinalis* (козлятник, козья рута) для лечения «сахарного мочеизнурения». Выделение из него *galegine*-подобных соединений подтолкнуло открытие диметилбигуанида (метформина). При дальнейшем его изучении выяснилось, что он обладает способностью снижать уровень глюкозы в крови [19, 27, 29]. Исследования метформина показали, что он снижает ИР за счет восстановления нарушенных пострецепторных механизмов действия инсулина (в том числе тирозинкиназы и фосфотирозинфосфатазы). Результатом этого становится увеличение поглощения глюкозы мышечными, печеночными и жировыми клетками за счет увеличения активности и восстановления количества глюкозных транспортеров GLUT-1, GLUT-3, GLUT-4. Кроме того, подавляется скорость глюконеогенеза печенью и повышается утилизация глюкозы слизистой кишечника, снижается концентрация глюкозы в системе портальной вены. Метформин повышает уровень глюкагоноподобного пептида 1 (предполагается, что увеличивает его синтез, не влияя на дипептидилпептидазу-4) [18, 19, 27, 29].

Помимо снижения глюкозы в крови метформин показал высокую эффективность по снижению риска развития осложнений СД. Так, в исследовании UKPDS применение метформина привело к снижению общей смертности на 36% и риска инфаркта миокарда на 39% у больных с ожирением [17–19, 27, 29]. Было обнаружено усиление фибринолиза, снижение риска тромбообразования, связанное с приемом метформина [19, 27, 29]. Увеличение уровня ЛПВП, снижение уровня триглицеридов, свободных жирных кислот, ЛПНП на фоне приема метформина также яв-

ляется установленным фактом и играет роль в снижении рисков ССЗ и осложнения СД. Метформин оказывает и прямое ангиопротекторное действие [17–19, 27, 29]. Еще одним важным эффектом метформина оказалось его тормозящее действие на развитие рака молочной железы у женщин [16].

Детализация биохимических эффектов метформина помогла понять механизм снижения ИР и дала обоснование приема этого препарата в стадии предиабета. На настоящий момент официально внесены изменения в инструкции по применению данного вещества, и метформин может быть назначен пациентам с предиабетом. Дозы препарата могут колебаться от 850 до 2000 мг/сут (в зависимости от массы тела пациента и выраженности нарушения углеводного обмена), первый прием назначается в вечернее время. Доза препарата должна постепенно титроваться до целевой, количество медикамента прибавляется каждые 10–14 дней, что помогает избежать выраженные побочные действия и сохранить комплаентность пациента. Из нежелательных проявлений (примерно в 20% случаев) могут быть отмечены тошнота, диарея (иногда достаточно выраженная), металлический вкус во рту и иногда – отвращение к пище [18, 19, 27, 29]. При постепенном увеличении дозы эти неприятные события не возникают или достаточно быстро проходят, и затем пациент принимает препарат без затруднений. Для уменьшения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта была разработана инновационная форма метформина пролонгированного действия. Такой препарат лучше переносится и может быть рекомендован больным, у которых побочные действия обычных форм метформина мешают адекватной терапии. Применение метформина в дозе 1700 мг/сут в течение 2,8 года позволило уменьшить риск развития СД 2 на 31% при одновременном изменении образа жизни на 58% [6].

Однако следует помнить, что при длительном (месяцы/годы) приеме метформина у 10–30% пациентов снижаются уровни витамина В₁₂ (кобаламина), что стимулирует развитие астении, анемии, периферической нейропатии. Поэтому необходимо 2–3 раза в год курсами дополнительно принимать витамин В₁₂, еще лучше – в сочетании с витаминами В₁ и В₆. Пациентам можно предложить прием поливитаминных комплексов (например, Мильгамма внутримышечно, Нейромультивит перорально и др.) [20].

Акарбоза

Акарбоза – обратимый ингибитор α -глюкозидазы, действующий в верхнем отделе тонкой кишки. Препятствие ферментативному расщеплению поли- и олигосахаридов предотвращает подъем постпрандиальной гликемии, приводит к существенному снижению инсулина в крови и улучшению контроля гликемии. Кроме того, акарбоза снижает риск развития АГ и ССЗ, так как замедляет прогрессирование атеросклеротических изменений сосудов. Доза препарата составляет от 50 до 200 мг/сут, прием перед едой. При длительном приеме относительный риск развития СД 2 снижался на 24%, и восстановление НТГ отмечалось в 35% [6]. Данный препарат официально разрешен к приему в группе предиабета [1]. Однако выраженные побочные эффекты препарата – метеоризм, чувство распирания живота – приводят к тому, что пациенты часто отказываются от приема медикамента.

Орлистат

Снижение массы тела за счет жировой массы, уменьшение количества висцеральной жировой клетчатки могут быть признаны ключевым моментом профилактики НТГ и СД. Поэтому использование орлистата, специфического длительно действующего ингибитора желудочно-кишечных липаз, вызывает законный интерес. Изначально этот

Таблица 2. Целевые уровни показателей липидного обмена

Показатели	Целевые значения, ммоль/л*	
	мужчины	женщины
Общий ХС	<4,5	
ХС ЛПНП	<2,5**	
Для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или хронической болезнью почек со стадией 3А и более	<1,8**	
ХС ЛПВП	>1,0	>1,3
Триглицериды	<1,7	

*Перевод из ммоль/л в мг/дл: общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП: ммоль/л × 38,6 = мг/дл. Триглицериды: ммоль/л × 88,5 = мг/дл; **снижение ХС ЛПНП на 50% и более от исходного уровня при отсутствии достижения целевого уровня.

препарат был разработан для снижения массы тела. В исследовании XENDOS [6] длительный прием (4 года) орлистата в дозе 120 мг 3 раза в сутки приводил к снижению относительного риска развития СД 2 в группе пациентов с НТГ и снижению массы тела на 6,9 кг. Препарат рекомендован в дозе 120 мг 3 раза в сутки во время еды или в течение 1 ч после еды, но его не нужно использовать, если пища не содержит жиров. К сожалению, выраженные побочные действия медикамента (императивные позывы на стул, жирный стул, метеоризм, распирание живота и пр.) также часто заставляют пациентов отказываться от приема орлистата.

Принципы гиполипидемической терапии у больных предиабетом

Лечение дислипидемии в группе пациентов с предиабетом основывается на тех же принципах, что и в группе с СД 2 [6], и по рекомендации всех авторитетных ассоциаций следует добиваться тех же целевых показателей липидного обмена (табл. 2) [26].

Лечение гиперхолестеринемии – один из главных механизмов снижения сердечно-сосудистого риска. Все пациенты с СД старше 40 лет вне зависимости от наличия факторов риска и более молодые пациенты с хронической болезнью почек или множественными факторами риска должны получать терапию статинами с целью снижения уровня ХС ЛПНП. Больным СД с недостаточным снижением уровня ХС ЛПНП на фоне терапии статинами следует рассмотреть возможность назначения эзетимиба. Терапия фибратами у больных СД не приводит к снижению сердечно-сосудистых осложнений [26].

Принципы антигипертензивной терапии у больных предиабетом

СД и АГ являются факторами риска ССЗ и осложнений, тогда как СД 2 повышает сердечно-сосудистый риск у мужчин в 2 раза, а у женщин – в 3 раза, наличие АГ у лиц с СД дополнительно увеличивает риск в 4 раза [28].

Рандомизированные клинические исследования при СД 2 показали положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы понижения артериального давления как минимум ниже 140/85 мм рт. ст. [28]. В клинических рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» целевые значения АД при СД на фоне антигипертензивной терапии для пациентов 70 лет и моложе составляют не более 140/85 мм рт. ст., а для пациентов старше 70 лет – не более 150/90 мм рт. ст. [26].

Согласно Рекомендациям по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC, блокирование ренин-ангиотензиновой системы с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) имеет особое значение [28]. ИАПФ и БРА не оказывают негативного воздействия на углеводный и липидный

обмен, снижают ИР периферических тканей. Кроме того, доказана профилактическая роль ИАПФ и БРА в отношении развития СД 2 [26].

Самоконтроль пациента с предиабетом

Главной задачей пациента становятся изменение стиля жизни и режима питания, коррекция избыточной массы тела по тем принципам, которые были описаны выше. Это сложная задача для многих людей, и врач (терапевт, врач общей практики, эндокринолог и др.) выступает помощником, советчиком, психотерапевтом и доброжелательным критиком на этом пути. В группах высокого риска СД 2 весьма целесообразен самоконтроль гликемии как натощак, так и после приема пищи. Самоконтроль гликемии прекрасно зарекомендовал себя у больных СД, ведь при правильном и адекватном самоконтроле легче достигается и удерживается компенсация углеводного обмена [1, 4, 21, 23]. Поскольку достаточно большое число пациентов с предиабетом могут переходить в стадию СД, самоконтроль в этой группе приобретает особое значение.

Индивидуальные глюкометры, которые используются пациентами для контроля гликемии, стали высокоточными и доступными приборами. По технологии измерения глюкозы глюкометры делятся на фотометрические и электрохимические. В первых прибор с помощью фотоэлемента определяет изменение цвета, пропорциональное содержанию глюкозы в пробе крови, которое происходит при химической реакции между ферментом тест-полоски и глюкозой. Электрохимические глюкометры (биосенсоры) основаны на измерении тока, возникающего при реакции фермента с глюкозой крови. Глюкометры постоянно совершенствуются, их точность стала существенно больше, поскольку они имеют три электрода. Референсный и базовый электроды фиксируют поток электронов, которые абсорбируются медиатором ферросеном при окислении глюкозы до глюконолактона. Для точности измерения нужно исключить эффект высоких концентраций «факторов влияния», например, мочевой и аскорбиновой кислоты, парацетамола, это позволяет сделать третий, триггерный, электрод [21]. Глюкометры, в которых технологически исключено влияние перечисленных факторов, дают меньше погрешности измерения, и хотя расхождение с лабораторным методом исследования и может быть, но по современным требованиям – не более чем на 15%. Коэффициент корреляции между лабораторным результатом и показанием глюкометра должен быть не меньше 0,95 [22].

На точность измерения глюкометра может повлиять довольно большое количество факторов. Во-первых, неправильное обращение с тест-полосками, в том числе и превышение срока годности, несоответствие кода, введенного в глюкометр, коду тест-полосок (если тип глюкометра этого требует), механическое повреждение аппарата, небрежное обращение с глюкометром, когда при отсутствии герметичной защиты порт прибора может загрязняться пылью, потом и грязью. Во-вторых, ошибка возни-

кает, если пациент проводит измерение глюкозы грязными руками, или место прокалывания влажное, или палец перед измерением чрезмерно сдавливается. В-третьих, если измерение глюкозы крови проводится при слишком низкой окружающей температуре (получается завышенный результат) или слишком высокой температуре – выше 45°C (получается заниженный результат). Поэтому оптимальный диапазон для работы биосенсоров составляет от 10 до 45°C.

На сегодняшний момент в продаже представлено большое количество глюкометров [22–24], в том числе новый глюкометр Контур Плюс (Contour Plus, Ascensia Diabetes Care). Для пациента как пользователя важно сочетание нескольких факторов при выборе прибора: точности, скорости измерения глюкозы, удобства в обращении с глюкометром, возможности фиксации результатов измерения. Первоочередными являются точность измерения глюкозы, соответствие критериям точности Международной организации по стандартизации (ISO 15197:13), и глюкометр Контур Плюс показывает высокую точность, сопоставимую с лабораторной [25]. Инновационные технологии, примененные в данном устройстве, позволяют практически избегать ошибки при гипогликемии и интерференции с лекарственными препаратами. Большим удобством и способом избежать ошибки при измерении глюкозы является отсутствие необходимости вводить новый код при использовании новой упаковки тест-полосок. Глюкометр Контур Плюс не требует введения нового кода, делая это автоматически. Кроме того, тест-полоски не изменяют своих свойств при хранении в условиях большого диапазона температур – от 0 до 30°C. Еще к одной из возможностей данного прибора и тест-полосок относится опция дозирования крови в случае, если ее оказалось недостаточно на тест-полоске для получения результата исследования. Прибор позволяет нанести дополнительно кровь на ту же тест-полоску в течение 30 с. Это сокращает количество проколов кожи, что психологически очень важно. Каплю крови можно брать не только из пальца, но и из ладонной поверхности с сохранением точности измерения [25]. Поскольку не все пациенты ведут записи измеренных показателей глюкозы на бумаге, большим удобством является сохранение в памяти прибора 480 измерений с маркировкой «до еды» и «после еды», а также возможность математической обработки данных (расширенный режим работы глюкометра).

Заинтересованность в собственном здоровье, мотивация на его улучшение, хорошую физическую активность, адекватный самоконтроль пищевых пристрастий, массы тела и существенных метаболических показателей абсолютно необходимы для каждого современного человека. Очевидно, что профилактика СД возможна и остро необходима. Признано, что на этом пути нужны усилия как в общегосударственных масштабах, так и в индивидуальном порядке. Активное выявление, обучение и лечение пациентов с предиабетом являются очень актуальной и, главное, выполнимой задачей.

Литература/References

1. Российские клинические рекомендации «Эндокринология». Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. ГЭОТАР-Медиа, 2016; с 319–27. / Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii "Endokrinologiya". Pod red. I.I.Dedova, G.A.Mel'nichenko. GEOTAR-Media, 2016; s 319–27. [in Russian]
2. Мануйлова Ю.А. Самоконтроль как профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. КардиоСоматика. 2016; 7 (2): 60–3. / Manuylova Yu.A. Self-control as prevention of cardiovascular disease. Cardiosomatics. 2016; 7 (2): 60–3. [in Russian]
3. Александров А.А. Мерцательная аритмия и сахарный диабет: в борьбе за майку лидера. Consilium Medicum. 2010; 12 (12): 28–6. / Aleksandrov A.A. Mertsatel'naia aritmiia i sakharnyi diabet: v borbe za maiku lidera. Consilium Medicum. 2010; 12 (12): 28–6. [in Russian]
4. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Сахарный диабет типа 2: легко ли предупредить и можно ли вылечить? Consilium Medicum. 2012; 14 (12): 5–9. / Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. Sakharnyi diabet tipa 2: legko li predupredit' i mozhno li vylechit'? Consilium Medicum. 2012; 14 (12): 5–9. [in Russian]
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 19 (2): 104–12. / Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstian G.R. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniia Rossii (issledovanie NATION). Sakharnyi diabet. 2016; 19 (2): 104–12. [in Russian]
6. Калашникова М.Ф., Буденная И.Ю., Учайкина В.А. Предиабет: современные критерии диагностики и перспективы лечения. Вестн. репродуктивного здоровья. 2009; 1: 6–14. / Kalashnikova M.F., Budennaiia I.Yu., Uchaykina V.A. Prediabet: sovremennye kriterii diagnostiki i perspektivy lecheniia. Vestn. reproduktivnogo zdorov'ia. 2009; 1: 6–14. [in Russian]
7. Анциферов М.Б., Котешкова О.М., Савельева Л.А., Иванова Е.А. Использование препарата «сиофор» (Метформин) у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Фарматека. 2008; 17: 82–7. / Antsiferov M.B., Koteschkova O.M., Sav'el'eva L.A., Ivanova E.A. Ispol'zovanie preparata "siofor" (Metformin) u patsientov s narushennoi tolerantnost'iu k gliukoze. Farmateka. 2008; 17: 82–7. [in Russian]
8. Zimmet P. The burden of type 2 diabetes are we doing enough? Diabet Metab 2003; 29: 6S9–6S18.
9. Uusitupa M, Lindi V, Lourenta A et al. For the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Long-Term Improvement in Insulin Sensitivity by Changing Lifestyles of People with Impaired Glucose Tolerance. Diabetes 2003; 52: 2532–8.
10. Звенигородская Л.А., Шинкин М.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: мишени метаболического тандема. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 50–7. / Zvenigorodskaya L.A., Shinkin M.V. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: targets of metabolic tandem. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 50–7. [in Russian]
11. Аведисова А.С. Неблагоприятные события при терапии нейролептиками: побочные эффекты и осложнения. Психиатрия и психофармакология. 2007; 8 (5): 14–8. / Avedisova A.S. Neblagopriiatnye sobytiia pri terapii neiroleptikami: pobochnye efekty i oslozhneniia. Psikihiatriia i psikhofarmakologiya. 2007; 8 (5): 14–8. [in Russian]
12. Крылов В.И. Психопатология пищевого поведения: нервная анорексия и нервная булимия. Психиатрия и психотерапия. 2007; 9 (2): 12–7. / Krylov V.I. Psikhopatologiya pishchevogo povedeniia: nervnaia anoreksiia i nervnaia bulimiia. Psikihiatriia i psikhoterapiia. 2007; 9 (2): 12–7. [in Russian]
13. Прилепская В.Ф., Цаллагрова Е.В. Лечение ожирения как аспект улучшения демографической ситуации. Consilium Medicum. 2007; 9 (6): 6–8. / Prilepskaia V.F., Tsallagrova E.V. Lechenie ozhireniia kak aspekt uluchsheniia demograficheskoi situatsii. Consilium Medicum. 2007; 9 (6): 6–8. [in Russian]
14. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А. и др. Метаболический синдром и доброкачественная гиперплазия предстательной железы: единство патофизиологических механизмов и новые перспективы патогенетической терапии. Consilium Medicum. 2012; 14 (7): 19–24. / Kalinichenko S.Yu., Tiuzikov I.A., Grekov E.A. i dr. Metabolicheskii sindrom i dobrokachestvennaia giperplaziia predstatel'noi zhelezy: edinstvo patofiziologicheskikh mekhanizmov i novye perspektivy patogeneticheskoi terapii. Consilium Medicum. 2012; 14 (7): 19–24. [in Russian]
15. Петеркова В.А. Ожирение у детей и подростков. Доктор.Ру. 2010; 7 (58): 50–4. / Peterkova V.A. Ozhirenie u detei i podrostkov. Doktor.Ru. 2010; 7 (58): 50–4. [in Russian]
16. Ожирение, сахарный диабет 2 типа и рак. Клини. обзоры в эндокринологии. 2013; 1: 3–11. / Ozhirenie, sakharnyi diabet 2 tipa i rak. Klin. obzory v endokrinologii. 2013; 1: 3–11. [in Russian]
17. Подачина С.В., Мкртумян А.М. Ожирение: новые возможности терапии. Эффективная фармакотерапия. 2013; 48 (5): 56–63. / Podachina S.V., Mkrtumian A.M. Ozhirenie: novye vozmozhnosti terapii. Effektivnaia farmakoterapiia. 2013; 48 (5): 56–63. [in Russian]
18. Подачина С.В. Метформин – коррекция инсулинорезистентности и не только. Consilium Medicum. 2014; 16 (4): 23–30. / Podachina S.V. Metformin – korrektsiia insulinorezistentnosti i ne tol'ko. Consilium Medicum. 2014; 16 (4): 23–30. [in Russian]
19. Никонова Т.В. Метформин – достижения и перспективы. Consilium Medicum. 2014; 16 (4): 31–4. / Nikonova T.V. Metformin – dostizheniia i perspektivy. Consilium Medicum. 2014; 16 (4): 31–4. [in Russian]
20. Громова О.А., Стаховская Л.В., Торшин И.Ю., Томилова И.К. Прием метформина провоцирует нарушения гомеостаза витамина В₁₂. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 58–64. / Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Torshin I.Yu., Tomilova I.K. The application of metformin provokes disturbance in vitamin B₁₂ homeostasis. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 58–64. [in Russian]
21. Курникова И.А., Уалиханов А.У., Моргунов Л.Ю. и др. Оценка эффективности использования средств гликемического контроля в условиях неудовлетвори-

- тельной компенсации сахарного диабета. Проблемы эндокринологии. 2017; 63 (1): 23–9. / Kurnikova I.A., Ualikhanov A.U., Morgunov L.Iu. i dr. Otsenka effektivnosti ispol'zovaniia sredstv glikemicheskogo kontrolya v usloviakh neudovletvoritel'noi kompensatsii sakharnogo diabeta. Problemy endokrinologii. 2017; 63 (1): 23–9. [in Russian]
22. Гарбузова М.А. Контроль гликемии – залог успешной профилактики осложнений сахарного диабета. Consilium Medicum. 2014; 16 (4): 27–30. / Garbuzova M.A. Kontrol' glikemii – zalog uspeshnoi profilaktiki oslozhnenii sakharnogo diabeta. Consilium Medicum. 2014; 16 (4): 27–30. [in Russian]
 23. Мкртумян А.М., Романова Е.В., Гарбузова М.А. Самоконтроль гликемии как основное звено в эффективном управлении сахарным диабетом. Consilium Medicum. 2011; 13 (12): 46–9. / Mkrumian A.M., Romanova E.V., Garbuzova M.A. Samokontrol' glikemii kak osnovnoe zveno v effektivnom upravlenii sakharnym diabetom. Consilium Medicum. 2011; 13 (12): 46–9. [in Russian]
 24. Аметов А.С., Черникова Н.А. Гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 24–7. / Ametov A.S., Chernikova N.A. Glikemicheskii kontrol' u patsientov s sakharnym diabetom tipa 2. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 24–27. [in Russian]
 25. Caswell M et al. Diabetes Tech Ther 2015; 17 (3): 1–6.
 26. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. 8-е изд. М., 2017. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi, A.Iu.Maiorova. 8-e izd. M., 2017. [in Russian]
 27. IDF Diabetes Atlas. 8-th edition. 2017. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
 28. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. Рос. кардиологический журн. 2014; 3 (107): 7–61. / Rekomendatsii po diabetu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam. EASD/ESC. Ros. kardiologicheskii zhurn. 2014; 3 (107): 7–61. [in Russian]
 29. Петунина Н.А., Кузина И.А. Метформин – надежный партнер в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Современные аспекты фармакотерапии эндокринных заболеваний. Под ред. М.Б.Анциферова. Сб. избранных научно-методич. статей. Фарматека. 2015; с. 30–8. / Petunina N.A. Kuzina I.A. Metformin – nadezhnyi partner v lechenii patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa. Sovremennye aspekty farmakoterapii endokrinnykh zabolevanii. Pod red. M.B.Antsiferova. Sb. izbrannykh nauchno-metodich. statei. Farmateka. 2015; s. 30–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Забелина Валерия Дмитриевна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог МЦ ЗАО «Коопнешторг». E-mail: v.zabelina.gm@gmail.com

Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций

О.Д.Остроумова^{✉1,2}, А.И.Кочетков¹

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. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ostroumova.olga@mail.ru

В статье представлен современный взгляд на проблему коморбидных хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), дана эпидемиологическая характеристика вопроса. Показано влияние коморбидных состояний на обострение легочного процесса, общий прогноз и исходы для отдельно взятого пациента. Описаны возможные патогенетические пути, обуславливающие высокую частоту развития коморбидных ССЗ при ХОБЛ и способствующие их взаимопотенцированию. С точки зрения актуальных клинических рекомендаций рассмотрены последние достижения в вопросах ведения и лечения пациентов с ХОБЛ и сочетанными ССЗ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, клинические рекомендации.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 54–61. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.54-61

Review

Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular disease: in the context of guidelines

О.Д.Остроумова^{✉1,2}, А.И.Кочетков¹

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

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

✉ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

The article presents a modern view on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and comorbid cardiovascular disease, the epidemiology is also discussed. The influence of comorbid disease on exacerbation development, prognosis and outcomes is demonstrated. Possible pathogenesis that contributes to high rate of comorbid cardiovascular disease development in patients with COPD and also to synergism in their development is presented. With regard to actual clinical guidelines the advances in COPD patients with comorbid cardiovascular disease management and treatment are discussed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, hypertension, atrial fibrillation, cardiac failure, ischemic heart disease, clinical guidelines.

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular disease: in the context of guidelines. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 54–61. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.54-61

Введение

В конце 2017 г. вышел в свет новый пересмотр Глобальной инициативы по диагностике, лечению и профилактике хронической обструктивной болезни легких – ХОБЛ (GOLD 2018 – Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) [1]. Обновленные рекомендации рассматривают последние достижения в области диагностики, стратегий терапии и роли сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ. Существенная часть этого нового документа посвящена диагностике и лечению коморбидных состояний у пациентов с ХОБЛ. Помимо важности выявления и лечения обструктивного апноэ сна, рака легких в GOLD 2018 говорится о первоочередном значении осведомленности врача о наличии у больного ХОБЛ сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистой патологии как наиболее часто встречающейся, а также их рационального лечения с минимизацией полипрагмазии.

Следует подчеркнуть, что ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности, особенно среди курящих пациентов старше 40 лет [2]. По прогнозу Все-

мирной организации здравоохранения, к 2020 г. в рейтинге наиболее частых причин смерти и инвалидизации ХОБЛ поднимется на третье место с четвертой позиции, занимаемой в настоящее время [1]. Несмотря на проводимые в мировых масштабах исследования по проблеме данного заболевания, активное развитие программ и затраты в сфере здравоохранения, связанные с борьбой с ХОБЛ, результаты статистического анализа свидетельствуют о дальнейшей тенденции к увеличению смертности на фоне ХОБЛ [2]. В противоположность этому число смертей от других наиболее распространенных причин летальных исходов – рака и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – имеет тренд снижения. Главной причиной, затрудняющей выбор оптимальной тактики лечения пациента с ХОБЛ и снижающей ее эффективность, является то, что такие больные, как правило, имеют ряд сопутствующих хронических заболеваний. Наличие у больных ХОБЛ коморбидной патологии связано в первую очередь с общностью факторов риска данных заболеваний, и ведущую роль здесь играют возраст и курение.

Следует подчеркнуть, что от характера коморбидности при ХОБЛ существенно зависят ключевые особенности лечения легочного процесса, и в связи с этим необходимость обращать детальное внимание на сопутствующие заболевания подчеркивается уже в первой главе GOLD 2018 [1], где указано следующее: «У большинства пациентов ХОБЛ ассоциируется с клинически значимыми сопутствующими хроническими заболеваниями, которые увеличивают заболеваемость и смертность на фоне нее». Помимо этого, коморбидные состояния очень часто ведут к снижению качества жизни уже на ранних стадиях ХОБЛ, увеличивают затраты в системе здравоохранения на комплекс мероприятий по поддержке больных с обструктивными заболеваниями легких и создают дополнительные затруднения для лечащих врачей.

Коморбидные ХОБЛ заболевания представляют довольно широкую гетерогенную группу, включающую в себя заболевания, независимо сосуществующие с ХОБЛ и не имеющие каких-либо других этиологических основ; заболевания, обладающие общими с ХОБЛ факторами риска и едиными патогенетическими путями развития; заболевания, течение которых осложняется легочными и/или системными проявлениями ХОБЛ или которые, наоборот, сами негативно влияют на процесс в легких. Такая гетерогенность этой группы способствовала в последние годы активному обсуждению термина «коморбидность» и его смысловому значению в попытке унификации разных его определений. Однако, несмотря на это, к настоящему времени в научном мире нет единой общепризнанной трактовки данного понятия. Вместе с тем вопросы терминологии не должны уводить наше внимание от важности того факта, что, с одной стороны, у пациентов с ХОБЛ с наличием сопутствующих заболеваний, как правило, имеют место более неблагоприятные исходы, а с другой – таким больным требуется более комплексный персонализированный подход в вопросе тактики терапевтических вмешательств, необходимый в конечном счете для стабилизации состояния и достижения лучших исходов.

Причины, лежащие в основе формирования феномена коморбидности при ХОБЛ, до настоящего времени полностью не установлены. На сегодняшний день накоплено большое количество научных доказательств взаимосвязи ХОБЛ с другими возраст-ассоциированными состояниями и заболеваниями, имеющими с ней общие факторы риска и/или патогенез [3]. Эти факты широко поддерживаются общепризнанной гипотезой о важнейшей роли ХОБЛ в поддержании системного воспаления в организме [4].

Важной тенденцией последних лет в здравоохранении становится все более возрастающее внимание к проблеме коморбидности в клинической медицине в целом и пульмонологии в частности. Результатом этого стало появление в большинстве современных рекомендаций и стандартов по диагностике и лечению тех или иных заболеваний разделов, посвященных коморбидным пациентам. Как уже отмечалось, такой раздел есть и в GOLD 2018. В настоящем обзоре нам хотелось бы рассмотреть ССЗ, сопутствующие ХОБЛ, поскольку они являются одними из наиболее частых и значимых для прогноза нозологий у данной категории пациентов, а также привести актуальные данные соответствующих клинических рекомендаций, касающиеся особенностей ведения коморбидных больных ХОБЛ.

Эпидемиология ССЗ у пациентов с ХОБЛ

ССЗ представляют собой одни из наиболее распространенных и значимых коморбидных состояний при ХОБЛ: у пациентов с данным заболеванием в 2–3 раза выше риск развития ССЗ и в 1,6 раза – артериальной гипертензии (АГ), которые являются ведущей причиной смертности. Согласно данным Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) и Российского респи-

раторного общества (РРО) [5] среди пациентов с ХОБЛ АГ диагностируется в 62,2% случаев, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 27% и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – в 23,6% случаев. По данным Европейского общества по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) [6], у больных ХОБЛ выше распространенность сопутствующих ССЗ и цереброваскулярных заболеваний: ХСН – в 4 раза, ИБС – 2, стенокардии и инфаркта миокарда – 2,5, периферических заболеваний артерий и нарушений ритма сердца – 2,4, мозгового инсульта – 1,5 раза. ССЗ служат основной причиной госпитализации пациентов с ХОБЛ, составляя 42% случаев, тогда как респираторные осложнения – только 14%. В исследовании Lung Health Study [7], в котором в течение 5 лет наблюдали за 5887 больными легкой/среднетяжелой ХОБЛ, было обнаружено, что при снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на каждые 10% риск сердечно-сосудистой летальности возрастал на 28%, а риск нефатальных коронарных событий – на 20% (с учетом поправки на пол, возраст, курение и терапию).

Артериальная гипертензия

Среди коморбидных состояний при ХОБЛ одно из первых мест по встречаемости занимает АГ, увеличивая количество госпитализаций и смертность независимо от ХОБЛ. В свою очередь, ХОБЛ выявляется у каждого четвертого пациента с АГ в возрасте от 25 до 64 лет. У большинства больных (87,5%) АГ развивается на фоне заболеваний легких, в среднем через 11 лет, лишь в 12,5% АГ предшествует развитию легочной патологии [5]. В последнем исследовании S.Kim и соавт. (2017 г.) [8] ХОБЛ была диагностирована у 22,9% лиц, страдающих АГ, и у 14,3% лиц без нее.

В настоящее время отсутствует однозначная трактовка патогенеза АГ при ХОБЛ. Существуют две точки зрения по данному вопросу. Первая заключается в том, что оба заболевания развиваются независимо друг от друга и патогенетически не связаны, сторонники второй теории рассматривают ХОБЛ в качестве инициирующего фактора развития АГ у коморбидного пациента (так называемая пульмоногенная АГ) [9, 10].

Центральным пусковым механизмом развития АГ у пациентов с ХОБЛ служит гипоксия, вызывающая активацию симпатoadреналовой нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, как следствие, происходит вазоконстрикция и выброс альдостерона [10]. Кроме того, играет роль угнетение эндотелийзависимой вазодилатации (повышенная выработка эндотелина, тромбосана, снижение секреции оксида азота) и резкие колебания внутригрудного давления, возникающие во время эпизодов удушья [10]. Последние приводят к значительной активации симпатической нервной системы и развитию вазоконстрикции, а также влияют на синтез гормонов, ответственных за регуляцию объема циркулирующей крови (простагландины, предсердный натрийуретический пептид).

Что касается медикаментозного лечения АГ при сопутствующей ХОБЛ, то в GOLD 2018 [1] по этому вопросу имеется довольно небольшой объем информации – эксперты указывают на необходимость контроля артериального давления (АД) в соответствии с действующими рутинными рекомендациями по лечению АГ, не выделяя каких-либо особенностей в принципах терапии последней. При этом в пока еще актуальных Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2013 г. [11] раздел по особенностям антигипертензивной терапии у пациентов с ХОБЛ отсутствует в принципе. Но здесь следует отметить, что в июне 2018 г. в ходе 28-го Европейского конгресса по АГ ожидается выход в свет нового пересмотра данных рекомендаций, и, весьма вероятно, проблема терапии коморбидной ХОБЛ АГ в них будет всецело освещена.

Говоря о медикаментозном контроле АД при ХОБЛ, необходимо помнить, что ряд антигипертензивных препаратов (АГП) может влиять на бронхиальную проходимость, а также модифицировать те или иные системные эффекты, вызванные применением лекарственных средств для терапии ХОБЛ. В связи с этим РМОАГ и РРО впервые были разработаны рекомендации по диагностике и лечению пациентов с АГ и ХОБЛ [5], а в 2016 г. вышел в свет согласительный документ ESH, описывающий принципы терапии АГ у пациентов с ХОБЛ [6]. Нам хотелось бы привести особенности применения основных классов АГП исходя из сведений, представленных в упомянутых документах. Также следует указать, что на сегодняшний день отсутствуют данные рандомизированных многоцентровых исследований, оценивающих эффективность и безопасность АГП у больных АГ в сочетании с ХОБЛ, поэтому все имеющиеся рекомендации соответствуют уровню доказательности С – «доказательства по результатам неконтролируемых или нерандомизированных, или обсервационных исследований».

Диуретики

В целом можно сказать, что использование диуретиков может иметь преимущества при избыточной задержке жидкости, которая может наблюдаться при развитии ХСН на фоне ХОБЛ и/или АГ. Есть данные о том, что диуретики замедляют ремоделирование сосудов легких. Тем не менее диуретики способны снижать уровень калия крови и тем самым потенцировать гипокалиемический эффект ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов. Тиазидные диуретики также могут вызывать задержку CO_2 в организме, усиливать алкалоз-ассоциированную гипоксию у больных со сниженной вентилиацией легких, приводить к дегидратации, повышая тем самым уровень гематокрита и нарушая реологические свойства мокроты. Исходя из этих фактов диуретики в целом не рекомендуются как препараты выбора для лечения АГ у пациентов с ХОБЛ [6, 12].

Блокаторы кальциевых каналов

Данный класс АГП вызывает релаксацию гладкомышечных клеток бронхов, а также замедляет снижение ОФВ₁. Блокаторы кальциевых каналов (БКК) способны потенцировать бронхолитический эффект ингаляционных β_2 -агонистов и снижать неспецифическую реактивность бронхов. Таким образом, назначение препаратов данной группы может нести определенные преимущества у пациентов с АГ и ХОБЛ. БКК, как правило, не приводят к значимым нежелательным явлениям со стороны воздухоносных путей. Тем не менее есть данные о том, что отдельные представители данного класса (в частности, нифедипин [13]) могут ухудшать нормальное соотношение «перфузия/вентиляция» и, следовательно, усугублять гипоксию. В этой связи на фоне постоянного приема БКК рекомендуется рутинное мониторирование сатурации гемоглобина кислородом [6, 12].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Хорошо известно, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) могут вызывать сухой кашель, в силу влияния на метаболизм брадикинина, приводить к обострению бронхиальной астмы, а в ряде случаев даже являться ее триггером, увеличивая биодоступность субстанции Р. Вместе с тем, как доказано в исследованиях, ИАПФ снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с АГ, ИБС, ХСН. Кроме того, они уменьшают частоту госпитализаций по причинам, связанным с обострениями ХОБЛ. ИАПФ способны нивелировать гипокалиемический эффект β_2 -агонистов. Бронхоспазм составляет 10% от всех побочных эффектов, зафиксированных при приеме ИАПФ, поэтому нежелательно

назначать этот класс АГП у пациентов с сочетанием ХОБЛ и бронхиальной астмой [6, 12]. В целом в клинических исследованиях побочные эффекты на фоне приема ИАПФ регистрировались редко, а переносимость данных АГП была хорошей.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Важным преимуществом блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) перед ИАПФ служит то, что, обладая всеми положительными качествами последних, БРА не вызывают кашель и практически не приводят к развитию ангионевротического отека. Переносимость БРА пациентами, у которых в анамнезе имел место ИАПФ-ассоциированный кашель, сопоставима с таковой для плацебо [6]. Есть данные о том, что лозартан препятствует развитию метахолининдуцированного бронхоспазма и замедляет темпы снижения ОФВ₁. Однако в единичном исследовании [14] лозартан все-таки вызывал кашель, вероятно, благодаря угнетению высвобождения эндогенного оксида азота. Так или иначе, но в настоящее время БРА считаются предпочтительным классом для терапии АГ при ХОБЛ [12]. И следует отметить, что в Согласительном документе ESH [6] подчеркивается польза от применения БРА, поскольку гипоксия является мощным индуктором активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

β -Адреноблокаторы

Применение β -адреноблокаторов (β -АБ) у пациентов с бронхообструктивным синдромом до сих пор является предметом дискуссий. Утяжеление течения бронхиальной астмы и даже развитие ее обострений на фоне применения неселективных β -АБ являются хорошо известным фактом. Что касается высокоселективных β_1 -блокаторов (например, бисопролола), а также тех из них, которые демонстрируют свойства умеренных β_2 -агонистов (например, целипролол) или β_3 -агонистов и тем самым стимулируют выработку эндогенного оксида азота (например, небиволол), то воздействие данных препаратов либо сведено к минимуму, либо отсутствует в принципе.

Крупных исследований по влиянию β -АБ на бронхиальную проходимость не проводилось, в связи с чем доказательная база применения их у пациентов с ХОБЛ основывается на данных метаанализов. Целью одного из них была оценка переносимости кардиоселективных β -АБ у пациентов с бронхообструктивным синдромом [12, 15]. Результаты показали, что одна доза кардиоселективного β -АБ вызывала в среднем незначительное (на 7%) уменьшение показателя ОФВ₁, что не сопровождалось усилением симптомов дыхательной недостаточности. При приеме β -АБ в течение нескольких дней показатели внешнего дыхания в группах не отличались от группы плацебо. Более того, отмечалось 9% улучшение ответа на ингаляционные β_2 -агонисты, что может быть связано с сенситизацией β_2 -адренорецепторов [15]. Также необходимо отметить, что терапия селективными β_1 -АБ снижает как общую, так и сердечно-сосудистую смертность.

В Согласительном документе ESH [6] также указано, что высокоселективные β_1 -АБ могут снижать частоту эпизодов острой бронхиальной обструкции на фоне обострений заболеваний легких и собственно уменьшать количество обострений ХОБЛ вне зависимости от тяжести обструкции воздухоносных путей. В недавнем клиническом исследовании у пациентов с остро декомпенсированной ХСН в сочетании с ХОБЛ смертность среди больных, не получавших β -АБ, была выше по сравнению с теми, кто принимал их [6, 16]. Применение β -АБ было единственным фактором в данной работе, достоверно взаимосвязанным с показателями смертности.

Свойства отдельных представителей класса β -АБ, в частности небиволола, учитывая общие патогенетические ме-

ханизмы, которые объединяют ХОБЛ и ССЗ, делают перспективным их применение в лечении этих пациентов. Так, полезным эффектом небиволола является положительное влияние на функцию эндотелия, реализующееся через опосредованное препаратом выделение оксида азота эндотелиоцитами. С учетом имеющихся данных об оксидативном стрессе, свойственном пациентам с ХОБЛ, уменьшение выраженности процессов перекисного окисления липидов под влиянием небиволола также представляется перспективным [12].

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с АГ и ХОБЛ [5] предложен алгоритм выбора АГП при сочетанном течении данных заболеваний. На I этапе препараты выбора – БРА/ИАПФ или антагонисты кальция либо их комбинации (т.е. БРА + антагонист кальция или ИАПФ + антагонист кальция). Если через 2–3 нед целевого уровня АД (ниже 140/90 мм рт. ст.) достигнуть не удалось, то к терапии добавляют либо тиазидный диуретик, либо высокоселективный β -АБ. Если еще через 2–3 нед целевое АД также не достигнуто, применяют комбинацию БРА или ИАПФ + антагонист кальция + тиазидный диуретик + β -АБ. Если еще через 2–3 нед целевого АД снова не удастся достичь, пациента рекомендуется направить на консультацию к кардиологу и пульмонологу. В случае если у больного в числе коморбидных заболеваний помимо ХОБЛ имеется также бронхиальная астма, принцип назначения АГП остается тем же самым, однако из схемы исключаются β -АБ.

ХОБЛ и хроническая сердечная недостаточность

Проблема коморбидности ХОБЛ и ХСН в настоящее время является весьма актуальной. Это нашло свое отражение в Европейских [17] и Российских [18] рекомендациях по диагностике и лечению ХСН – в последнем переиздании 2016 г. в данных документах вопросу сосуществования упомянутых заболеваний посвящен отдельный раздел. Следует отметить, что в предыдущем переиздании Российских рекомендаций по ХСН [19] раздела по особенностям ведения пациентов с сочетанной ХОБЛ не было в принципе, а в Европейских рекомендациях по ХСН 2012 г. этот раздел был весьма краток [20]. Упомянутые факты лишь в очередной раз подчеркивают востребованность такой информации и все более возрастающий интерес специалистов к вопросу коморбидности при ХОБЛ.

Застойная ХСН и ХОБЛ имеют ряд общих факторов риска, среди которых прежде всего необходимо отметить курение, и сходные патофизиологические механизмы развития, нередко сосуществующие у отдельно взятого пациента. Распространенность симптомов ХСН у больных ХОБЛ в значительной степени зависит от течения данного заболевания – стабильная фаза/обострение. Так, в исследованиях, где наблюдались больные со стабильным течением ХОБЛ, на основании данных, встречалась в 3,8–16% случаев, при обострениях же ХОБЛ этот показатель возрастал до 48% [21]. Также следует указать, что ХСН входит в число наиболее частых причин госпитализации и летальных исходов у больных ХОБЛ и в целом ухудшает их прогноз. В то же время ХОБЛ служит независимым фактором риска смерти у пациентов с ХСН [22]. Имеются данные о том, что коморбидность ХОБЛ и ХСН усиливает дисфункцию правого желудочка. Нарушения со стороны левого желудочка (ЛЖ) наблюдаются при ХОБЛ в 20% случаев, однако, как правило, остаются невыявленными [23].

В одном из исследований [24], где изучалась частота встречаемости нераспознанной ХСН у 405 больных пожилого возраста (средний возраст 73 года) со стабильным течением ХОБЛ, ранее не диагностированная ХСН была выявлена у 83 (20,5%) человек, из них 1/2 больных имели систолическую дисфункцию ЛЖ, а другие 1/2 участников – диастолическую дисфункцию. ИБС служила основной

причиной систолической дисфункции ЛЖ, тогда как АГ, гипертрофия ЛЖ и фибрилляция предсердий (ФП) были частыми причинами диастолической дисфункции ЛЖ. Таким образом, распространенность ХСН при стабильном течении ХОБЛ оказалась в 4 раза выше, чем в целом в популяции лиц старше 65 лет.

В отдельных случаях диагностика ХСН у пациентов с ХОБЛ может быть затруднена. Это связано с рядом причин. Так, у 10–35% больных проведение эхокардиографии сопряжено со снижением качества ультразвукового окна на фоне гиперинфляции легочной ткани [25]. Сходным образом при рентгенографии органов грудной клетки повышенная воздушность легких может препятствовать визуализации расширенной тени сердца, а ремоделирование пульмонального сосудистого ложа создает трудности в идентификации характерных признаков интерстициального отека легких. Более того, при проведении спирометрии признаки бронхиальной обструкции, свойственные ХОБЛ, могут наблюдаться на фоне острой декомпенсации ХСН. Еще один диагностический маркер ХСН – мозговой натрийуретический пептид – также не является специфичным параметром для левожелудочковой недостаточности, и его уровень может повышаться при ХОБЛ [25].

Сложности диагностики ХСН у пациентов с ХОБЛ связаны со схожестью симптомов заболеваний и трудностей в интерпретации результатов спирометрии, особенно при сниженной фракции выброса ЛЖ. Нередки случаи гипердиагностики ХОБЛ у пациентов с ХСН. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ХСН [17] спирометрию необходимо выполнять пациентам, которые стабилизированы и достаточно гидратированы в течение по крайней мере последних 3 мес, для того чтобы избежать эффекта обструкции извне альвеол и бронхов за счет задержки жидкости в паренхиме легких. Коморбидность ХОБЛ и ХСН ассоциируется с более плохим функциональным статусом и неблагоприятным прогнозом.

Как бы то ни было, ХСН более распространена среди пациентов с ХОБЛ по сравнению с общей популяцией, причем эта закономерность справедлива, даже если в расчет не брать фактор курения.

Благодаря общим факторам риска ХСН и ХОБЛ, в частности курению и пожилому возрасту, а также широкой распространенности АГ и ИБС у больных ХОБЛ существенно выше риск развития ХСН. Кроме того, считается, что системное воспаление, имеющее место при хронических заболеваниях легких, потенцирует прогрессирование атеросклероза и тем самым увеличивает риск ХСН. Согласно результатам исследования UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) [26] на фоне обострений ХОБЛ усиливается выраженность воспаления в организме и увеличивается число инфарктов миокарда, что, в свою очередь, может рассматриваться как патофизиологическая основа взаимосвязи между обострениями ХОБЛ и повышением на фоне этого частоты симптомов ХСН. Есть сведения об ассоциированности снижения наполнения ЛЖ и как следствие – уменьшения сердечного выброса с выраженностью эмфиземы легких по данным компьютерной томографии. При тяжелой эмфиземе легочная гиперинфляция (снижающая венозный возврат и таким образом преднагрузку), альвеолярная гипоксия (способствующая повышению сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения) и гемодинамическое взаимодействие желудочков в конечном счете приводят к уменьшению наполнения ЛЖ и дебюту ХСН.

ХСН существенно снижает качество жизни пациентов с ХОБЛ независимо от пола, возраста, расы и прочих коморбидных состояний. По данным исследования ECLIPSE (The Evaluation of Chronic obstructive pulmonary disease Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points) [27], сопутствующая ХОБЛ ХСН увеличивает смертность,

индекс одышки, BODE-индекс (Body mass index, Obstruction, Dyspnea, and Exercise – индекс массы тела, обструкция, одышка и нагрузки) и снижает дистанцию, которую пациент преодолевает при тесте 6-минутной ходьбы.

Говоря о терапии ХСН на фоне ХОБЛ, следует отметить, что, согласно Российским и Европейским рекомендациям [17, 18] по диагностике и лечению ХСН, β -АБ здесь не противопоказаны, однако предпочтительны селективные β_1 -АБ (биспролол, метопролола сукцинат или небиволол). В случае если у пациента с выраженной бронхообструкцией назначение β -АБ в целевой дозировке затруднительно, рекомендуется включение в схему лечения ивабрадина. Кроме того, усиление кашля требует исключения как обострения ХОБЛ, так и непереносимости ИАПФ. Необходимо также учитывать, что системные кортикостероиды способны задерживать воду и натрий и потенциально могут привести к утяжелению симптомов ХСН, ингаляционные кортикостероиды таким эффектом не обладают.

Длительно текущая ХОБЛ тяжелой степени может осложниться легочной гипертензией, которая, в свою очередь, может способствовать развитию правожелудочковой недостаточности с застойными явлениями. Следует отметить, что неинвазивная вентиляция легких в качестве дополнения к стандартной терапии улучшает исходы у пациентов с острой дыхательной недостаточностью вследствие гиперкапнического обострения ХОБЛ или острого отека легких на фоне сердечной недостаточности.

ХОБЛ и нарушения ритма сердца

В последние годы к проблеме аритмий у больных ХОБЛ в разных стадиях заболевания и периодах обострения привлекается все большее внимание. Так, R.Kleiger и соавт. [28, 29] установили, что нарушения ритма сердца встречаются у 84% наблюдавшихся больных ХОБЛ, среди которых преобладали желудочковые формы нарушения ритма (74%), суправентрикулярная тахикардия встретилась в 52%. Авторы также пришли к заключению, что снижение показателей ОФВ₁ является фактором, влияющим на частоту регистрируемых аритмических эпизодов. Согласно сведениям В.С.Задонченко и соавт. [30] распространенность ФП среди пациентов с ХОБЛ составляет в среднем 10%, синусовой тахикардии – 35,4%, суправентрикулярной экстрасистолии – 17,1%, желудочковых нарушений ритма – 37,5%. Госпитальная смертность коморбидных пациентов с тяжелой ХОБЛ и нарушениями ритма сердца достигает 31%, тогда как среди больных, имеющих аритмии без ХОБЛ, находится в пределах 8%. Интересно отметить, что у больных с сочетанием ФП и ХОБЛ отмечается замедленное проведение возбуждения по миокарду правого предсердия.

У больных ХОБЛ в период обострения заболевания относительно часто встречается внезапная смерть. Интересны данные L.Fuso и соавт. [28, 31], которые исследовали группу из 590 пациентов в период обострения ХОБЛ и поступавших в университетскую клинику. Исход заболевания оценивался ретроспективно. Смертность составила свыше 14%; логистический регрессионный анализ установил четыре независимых фактора: возраст, альвеоло-артериальный градиент превышал 41 мм рт. ст., желудочковая тахикардия, ФП. Авторы пришли к выводу, что различная степень дисфункции миокарда является ведущей причиной в возможном механизме развития внезапной смерти у больных ХОБЛ в период обострения.

В GOLD 2018 подчеркивается, что у пациентов с тяжелой прогрессирующей одышкой сопутствующая ФП представляет собой частое явление и может быть как триггером, так и последствием эпизода острого обострения ХОБЛ. В целом среди всех пациентов с ФП коморбидная ХОБЛ встречается, по разным данным, у 10–18% больных [32]. Согласно Европейским рекомендациям по диагно-

стике и лечению ФП 2016 г. [33] последняя у больных ХОБЛ встречается в 1,28–2,53 раза чаще.

Считается, что наличие и тяжесть ХОБЛ напрямую связаны с повышенным риском ФП/трепетания предсердий и неустойчивой желудочковой тахикардии. Кроме того, при тяжелой ХОБЛ часто развивается мультифокальная предсердная тахикардия, которую по ошибке можно принять за ФП [2].

Проблеме ведения пациентов с ФП и коморбидной ХОБЛ уже давно уделяется особое внимание – даже в предыдущем пересмотре Европейских и Российский рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с ФП (2010 и 2012 гг. соответственно [34, 35]) вопросу коморбидности ФП и легочных заболеваний посвящен отдельный раздел. Также этот раздел имеется и в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ФП 2016 г. [33].

Что касается лечения ФП у пациентов с ХОБЛ, то, согласно рекомендациям Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции, Российского кардиологического общества и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (2017 г.) [32] и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ФП (2016 г.) [33], здесь ключевое значение имеют лечение заболевания легких и коррекция метаболических нарушений, поскольку антиаритмические средства и электрическая кардиоверсия, скорее всего, будут неэффективны при сохранении нарушенной функции легких. При развитии ФП на фоне обострения ХОБЛ коррекция метаболического ацидоза и гипоксемии должна рассматриваться как первоочередное терапевтическое мероприятие. Бронходилататоры, особенно теофиллины и агонисты β -адренорецепторов, могут спровоцировать развитие ФП; контролировать частоту желудочкового ритма в таких случаях бывает трудно. Неселективные β -АБ, соталол, пропафенон и аденозин обычно противопоказаны больным с бронхоспазмом, поэтому в такой ситуации предпочтительно назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция. Высокоэффективные β -АБ (в частности, биспролол) в небольших дозах нередко хорошо переносятся и эффективны. Для восстановления синусового ритма возможно внутривенное введение флекаинида. При наличии нарушений гемодинамики показана электрическая кардиоверсия. В рефрактерных случаях для контроля частоты желудочкового ритма могут потребоваться абляция атриовентрикулярного узла и стимуляция желудочков.

ХОБЛ и ишемическая болезнь сердца

Во множестве клинических исследований продемонстрирована достоверно большая распространенность ИБС среди пациентов с ХОБЛ по сравнению с общей популяцией, составляющая, по различным сведениям, от 16 до 53% [25]. По данным ESH [6] у больных ХОБЛ распространенность сопутствующей ИБС выше в 2 раза по сравнению с пациентами без ХОБЛ. Показано, что риск развития ишемии миокарда возрастает как при стабильном течении ХОБЛ, так и во время обострения и в ближайшем периоде после них. В масштабном исследовании S.Curkendall и соавт. [36] выявлен достоверно больший относительный риск (ОР) возникновения стенокардии и инфаркта миокарда у больных ХОБЛ, в том числе после поправки на другие сердечно-сосудистые факторы, наличие ССЗ в анамнезе, пол и длительность периода наблюдения.

Показана связь между снижением ОФВ₁ и повышенным риском развития ИБС. При наблюдении за когортой более 15 тыс. больных в течение 15 лет [37, 38] показатели ОФВ₁<75% от должного были ассоциированы с повышением риска ИБС на 25%, причем низкий ОФВ₁ оказывал влияние на сердечно-сосудистую летальность независимо от статуса курения. Вклад (атрибутивный риск) снижения

ОФВ₁ в летальность от ИБС был таким же, как атрибутивный риск гиперхолестеринемии. В популяционном исследовании [37, 39] (n=1861) у людей с более низкими значениями ОФВ₁ (в среднем 63% от должного) по сравнению с лицами с высоким ОФВ₁ (в среднем 109% от должного) ОР сердечно-сосудистой летальности составил 3,36 (95% доверительный интервал – ДИ 1,54–7,34), а ОР летальности от ИБС – 5,65 (95% ДИ 2,26–14,13).

Как и в случае ХСН, сопутствующая ХОБЛ ИБС нередко остается недиагностированной.

Механизм, объясняющий превалирование ИБС среди больных ХОБЛ по сравнению с общей популяцией, сложен и к настоящему времени остается до конца не выясненным. Вероятно, здесь в патогенез вовлечены сочетание большого количества факторов риска у таких пациентов, хроническое системное воспаление, потенцирующее атеросклеротический процесс и усиливающееся в период обострений, эндотелиальная дисфункция, психологический стресс, связанный с наличием нескольких заболеваний [25].

Жесткость артерий, измеренная с помощью оценки скорости пульсовой волны, является на сегодняшний день независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности. Следует отметить, что данный показатель повышен у пациентов с ХОБЛ и демонстрирует корреляционные взаимосвязи с выраженностью эмфиземы легких по данным компьютерной томографии, а также ассоциирован с тяжестью бронхиальной обструкции [40]. Более того, в работе P.Eickhoff и соавт. [41] показано, что у больных ХОБЛ в сравнении с курящими и некурящими здоровыми лицами существенно нарушается как эндотелийзависимая, так и эндотелийнезависимая вазодилатация. При ХОБЛ чаще наблюдаются утолщение комплекса интима–медиа сонных артерий, а также ускорение процесса формирования атеросклеротических бляшек, причем такие бляшки имеют более объемное липидное ядро, ведущее к их нестабильности, разрывам и как результат – к тем или иным сердечно-сосудистым и цереброваскулярным осложнениям.

Несмотря на то что конкретные механизмы, способствующие развитию ИБС при ХОБЛ, остаются до конца не выясненными, наличие временной взаимосвязи между обострением легочного процесса и возникновением ишемических событий, с одной стороны, и ассоциированность данных явлений с маркерами системного воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) – с другой позволяют говорить о воспалении как объединяющем и значимом факторе в патогенезе обоих заболеваний [25, 42].

Как обнаружено в исследованиях последних лет, у пациентов с ХОБЛ с ишемическими изменениями на электрокардиограмме существенно снижается дистанция, которую они могут пройти при тесте 6-минутной ходьбы (как правило, данный показатель составляет менее 350 м), что, в свою очередь, служит предиктором роста смертности [43]. У таких больных существенно выше баллы по шкале выраженности одышки MMRC (Modified Medical Research Council); больше значения индекса коморбидности Чарлсона; независимо от показателей ОФВ₁ выше BODE- и/или ADO-индекс (Age, Dyspnea, Obstruction); в целом хуже состояние здоровья, согласно респираторному опроснику госпиталя Святого Георгия [42].

Кроме того, в исследованиях ECLIPSE и BODE наличие ИБС у пациентов с ХОБЛ было ассоциировано с повышенной смертностью [27, 44]. В работах с использованием шкалы CIIS (Cardiac Infarction Injury Score), основанной на анализе признаков ишемии на электрокардиограмме, продемонстрировано, что в течение первого года после обострения ХОБЛ возрастает риск ИБС (отношение рисков 1,52; 95% ДИ 1,14–2,03) [45]. Сходным образом повышение концентрации маркеров дисфункции миокарда, таких как тро-

понин и натрийуретический пептид, служило предиктором смерти в течение 30 дней после обострения ХОБЛ [46].

К сожалению, к настоящему времени в рекомендациях по ведению больных с ИБС (Европейские рекомендации по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST 2017 г. [47], Европейские рекомендации по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015 г. [48]; Европейские рекомендации 2013 г. для пациентов со стабильной ИБС [49]) вопросы коморбидности ИБС и ХОБЛ не освещаются в отдельных разделах. Однако все более возрастающая необходимость в таких данных для практикующих врачей должна послужить стимулом для разработки в самом ближайшем времени стандартов и норм.

Таким образом, очевидно, что ИБС является распространенной коморбидной патологией у пациентов с ХОБЛ, клинически значимо с точки зрения влияния на качество жизни и смертность и, к сожалению, нередко остается недиагностированной. Рутинные диагностические подходы к верификации диагноза ИБС служат информативными предикторами смертности у пациентов с ХОБЛ и позволяют врачу оценить потенциально обратимый риск ИБС.

Заключение

Наличие при ХОБЛ коморбидных ССЗ является широко распространенной проблемой и связано в первую очередь с повышением смертности и ростом числа неблагоприятных исходов у данных пациентов. Этот вопрос с каждым годом находит все более отчетливое отражение в тех или иных клинических рекомендациях и стандартах. В соответствии с этим на сегодняшний день ведутся исследования, нацеленные на разработку методов рациональной оценки значимости сопутствующих ХОБЛ патологий, а также на формирование новых фенотипических моделей для лучшего понимания гетерогенности обструктивных заболеваний легких. Наконец, лечащим врачам всегда необходимо принимать во внимание наличие коморбидных состояний в целом при ХОБЛ и ССЗ в частности и активно вести их диагностический поиск, поскольку от этого зависит успех в контроле над ХОБЛ и его исходы у конкретного пациента.

Литература/References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD 2017. http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
2. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 95–109. DOI: 10.2147/COPD.S54473
3. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5 (4): 549–55.
4. MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and co-morbidities of chronic obstructive disease. *Ann Med* 2013; 45 (3): 291–300.
5. Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А. и др. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества). Системные гипертензии. 2013; 1: 5–34. / Chazova I.E., Chuchalin A.G., Zykov K.A. i dr. Diagnostika i lechenie patsientov s arterial'noi gipertoniei i khronicheskoi obstruktivnoi bolezniu legkikh (Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertonii i Rossiiskogo respiratornogo obshchestva). *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (1): 5–34. [in Russian]
6. Farsang C, Kiss I, Tykarski A, Narkiewicz K. Treatment of Hypertension in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Update on Hypertension Management in COPD. *Scientific Newsletter*. 2016, 17, nr. 62. <http://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2016/06/Treatment-of-Hypertension-in-Patients-With-Chronic-Obstructive-Pulmonary-Disease-COPD.pdf>
7. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 (3): 333–9.

8. Kim S-H, Park J-H, Lee J-K et al. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men: A survey design analysis using nationwide survey data. *Medicine*. 2017; 96 (19): e6826. DOI: 10.1097/MD.00000000000006826
9. Мухарлямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Кардиология*. 1974; 34 (12): 55–61. / Mukharlamov N.M., Sattbekov Zh.S., Suchkov V.V. Sistemnaya arterial'naya gipertenziya u bol'nykh khronicheskimi nespetsificheskimi zabolevaniyami legkikh. *Kardiologiya*. 1974; 34 (12): 55–61. [in Russian]
10. Задюченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. *ПМЖ*. 2003; 9: 535. / Zadiuchenko V.S., Adasheva T.V. Shilova E.V. i dr. Kliniko-funktsional'nye osobennosti arterial'noi gipertonii u bol'nykh khronicheskimi obstruktivnymi boleznyami legkikh. *RMZh*. 2003; 9: 535. [in Russian]
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
12. Напалков Д.А., Панферов А.С. Особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний и принципы выбора рациональной антигипертензивной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Системные гипертензии*. 2013; 3: 77–9. / Napalkov D.A., Panferov A.S. Osobennosti techeniya serdechno-sosudistyykh zabolevaniy i printsipy vybora ratsional'noi antigipertenzivnoi terapii u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (3): 77–9. [in Russian]
13. Melot C, Hallemans R, Naeije R et al. Deleterious effect of nifedipine on pulmonary gas exchange in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130 (4): 612–6.
14. Dipinigitis PV, Thomas SA, Sherman MB et al. Losartan-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98 (6 Pt 1): 1128–30.
15. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioslective betablocker use in patients with reactive airway disease: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 2002; 137: 715–25.
16. Kazani S, Israel E. Treatment with beta blockers in people with COPD. *BMJ* 2011; 342: d2655. DOI: 10.1136/bmj.d2655
17. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. ESC Scientific Document Group. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Рос. кардиологический журн*. 2017; 1 (141): 7–81. / Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. ESC Scientific Document Group. Rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniiu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti 2016. *Ros. kardiologicheskii zhurn*. 2017; 1 (141): 7–81. [in Russian]
18. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Общество специалистов по сердечной недостаточности. Российское кардиологическое общество. М., 2016. / Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (KhSN). Obshchestvo spetsialistov po serdechnoi nedostatochnosti. Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. M., 2016. [in Russian]
19. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 г., на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 г. *Сердечная недостаточность*. 2013; 14 (7): 379–472. / Mareev V.Iu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. i dr. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOТ po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertyi peresmotr). Utverzhdeny na Kongresse OSSN 7 dekabrya 2012 g., na Pravlenii OSSN 31 marta 2013 i Kongresse RKO 25 sentyabrya 2013 g. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2013; 14 (7): 379–472. [in Russian]
20. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012 г. *Рос. кардиологический журн*. 2012; 4 (102), Прил. 3. / McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Rekomendatsii Evropeiskogo obshchestva kardiologov (EOK) po diagnostike i lecheniiu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti 2012 g. *Ros. kardiologicheskii zhurn*. 2012; 4 (102), Pril. 3. [in Russian]
21. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Am J Coll Cardiol* 2007; 49 (2): 171–80.
22. Garcia-Rodriguez LA, Wallander MA, Martin-Merino E, Johansson S. Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in COPD patients: a UK primary care study. *Respir Med* 2010; 104 (11): 1691–9.
23. Franssen FM, Rochester CL. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? *Eur Respir Rev* 2014; 23 (131): 131–41.
24. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005; 26 (18): 1887–94.
25. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 871–88. DOI: 10.2147/COPD.S49621
26. Halpin DM, Decramer M, Celli B et al. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT(R) trial. *Lung* 2011; 189 (4): 261–8.
27. Miller J, Edwards LD, Agustí A et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; 107 (9): 1376–84. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001
28. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы. *ПМЖ*. 2008; 10: 58–65. / Chuchalin A.G. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh i soputstvuiushchie zabolevaniya. Chast' I. KhOBL i porazheniya serdechno-sosudistoi sistemy. *RMZh*. 2008; 10: 58–65. [in Russian]
29. Kleiger RE, Senior RM. Longterm electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with chronic airway obstruction. *Chest* 1974; 65 (5): 483–7.
30. Задюченко В.С. и др. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких. *Пульмонология*. 2003; 6: 88–99. / Zadiuchenko V.S. i dr. Narusheniya ritma serdtsa u bol'nykh khronicheskimi obstruktivnymi boleznyami legkikh. *Pul'monologiya*. 2003; 6: 88–99. [in Russian]
31. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995; 98 (3): 272–7.
32. Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г. Клинические рекомендации «Фибрилляция предсердий». Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА), Российского кардиологического общества (РКО) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ). 2017. / Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Gorev M.V., Nardaya Sh.G. Klinicheskie rekomendatsii «Fibrillatsiya predserdii». Rekomendatsii Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva spetsialistov po klinicheskoi elektrofiziologii, aritmologii i elektrokardiostimulatsii (VNOA), Rossiiskogo kardiologicheskogo obshchestva (RKO) i Assotsiatsii serdechno-sosudistyykh khirurgov Rossii (ASSKh). 2017. [in Russian]
33. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50 (5): e1–e88.
34. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2010. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011 (Прил. к №1–2). / European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu fibrillatsii predserdii 2010. Rabochaia gruppya Evropeiskogo obshchestva kardiologov (ESC). Ratsional'naia farmakoterapiya v kardiologii. 2011 (Pril. k №1–2). [in Russian]
35. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. М., 2012. / Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P. i dr. Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh. M., 2012. [in Russian]
36. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16 (1): 63–70.
37. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ХОБЛ: проблема выбора лекарственных препаратов. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2008; 2: 3–8. / Avdeev S.N., Baimakanova G.E. Serdechno-sosudistyye zabolevaniya u bol'nykh KhOBL: problema vybora lekarstvennykh preparatov. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2008; 2: 3–8. [in Russian]
38. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* : Br Med J 1996; 313 (7059): 711–6.
39. Sin DD, Wu L, Anderson JA et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60 (12): 992–7.
40. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (12): 1208–14.
41. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (12): 1211–8.
42. Thomsen M, Dahl M, Lange P et al. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (10): 982–8.
43. Cote CG, Casanova C, Marin JM et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J* 2008; 31 (3): 571–8.

44. Divo M, Cote C, de Torres JP et al. BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (2): 155–61. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC
45. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD: Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med* 2008; 102 (9): 1243–7.
46. Chang CL, Robinson SC, Mills GD et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011; 66 (9): 764–8. DOI: 10.1136/thx.2010.155333
47. Ibanez B, James S, Agewall S et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39 (2): 119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
48. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016 ; 37 (3): 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
49. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv296

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. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: ak_info@list.ru

Церебропротекция в лечении пациентов с артериальной гипертонией и коморбидными состояниями

М.Н.Мамедов✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

✉mmamedov@mail.ru

В обзорной статье рассматриваются вопросы коморбидности цереброваскулярных заболеваний и поражения других магистральных сосудов. Артериальная гипертония является главной причиной развития мозгового инсульта. С целью первичной и вторичной профилактики мозгового инсульта и его последствий необходима адекватная коррекция артериальной гипертонии. В последнее время активно обсуждаются когнитивные нарушения у пожилых пациентов. Эффективная антигипертензивная терапия с применением антагонистов кальция, к примеру нитрендипина, снижает вероятность развития когнитивных нарушений и деменции, в частности сосудистого генеза.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, деменция, антигипертензивная терапия.

Для цитирования: Мамедов М.Н. Церебропротекция в лечении пациентов с артериальной гипертонией и коморбидными состояниями. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 62–65. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.62-65

Review

Cerebroprotection in patients with hypertension and comorbid disease

М.Н.Мамедов✉

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

✉mmamedov@mail.ru

Abstract

The review concerns some aspects of cerebrovascular comorbidities and major vessels disease. Hypertension is one of the main reasons for cerebral stroke. For primary and secondary prevention of cerebral stroke and its late effects development, adequate treatment of hypertension is required. Cognitive impairment in elderly patients is widely discussed nowadays. Effective antihypertensive therapy with calcium antagonists, such as nitrendipine, reduces cognitive impairment and dementia development, particularly, of vascular genesis.

Key words: cerebrovascular disease, dementia, antihypertensive therapy.

For citation: Mamedov M.N. Cerebroprotection in patients with hypertension and comorbid disease. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 62–65. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.62-65

Коморбидность сосудистых поражений

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире от мозгового инсульта (МИ) умирают 6,7 млн человек в год. Это второе после инфаркта миокарда сердечно-сосудистое заболевание, частота которого способствует потере трудоспособности и смертности взрослого населения [1]. Вероятность развития МИ и его течения с дальнейшим осложнением ухудшается не только за счет структурно-морфологических нарушений сосудов бассейна головного мозга, но и наличия других коморбидных сосудистых поражений. Согласно данным клинических исследований в когорте пациентов (n=351) с МИ в возрасте старше 60 лет в 56% случаев выявляется ишемическая болезнь сердца. По данным отечественных авторов, у больных с МИ в 91% случаев выявляются сочетание двух и более сердечно-сосудистых заболеваний и сахарный диабет (СД). При этом наиболее часто встречается сочетание МИ с артериальной гипертонией (АГ) и стенокардией напряжения (74,2%). При инвазивных и инструментальных обследованиях (коронарография и дуплексное сканирование сонных артерий) в 75% выявляется сочетанное поражение коронарных и сонных артерий различной степени выраженности [2, 3].

В 2013 г. Европейское общество кардиологов обнародовало результаты интересного исследования, в ходе которого было установлено, что при проведении магнитно-резонансной томографии больным АГ 1–2-й степени без

серьезных поражений органов-мишеней в 44% случаев обнаруживаются микроочаги кровоизлияний или лакунарных инсультов [4]. И это достоверно больше, чем субклиническое поражение сердца (21%) и почек (26%). Данный факт свидетельствует, что головной мозг при длительной АГ страдает в первую очередь. Следовательно, предупреждение МИ у больных АГ выходит на первое место уже на ранних стадиях. Это нашло свое отражение и в последних рекомендациях Европейского общества по гипертонии.

Когнитивные нарушения и АГ

В последнее время в связи с увеличением продолжительности жизни лиц старшего возраста на первый план все чаще выходят когнитивные нарушения, в частности деменция. Деменция, или слабоумие (от лат. dementia – сумасшествие или помешательство), – снижение интеллектуального функционирования, проявляющееся в виде повреждения или утери нескольких главных когнитивных (познавательных) функций, таких как память, речь, восприятие, рассуждение, обусловленных повреждением головного мозга. АГ приводит к развитию деменции как после перенесенного инсульта, так и при обычном течении АГ вследствие нагрузки на сосуды. По данным японского проспективного исследования The Hisayama study (n=668, возраст 65–70 лет) на протяжении 17 лет наблюдения у пациентов с АГ 1–2-й степени

Таблица 1. Основные результаты исследования SYST-CHINA

События	Изменение	Достоверность, <i>p</i>
Инсульт	-38% (с 20,8 до 13,0 события на 1 тыс. человеко-лет)	0,01
Общая смертность	-39% (с 28,4 до 17,4 события на 1 тыс. человеко-лет)	0,003
Сердечно-сосудистая смертность	-39% (с 15,2 до 9,4 события на 1 тыс. человеко-лет)	0,03
Смертность от инсульта	-58% (с 6,9 до 2,9 события на 1 тыс. человеко-лет)	0,02
Все сердечно-сосудистые события	-37% (с 33,3 до 21,4 события на 1 тыс. человеко-лет)	0,004

частота всех типов деменции увеличивается на 20–25%, тогда как частота деменции сосудистого генеза нарастает в 4–6 раз, что является статистически значимым по сравнению с группами лиц без АГ ($p < 0,001$) [5].

Выбор антигипертензивного лечения для профилактики МИ

Европейские рекомендации по лечению АГ 2013 г. для профилактики инсульта рекомендуют использовать любую из 5 современных групп антигипертензивных препаратов, имеющих доказательную базу. Однако метаанализ 45 плацебо-контролируемых и 30 сравнительных исследований при АГ с общим числом участников 376 370 человек показал, что антагонисты кальция пролонгированного действия и диуретики наиболее эффективны в первичной профилактике МИ [4]. По данным многоцентрового клинического исследования SYST-EUR нитрендипин достоверно снижает частоту МИ на 42%, конечных кардиальных точек – на 26% и всех сердечно-сосудистых событий – на 31%. Другими словами, при лечении нитрендипином 1 тыс. пациентов в течение 5 лет можно предотвратить 29 инсультов и 53 больших сердечно-сосудистых эпизода. В этом же исследовании было продемонстрировано, что снижение показателей общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и всех сердечно-сосудистых событий было выше среди пациентов с СД по сравнению с пациентами без диабета ($p = 0,01–0,04$) [6].

Убедительные результаты были получены и в проспективном клиническом исследовании с участием азиатской популяции. Согласно протоколу исследования SYST-CHINA в работу были включены пациенты 60 лет и старше с систолическим артериальным давлением (АД) 160–219 мм рт. ст. и диастолическим – менее 95 мм рт. ст. Всего 1253 больных получали активную терапию нитрендипином, 735 – в средней дозе 13,8 мг и 518 – в средней дозировке 36,9 мг и 1141 – плацебо. В результате исследования было продемонстрировано, что дли-

тельное лечение с применением нитрендипина по сравнению с плацебо способствует статистически значимому снижению сердечно-сосудистых событий (табл. 1) [7].

В американских рекомендациях по инсульту ввиду эффективности по влиянию на конечные точки в качестве препаратов первого выбора для вторичной профилактики МИ рекомендуется индапамид ± нитрендипин ± ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Преимущества нитрендипина в профилактике деменции: патогенетические основы и клиническая эффективность

Результаты экспериментальных исследований показали, что нитрендипин обладает нейропротективным эффектом в первую очередь за счет проникновения через гематоэнцефалический барьер и, накапливаясь в отделах мозга (кора, таламическая область, гиппокамп), стимулирует продукцию нейротрансмиттеров,

Таблица 2. Главные клинические исследования по влиянию антигипертензивной терапии на частоту развития деменции

Исследования	Деменция/пациенты	Снижение частоты деменции, %/достоверность
	Основная группа/плацебо	
SHEP	37/2365	16; недостоверно
	44/2371	
Syst-Eur	11/1238	55; $p=0,05$
	21/1180	
PROGRESS	193/3051	12; $p=0,2$
	217/3054	
SCOPE	62/2477	7; увеличение
	57/2460	$p>0,20$
HYVET	126/1687	14; $p=0,2$
	137/1649	
PRoFESS	408/8624	Не выявлено
	409/8646	

наиболее поражаемых при транзиторных ишемических атаках и болезни Альцгеймера. Препарат, блокируя вход кальция в нейроны, уменьшает их гибель, ускоряет выведение патологического белка β -амилоида и снижает его концентрацию в ткани головного мозга. Амилоид – субстрат альцгеймеровских бляшек [8, 9]. Нитрендипин сильнее влияет на транспорт β -амилоида, чем нилвадипин, нилкардипин, лерканидипин и нимодипин. А другие антагонисты кальция, такие как амлодипин, фелодипин, исрадипин и нифедипин, не имеют влияния на транспорт β -амилоида.

По данным международного многоцентрового клинического исследования SYST-EUR длительная антигипертензивная терапия с применением нитрендипина снижает риск развития деменции от 7,4 до 3,3 случая на 1 тыс. человеко-лет. После коррекции с учетом пола, возраста и образования статистически значимый эффект нитрендипина сохранился ($p<0,001$). Таким образом, лечение 1 тыс. человек на протяжении 5 лет позволяет снизить риск развития деменции на 20 случаев.

В табл. 2 указаны сводные данные международных исследований по изучению влияния различных антигипертензивных препаратов на частоту деменции [6].

Необходимо отметить и специфический антиатеросклеротический эффект препарата, так же как и других антагонистов кальция. Это способность уменьшать толщину комплекса интима-медиа артерий и улучшать эндотелиальную функцию сосудов с увеличением синтеза оксида азота. Кроме указанных характеристик, нитрендипин имеет ряд преимуществ. Это влияние на гладкую мускулатуру сосудов, в результате вазоселективности происходит значимая периферическая вазодилатация. Снижение систолического и диастолического АД на 15–20% сочетается с сохранением физиологического циркадного ритма изменений АД и отсутствием ортостатической гипотензии и толерантности к препарату. Препарат имеет дополнительное влияние на коронарные сосуды, расширяет сосуды почек и как следствие – увеличивает выведение натрия и воды. Также на фоне лечения не отмечается нарушения проводимости в синусовом и атриовентрикулярном узлах [10].

Спектр применения нитрендипина в клинической практике

Нитрендипин пригоден для пожилых пациентов с АГ и изолированной систолической АГ, которые, несмотря на их возраст, продолжают вести активную духовную и общественную деятельность. Нитрендипин пригоден для больных АГ со стенозом сонных артерий, высоким риском раз-

вития МИ. Нитрендипин показан при АГ в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями, поскольку доказано положительное влияние препарата на наличие разных видов деменции, как васкулярного вида, так и типа Альцгеймера на 55%. Препарат можно использовать не только при гипертензии, но и у гипертоников с сопутствующими заболеваниями:

- СД;
- метаболическим синдромом;
- дислипидемией;
- ишемической болезнью сердца (angina pectoris);
- заболеваниями периферических сосудов;
- хронической обструктивной болезнью легких (стадии);
- хронической болезнью почек.

Заключение

Таким образом, ввиду медико-социальной значимости МИ очевидно, что его первичная и вторичная профилактика является актуальной проблемой современной медицины. АГ является главной причиной развития МИ и когнитивных нарушений сосудистого генеза. Эффективный контроль АГ имеет важное прогностическое значение. Среди пяти классов антигипертензивных препаратов с доказательной базой антагонисты кальция наряду с мочегонными препаратами имеют преимущества для применения у больных АГ с риском развития МИ. Нитрендипин одновременно с класс-эффектом снижает частоту МИ, проникая через гематоэнцефалический барьер, ускоряет выведение патологического белка β -амилоида, что ассоциируется с уменьшением риска развития деменции. Таким образом, препарат имеет преимущества для применения у лиц с АГ и риском развития инсульта, когнитивных расстройств и деменции, особенно в пожилом возрасте.

Литература/References

1. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2016; 133 (4): e38–360.
2. Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.А., Бойцов С.А. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. Рос. кардиологич. журн. 2017; 6: 132–8. / Metel'skaia V.A., Gavrilova N.E., Iarovaia E.A., Boitsov S.A. Integrirrovannyi biomarker: vozmozhnosti neinvazivnoi diagnostiki koronarnogo ateroskleroza. Ros. kardiologich. zhurn. 2017; 6: 132–8. [in Russian]
3. Румянцева С.А., Оганов Р.Г., Силина Е.В. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (6): 50–5. / Rumiantseva S.A., Oganov R.G., Silina E.V. Sovremennye kontsept-

- sii lecheniia patsientov s sosudistoi komorbidnost'iu. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2012; 11 (6): 50–5. [in Russian]
4. Liakos CI, Grassos CA, Babalis DK; European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: what has changed in daily clinical practice? High Blood Press Cardiovasc Prev 2015; 22 (1): 43–53.
 5. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. Hypertension 2011; 58 (1): 22–8.
 6. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al; Systolic Hypertension in Europe Investigators. Arch Intern Med 2002; 162 (18): 2046–52.
 7. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Arch Intern Med 2000; 160: 211–20.
 8. Bachmeier C et al. Selective dihydropyridin compounds facilitate the clearance of amyloid across the blood-brain barrier. Eur J Pharmacology 2011; 659: 124–9.
 9. Peters J, Booth A, Peters R. Potential for specific dihydropyridine calcium channel blockers to have a positive impact on cognitive function in humans: a systematic review. Ther Adv Chronic Dis 2015; 6 (4): 160–9.
 10. Coca A. Hypertension and vascular dementia in the elderly: the potential role of anti-hypertensive agents. Curr Med Res Opin 2013; 29 (9): 1045–54.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мамедов Мехман Ниязи оглы – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отд. профилактики коморбидных состояний ФГБУ НМИЦ ГИМ. E-mail: mmamedov@mail.ru

Препараты 1-й линии для купирования фибрилляции предсердий у пациентов с минимальными структурными изменениями сердца

О.Н.Миллер^{✉1}, А.В.Тарасов², Е.Н.Павенко³

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, Россия, Новосибирск, Красный пр-т, д. 52;

²ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный технический университет». 630073, Россия, Новосибирск, пр-т Карла Маркса, д. 20

✉ miller.olga@list.ru

Фибрилляция предсердий – наиболее частая аритмия, встречающаяся в клинической практике. С каждым годом число больных с фибрилляцией предсердий увеличивается, что в первую очередь связано с общим постарением населения, а также наличием сопутствующей патологии. С целью изучения данной проблемы, поисков оптимальной терапии и наиболее эффективного ведения пациентов проводится огромное количество исследований, которые, в свою очередь, служат основой для современных клинических рекомендаций. В данном обзоре приводятся современные способы медикаментозного восстановления синусового ритма. Мы попытались проанализировать обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов 2016 г.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, восстановление синусового ритма.

Для цитирования: Миллер О.Н., Тарасов А.В., Павенко Е.Н. Препараты 1-й линии для купирования фибрилляции предсердий у пациентов с минимальными структурными изменениями сердца. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 66–70. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.66-70

Review

Preparations of the first line for atrial fibrillation of precurities in patients with minimal structural heart changes

О.Н.Миллер^{✉1}, А.В.Тарасов², Е.Н.Павенко³

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

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

³Novosibirsk State Technical University. 630073, Russian Federation, Novosibirsk, pr-t Karla Marksa, d. 20

✉ miller.olga@list.ru

Abstract

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in clinical practice. Number of patients with atrial fibrillation increases every year, primary due to the general aging of the population, as well as the presence of comorbidities. There are huge amount of research carried due to the search for optimal treatment and the most effective management of patients. In the given review the modern methods of the medicated sinus rhythm restoration and we analyzed updated recommendations of the European Society of Cardiology 2016 year.

Key words: atrial fibrillation, restoration of sinus rhythm.

For citation: Miller O.N., Tarasov A.V., Pavenko E.N. Preparations of the first line for atrial fibrillation of precurities in patients with minimal structural heart changes. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 66–70. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.66-70

Несмотря на значительные успехи в фармакологии за последние десятилетия, доля новых антиаритмических препаратов (ААП), применяемых для купирования пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП), относительно невелика. Почему мы сегодня говорим о ФП? Дело в том, что она является наиболее распространенной формой аритмии и ассоциируется с повышением риска инсульта, системной тромбоэмболии, сердечной недостаточности (СН) и ухудшением качества жизни пациентов. Несмотря на высокую эффективность электрической кардиоверсии (КВ), в настоящее время ААП остаются основным терапевтическим инструментом для купирования ФП, особенно на догоспитальном этапе. С позиций современной доказательной медицины является оправданным назначение именно тех лекарственных средств, которые доказали не только свою эффективность, но и высокую безопасность у данной категории больных по результатам многоцентровых клинических исследований. В настоящей статье в аспекте последних рекомендаций ESC (European Society of Cardiology) 2016 г. представлены современные возможно-

сти фармакологической КВ пароксизмальной и/или персистирующей форм ФП, где экспертами основной акцент сделан на результаты плацебо-контролируемых исследований и метаанализов с использованием различных ААП [1].

Не вызывает сомнения тот факт, что наиболее сложно оказывать неотложную помощь в тех случаях, когда ФП развивается впервые, имеет тяжелое течение или возникает на догоспитальном этапе при отсутствии возможности, времени для выполнения дополнительных исследований, консультаций и динамического наблюдения за пациентом [2]. Значительную роль играет и то, что большинство врачей теоретически, практически и психологически недостаточно подготовлены к оказанию неотложной помощи при аритмиях, что может привести либо к чрезмерно агрессивной терапии, либо неоправданно выжидательной тактике в лечении.

В исследованиях, посвященных купированию ФП, была показана высокая эффективность различных антиаритмиков, достигающая 80%, однако следует отметить, что группы пациентов являлись часто разнородными, не учи-

тавались доза, путь введения, кратность назначения, что, несомненно, влияло на эффективность того или иного препарата.

В рекомендациях по медикаментозной кардиоверсии (ESC, 2016) у пациентов без структурной патологии сердца и ФП продолжительностью менее 7 дней приоритет в купировании имеют ААП IC класса, в частности флекаинид и пропafenон (класс I, уровень A) [1]. Согласно новым рекомендациям ESC 2016 г., пропafenон отнесен к препаратам первого ряда для проведения фармакологической КВ при пароксизмальной форме ФП, и это один из немногих антиаритмиков, фармакодинамика которого позволяет использовать его как парентерально, так и перорально. Однако сразу необходимо подчеркнуть, что использование ААП I класса, в том числе IC, противопоказано у больных с систолической дисфункцией левого желудочка – ЛЖ (фракция выброса – ФВ<40%), а также при остром коронарном синдроме (ОКС).

В одном из последних метаанализов, проведенном A.Se-stito и соавт. (2012 г.), оценивалась эффективность различных ААП в восстановлении синусового ритма (СР) в течение 8 ч при недавно возникшей ФП, которая составила для внутривенно вводимого и перорального пропafenона 75 и 76% соответственно, внутривенного флекаинида – 75% и внутривенного амиодарона – только 57% ($p<0,01$). По сравнению с группой плацебо (37%) все перечисленные ААП оказались достаточно эффективными [3]. Наибольшая эффективность в восстановлении СР в течение 1-го часа от начала терапии была получена при внутривенном введении флекаинида и пропafenона. В течение первых 3 ч все ААП показали эффективность, кроме амиодарона, а в течение 8 ч была показана высокая эффективность всех препаратов в сравнении с группой плацебо ($p<0,05$).

Большое количество исследований посвящено использованию стратегии, получившей название «таблетка в кармане», поскольку существует достаточно большая группа пациентов с пароксизмами ФП, у которых тактика лечения может сводиться лишь к назначению купирующей терапии. В этом случае для перорального купирования ФП однократно принимается 450 или 600 мг пропafenона (больным с массой тела меньше 60 кг и пожилым пациентам рекомендуется 450 мг препарата) или 300 мг флекаинида. Эффективность однократного приема внутрь 450–600 мг пропafenона, по данным многочисленных плацебо-контролируемых исследований и метаанализов, составляет от 56 до 83% [4–11]. Следует отметить, что первый прием препарата с целью купирования ФП рекомендуется проводить в присутствии врача, а в дальнейшем, если не выявлено побочных эффектов, больной может делать это самостоятельно. На сегодня доказано, что ААП IC класса флекаинид и пропafenон являются эффективными средствами для фармакологической КВ при недавно возникшем пароксизме ФП. Эффект проявляется в течение первых 2–6 ч после перорального приема и несколько раньше после внутривенного введения препарата.

Частый вопрос, который задают не только врачи, но и пациенты: следует ли начинать антиаритмическую терапию в стационаре или в амбулаторных условиях? Понятно, что основное беспокойство вызывает риск развития серьезных нежелательных явлений. Безопасность назначения ААП IC класса в амбулаторных условиях оценена P.Alboni и соавт. (2004 г.) [8], которые предложили практический алгоритм применения пропafenона. Авторы подчеркнули, что принимать решение о возможном начале терапии вне стационара следует индивидуально. Если безопасность ААП не была ранее подтверждена в клинических условиях, то безопасность такого подхода остается спорной. Однако у больных с изолированной ФП без структурной патологии сердца лечение препаратами IC класса может быть начато и в амбулаторных условиях.

Нами оценены время восстановления СР при использовании различных схем инъекционного пропafenона (препарат Пропанорм®, «Про Мед ЦС Прага»), его эффективность и безопасность у пациентов с недавно возникшим эпизодом ФП (менее 48 ч). В одноцентровое проспективное исследование последовательно включены 43 пациента с ФП длительностью менее 48 ч (42% мужчин, средний возраст $57,3\pm4,8$ года). Причиной нарушения ритма сердца являлись у 91% пациентов гипертоническая болезнь и у 28% – ишемическая болезнь сердца – ИБС (I–II функциональный класс). СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ>50%) верифицирована у 88% больных. При поступлении всем пациентам пропafenон вводился внутривенно из расчета 2 мг/кг в течение 10–15 мин. При однократном введении пропafenона в течение 10–15 мин купирование ФП произошло у 26 (60,5%) больных, среднее время восстановления СР составило 34 ± 15 мин. При сохранении ФП 11 пациентам через 90–120 мин препарат вводили повторно в той же дозе, и у 6 из них ритм был восстановлен, среднее время восстановления составило 131 ± 25 мин. При отсутствии эффекта после однократного введения препарата в дозе 2 мг/кг за 10–15 мин 6 больным через 3–5 мин начинали инфузию со скоростью 0,5–1 мг/мин в течение 1–3 ч. Максимальная суточная доза не превышала 560 мг, для приготовления инфузионного раствора использовали исключительно 5% раствор глюкозы. Восстановление СР произошло у 2 из 6 больных, и среднее время восстановления составило 214 ± 27 мин. Таким образом, в течение первых 4 ч у 34 пациентов при использовании различных схем введения пропafenона был восстановлен СР (79,1%). Нежелательные явления отмечены у 2 (4,6%) больных в виде синусовой брадикардии после восстановления СР, у 1 (2,3%) имела место атрио-вентрикулярная (AB)-блокада 1-й степени, у 3 (6,9%) – снижение систолического артериального давления (АД) до 100/60 мм рт. ст. Таким образом, пропafenон является высокоэффективным и безопасным ААП при купировании недавно возникшей ФП, и сложилось впечатление, что внутривенное введение препарата в течение 10–15 мин с повторением через 90–120 мин обладает большей эффективностью по сравнению с последующим его использованием в виде внутривенной инфузии.

Одним из наиболее важных показателей успешного лечения пароксизмальной формы ФП является безопасность этой терапии. Проведенные исследования по использованию пероральной нагрузочной дозы пропafenона (стратегия «таблетка в кармане») не обнаружили опасных побочных эффектов, таких как развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Тем не менее, являясь препаратом IC класса, пропafenон может замедлять скорость деполяризации в результате влияния на фазу 0 потенциала действия и приводит к нарушению внутрижелудочковой проводимости. К наиболее частым побочным эффектам пропafenона при приеме нагрузочной дозы 600 мг относят трансформацию ФП в трепетание предсердий (ТП) с высокой частотой желудочковых сокращений (ЧЖС), брадикардию и гипотонию [12]. Поэтому необходимо учитывать тот факт, что при использовании внутривенного или перорального пути введения пропafenона, как и других антиаритмиков IC класса, у пациентов с ФП/ТП, протекающими с высокой частотой сердечных сокращений, целесообразно предварительное применение препаратов, ухудшающих проведение в АВ-узле (β-адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем, сердечные гликозиды), поскольку флекаинид и/или пропafenон могут значительно увеличить ЧЖС [13, 14]. При нарушении АВ-проводимости коротко действующий β-адреноблокатор или недигидропиридиновый антагонист кальция следует применять по крайней мере за 30 мин перед использованием ААП IC класса.

Способы введения ААП при пароксизмальной форме ФП			
Препарат	Доза	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Флекаинид	2 мг/кг в/в в течение 10 мин или 200–300 мг per os	I	A
Ибутилид	1 мг в/в в течение 10 мин (только в условиях стационара)	I	A
Пропафенон	450–600 мг per os или 2 мг/кг в/а в течение 10 мин	I	A
Амиодарон	5 мг/кг в/в в течение 1 ч	IIa	B
Примечание: в/в – внутривенно, в/а – внутриаартериально.			

Таким образом, на сегодня доказанные высокая эффективность ААП IC класса, быстрое восстановление СР после внутривенного и/или перорального применения, отсутствие тяжелых побочных эффектов и необходимости в госпитализации позволили поставить их в рекомендациях 2016 г. с классом I, уровнем доказательности A [1].

Почему на сегодня амиодарон звучит с классом IIa и уровнем доказательности A для купирования пароксизмальной формы ФП (см. таблицу)? Конечно же, на основании проведенных клинических исследований. В частности, F.Martinez-Marcos и соавт. (2000 г.) с целью восстановления ритма сердца при недавно возникшем эпизоде ФП использовали амиодарон, пропафенон или флекаинид. Эффективность восстановления СР амиодароном была незначительная и составила через 1 и 8 ч 14 и 42% соответственно. И только через 12 ч таковая была сравнима с внутривенным введением пропафенона (64 и 72% соответственно) [15]. Метаанализ 13 рандомизированных клинических исследований, включающий 1174 пациентов, показал, что по сравнению с плацебо внутривенное введение амиодарона восстанавливало СР у 44% пациентов с пароксизмальной ФП, что по эффективности приближало его к препаратам IC класса, но эффект препарата оказался отсроченным на 24 ч [16], тогда как при приеме флекаинида или пропафенона возможность восстановления ритма сердца уже через 8 ч составляла 65%. При наблюдении за пациентами в течение 24 ч эффективность амиодарона превосходила плацебо на 30–45%. Низкая частота купирования пароксизмальной формы ФП в первые часы после внутривенного введения амиодарона объясняется особенностями фармакодинамики и фармакокинетики препарата. Складывается впечатление, что у пациентов с ФП без структурных изменений сердца амиодарон следует использовать при резистентности к лечению другими ААП или при их непереносимости [1]. На сегодня становится очевидным, что амиодарон не является препаратом 1-й линии для неотложной терапии недавно возникшей ФП, потому что в большинстве случаев не происходит быстрого купирования тахикардии при его внутривенном введении.

Таким образом, исследования последних лет показали, что при отсутствии новых ААП антиаритмики IC класса, такие как пропафенон и флекаинид, укрепляют свои позиции в реальной клинической практике и являются эффективными в восстановлении СР у пациентов с минимальными структурными изменениями сердца. Артериальная гипертония, хронические формы ИБС, пороки сердца, осложненные пароксизмальной формой ФП, не являются противопоказанием к применению данного класса препаратов при условии отсутствия систолической СН, ОКС и выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ. В 2016 г. K.Stoschitzky и соавт. опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования с участием 12 здоровых добровольцев с использованием нагрузочной дозы (600 мг) пропафенона. Через 4 ч оценивались ЧЖС, АД, плазменные концентрации препарата, как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке. Показано, что после приема пропа-

фенона произошло уменьшение ЧЖС на 6% ($p<0,05$), снижение систолического АД – на 6% ($p<0,05$), плазменные концентрации препарата возросли во время нагрузочной пробы на 23% ($p<0,05$) и снизились в период восстановления на 33% ($p<0,05$), что в очередной раз подтверждает наличие у пропафенона свойств, характерных для β -адреноблокаторов. Авторами сделан важный вывод о том, что 600 мг пропафенона, т.е. доза, рекомендованная в современных рекомендациях для медикаментозной КВ, вызывает клинически значимую β -адреноблокаду, а значит, препарат подходит для восстановления СР при пароксизмальной форме ФП у больных со структурной патологией сердца, поскольку β -адреноблокаторы, несомненно, показаны при лечении ИБС и СН [17].

Несколько слов о новокаинамиде – препарате, который имеют в своем арсенале врачи скорой медицинской помощи. В европейских рекомендациях с 2010 г. он впервые исключен из числа ААП, которые могут использоваться для восстановления СР. Результаты нескольких небольших рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали эффективность новокаинамида для восстановления СР при ФП продолжительностью менее 48 ч, но таковая значительно снижается при более длительном сохранении тахикардии [18–21]. В Европе и США применение прокаинамида считается оправданным и целесообразным только для фармакологической КВ при ФП/ТП у больных с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта либо с целью купирования, либо для урежения ЧЖС. В российских рекомендациях препарат стоит с классом IIb, уровнем доказательности C. Следует помнить, что быстрое внутривенное введение новокаинамида недопустимо из-за развития нежелательных явлений и риска возникновения опасных проаритмических эффектов. Препарат должен вводиться только в виде инфузии со скоростью 30–50 мг/мин (20–30 мин), а не 5–10 мин, как это часто рекомендовали в России. Побочные действия включают артериальную гипотонию, диспептические явления, слабость, головную боль, головокружение, депрессию, бессонницу, галлюцинации, агранулоцитоз, эозинофилию, волчаночноподобный синдром. Проаритмическое действие заключается в возникновении нарушений АВ- и/или внутрижелудочковой проводимости, полиморфной желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и асистолии [22].

Эффективность соталола для восстановления СР при ФП не превосходит таковую при использовании дигоксина и плацебо, поэтому он не рекомендуется для купирующей цели, однако он эффективен для контроля ритма [23]. Верапамил и дилтиазем неэффективны для фармакологической КВ при ФП и в основном используются как быстроедействующие препараты для контроля ЧЖС. В исследовании M.Nos и соавт. (1990 г.) у пациентов с пароксизмальной формой ФП оценивалась эффективность амиодарона и верапамила, которая составила 71 и 7% соответственно [24]. Отрицательный инотропный эффект верапамила и дилтиазема может привести к развитию гипотензии, поэтому их следует применять с осторожностью у пациентов с СН.

Сердечные гликозиды не превосходят по эффективности плацебо для восстановления СР в случае недавно возникшей ФП, а у некоторых пациентов дигоксин может пролонгировать продолжительность самого пароксизма тахикардии. Так, в исследовании DAAF – Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (1997 г.) показано отсутствие различий в эффективности восстановления СР между инфузией дигоксина и плацебо в течение 16 ч (51% против 46%). Более того, применение дигоксина способствовало возникновению ФП, что связывается с его холинергическими эффектами, которые вызывают замедление проведения и уменьшают эффективный рефрактерный период, а также могут задерживать обратное ремоделирование после восстановления ритма сердца [25]. У пациентов с персистирующей формой ФП препарат способствует достижению контроля ЧЖС. После введения терапевтических доз дигоксина могут наблюдаться нежелательные явления в виде появления АВ-блокад, повышения желудочковой эктопической активности и др., но обычно все проявления дигиталисной интоксикации дозозависимы [26, 27].

Таким образом, на сегодняшний день выявлены не только в доказательных исследованиях, но и эмпирическим путем лишь отдельные категории больных, у которых риск развития проаритмического действия ААП I класса повышен, – это пациенты с недавним инфарктом миокарда, ОКС, больные с систолической дисфункцией (ФВ < 35–40%) и выраженной гипертрофией миокарда (обычно говорят о толщине стенки ЛЖ ≥ 14 мм, хотя этот критерий выбран эмпирически). Различия в исследованном контингенте больных и характере аритмии позволяют рекомендовать тот или иной антиаритмик одним пациентам и не рекомендовать другим, не распространяя данные какого-либо одного исследования на всю популяцию. Подобный подход представляется оптимальным и в отношении ААП IC класса. Часто манипулируют слишком широким и неоднозначным понятием «органическое поражение сердца», но в этом случае оно не должно заменять конкретных клинических ситуаций при решении вопроса о выборе индивидуально эффективного антиаритмика как для купирования, так и для профилактики тахикардии. Оснований для отказа от использования ААП I класса у больных с любым органическим поражением сердца нет. Необходимо сказать о том, что само понятие «органическое поражение сердца» в аспекте данной проблемы отличается крайней широтой толкования.

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

Литература/References

1. 2016 ESC. Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
2. Руксин В.В. Краткое руководство по неотложной кардиологии. СПб.: ИнформМед, 2010; с. 63. / Ruksin V.V. Kratkoe rukovodstvo po neotložnoi kardiologii. SPb.: InformMed, 2010; s. 63. [in Russian]
3. Sestito A, Molina E. Atrial fibrillation and the pharmacological treatment: the role of propafenone. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012; 16 (2): 242–53.
4. Boriani G, Biffi M, Capucci A et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 1997; 126: 621–4.
5. Capucci A, Villiani G, Aschieri D. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo – controlled multicenter study. Int J Cardiol 1999; 68: 187–96.
6. Antonelli D, Darawsha A, Rimbrat S et al. Propafenone dose for emergency room conversion of paroxysmal atrial fibrillation. Harefuah 1999; 136 (11): 857–915.
7. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. JACC 2001; 37: 542–7.
8. Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the «pill-in-the-pocket» approach. N Engl J Med 2004; 351: 2384–91.
9. Deneer VH, Borgh MB, Kingma JH et al. Oral antiarrhythmic drugs in converting recent onset atrial fibrillation. Pharm World Sci 2004; 26 (2): 66–78.
10. Bunin YA, Anfalova L. Efficacy of propafenone as single oral loading dose in pharmacology converting recent-onset atrial fibrillation and atrial flutter. Europace 2005; 7 (Suppl. 1): 121–2.
11. Фомина И.Г., Таризманова А.И., Ветлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в

- Российской Федерации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2005; 4: 65–9. / Fomina I.G., Tarizmanova A.I., Vetluzhskii A.V. i dr. Propafenon pri vosstanovlenii sinusovogo ritma u bol'nykh s persistiruiushchei formoi fibrillatsii predserdii. «PROMETEI» – otkrytoe, multitsentrovoe, pilotnoe issledovanie v Rossiiskoi Federatsii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2005; 4: 65–9. [in Russian]
12. Zipes DP. Management of cardiac arrhythmias: Pharmacological, electrical and surgical techniques. In: E.Braunwald (ed). Heart disease-5th edition. Philadelphia 1997: p. 593–639.
 13. Feld GK. Atrial fibrillation. Is there a safe and highly effective pharmacological treatment? Circulation 1990; 82: 2248–50.
 14. Leitch JW, Klein GJ, Yee R et al. Prognostic value of electrophysiology testing in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern. Circulation 1990; 82: 1718–23.
 15. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A et al. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. Am J Cardiol 2000; 86: 950–3.
 16. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H et al. Amiodarone versus placebo and class IC drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2003; 41 (2): 255–62.
 17. Stoschitzky K, Stoschitzky G, Lercher P et al. Propafenone shows class Ic and class II antiarrhythmic effects. Europace 2016; 18 (4): 568–71.
 18. Halpern SW, Ellroot G, Singh BN, Mandel WJ. Efficacy of intravenous procainamid infusion in converting atrial fibrillation to sinus rhythm. Relation to left atrium size. Brit Heart J 1980; 44: 589–95.
 19. Fenster PE, Comess KA, Marsh A et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm by acute intravenous procainamide infusion. Am Heart J 1983; 106: 501–4.
 20. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm using acute intravenous procainamide infusion. Cardiovasc Drugs Ther 1998; 12: 75–81.
 21. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos ME et al. A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation. Am J Cardiol 2007; 99: 1721–25.
 22. Stiell IG, Clement CM, Symington C et al. Emergency department use of intravenous procainamide for patients with acute atrial fibrillation or flutter. Acad Emerg Med 2007; 14: 1158–64.
 23. Singh S, Saini RK, DiMarco J et al. Efficacy and safety of sotalol in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. The Sotalol Study Group. Am J Cardiol 1991; 68: 1227–30.
 24. Noc M, Stajer D, Horvat M. Intravenous amiodarone versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation to sinus rhythm. Am J Cardiol 1990; 65: 679–80.
 25. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebocontrolled multicentre trial in 239 patients. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. Eur Heart J 1997; 18: 649–54.
 26. Barroffio R, Tisi G, Guzzini F et al. A randomised study comparing digoxin and propafenone in the treatment of recent onset atrial fibrillation. Clin Drug Invest 1995; 9: 277–83.
 27. Hou ZY, Chang MS, Chen CY et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. Eur Heart J 1995; 16: 521–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Тарасов Алексей Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБОУ НМИЦ ПМ, кардиолог-аритмолог, врач высшей категории. E-mail: a730tv@yandex.ru

Павенко Евгений Николаевич – ст. преподаватель каф. АСУ ФГБОУ ВО НГТУ. E-mail: epav56@mail.ru

Общие принципы лечения и дискуссионные вопросы фармакотерапии основных видов наджелудочковых тахикардий

Ю.А.Бунин, С.В.Миклишанская✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
✉kvant83@list.ru

Наджелудочковые тахикардии (НЖТ) – собирательный термин, который включает разные виды тахикардий с узкими комплексами *QRS* (менее 0,12 с). Они достаточно широко распространены в общей популяции (2,2 на 1 тыс. населения) и бывают как пароксизмальными, так и, реже, хроническими. Установлено, что они возникают как в детском возрасте, так и у взрослых людей. В статье представлен современный взгляд на стратегию и тактику купирующей и профилактической терапии у больных с основными видами НЖТ. За основу изложения материала взяты международные рекомендации по ведению больных с НЖТ, а также данные ряда контролируемых исследований и собственный клинический опыт лечения аритмии. Вместе с тем в статье разбираются некоторые дискуссионные вопросы их лечения.

Ключевые слова: наджелудочковая тахикардия, атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, электроимпульсная терапия, фармакологическая кардиоверсия, антиаритмические препараты, радиочастотная катетерная абляция.

Для цитирования: Бунин Ю.А., Миклишанская С.В. Общие принципы лечения и дискуссионные вопросы фармакотерапии основных видов наджелудочковых тахикардий. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 71–78. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.71-78

Review

Framework for management and controversial aspects of principal supraventricular tachycardia types pharmacotherapy

Yu.A.Bunin, S.V.Miklishanskaya✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1
✉kvant83@list.ru

Abstract

Supraventricular tachycardia (SVT) is a unifying term that embodies various types of tachycardia with narrow *QRS* complexes (less than 0.12 s). These types are widely represented in general population (2.2 per 1000 population) and can be whether paroxysmal or chronic. It was established that SVT can manifest both in children and in adults. The article presents a modern view on strategy and tactics of rescue and preventive therapy in patients with SVT. The information is presented according to international recommendations on patients with SVT management, results of several controlled trials and personal authors experience in arrhythmia management. Some controversial aspects of SVT management are also discussed.

Key words: supraventricular tachycardia, atrioventricular nodal reentry tachycardia, atrioventricular reentrant tachycardia, electrical cardioversion, pharmacological cardioversion, antiarrhythmic drugs, radiofrequency ablation.

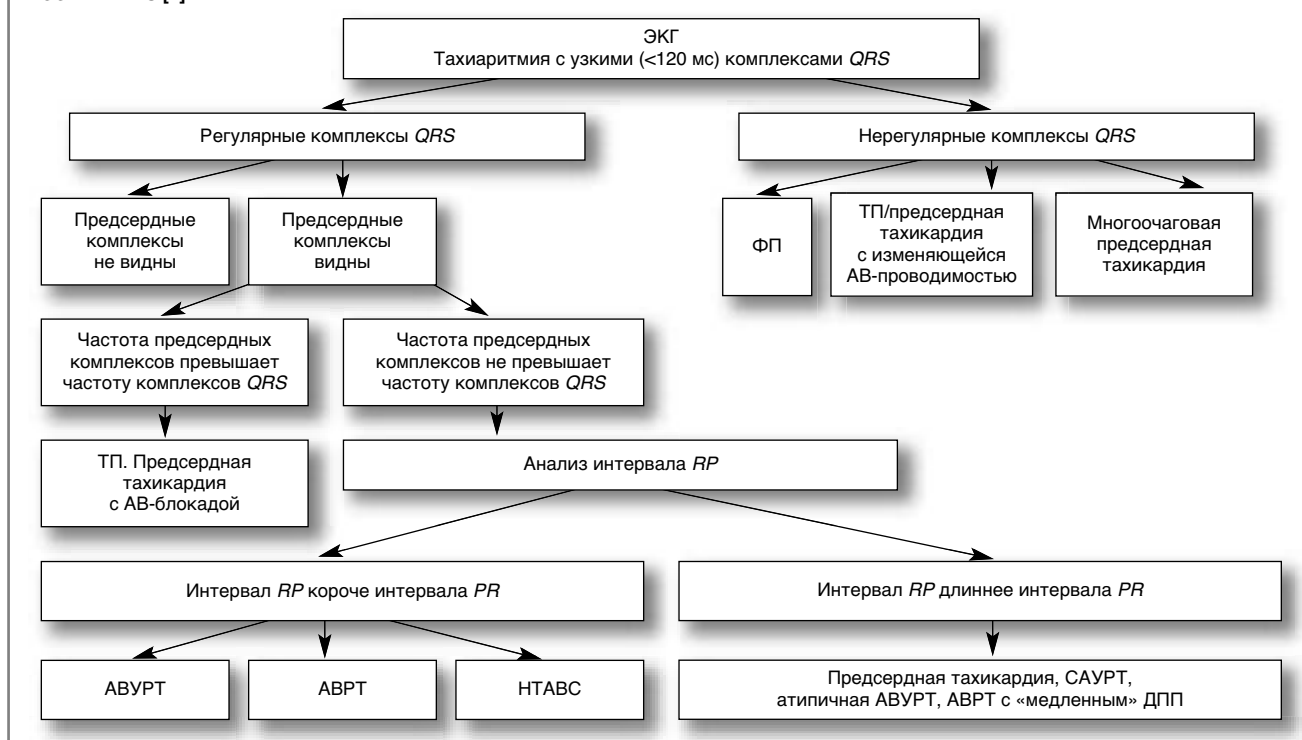
For citation: Bunin Yu.A., Miklishanskaya S.V. Framework for management and controversial aspects of principal supraventricular tachycardia types pharmacotherapy. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 71–78. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.71-78

Прошло более 10 лет после публикации совместных рекомендаций Американского колледжа кардиологии (ACC)/Американской ассоциации кардиологов (АНА) и Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению пациентов с наджелудочковыми тахикардиями (НЖТ) [1]. За это время не произошло значимых изменений в критериях и методах их дифференциальной диагностики. Однако был уточнен ряд подходов к неотложной и профилактической терапии данных нарушений ритма сердца. Это послужило поводом для издания в 2015 г. ACC/АНА/Обществом нарушений сердечного ритма (HRS) новых рекомендаций по ведению взрослых больных с НЖТ [2] и в 2017 г. – консенсусного документа Европейской ассоциации аритмологов (EHRA), который не имеет статуса официальных рекомендаций [3].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность НЖТ в общей популяции составляет 2,2 на 1 тыс. населения [4]. В США ежегодно регистрируется 89 тыс. новых случаев пароксизмальной НЖТ (ПНЖТ), а общее число данных больных составляет около 570 тыс. [2]. ПНЖТ возникает как в детском возрасте, так и у пожилых людей (у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин). У молодых больных среди НЖТ преобладают атриоvent-

рикулярная узловая реципрокная тахикардия (АВУРТ) и атриовентрикулярная реципрокная тахикардия (АВРТ) при дополнительных путях предсердно-желудочкового проведения (ДПП) [2]. Средний возраст развития симптомной АВРТ составляет 23±14 года, а АВУРТ – 32±18 года [5]. То есть у значительной части больных АВУРТ появляется в 4 или 5-м десятилетиях [3]. Впервые НЖТ диагностируется у 3,9% женщин в течение беременности. В то же время утяжеление течения уже имеющейся данной аритмии во время беременности отмечают 23% женщин [6].

В подавляющем большинстве случаев прогноз у больных с НЖТ при отсутствии органического поражения сердца хороший. ПНЖТ, безусловно, влияет на качество жизни, ухудшение которого во многом зависит от частоты и продолжительности рецидивов аритмии. Синкопальные состояния редко осложняют течение НЖТ, но головокружение встречается часто. У больных с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) они не всегда ассоциируются с увеличением риска внезапной сердечной смерти (ВСС). Так, в одном исследовании среди молодых больных (возраст менее 21 года) с ЭКГ-феноменом WPW и пароксизмами НЖТ ощущение сердцебиения встречается в

Рис. 1. Дифференциальная диагностика тахикардий с узкими желудочковыми комплексами. Модификация из рекомендаций ACC/AHA/HRS [2].

2,2%, боль в грудной клетке – 5%, обмороки – 4%, сочетание с фибрилляцией предсердий (ФП) – 0,4%, а ВСС – 0,2% [7]. Пожилые больные с АВУРТ чаще отмечают синкопальные состояния, несмотря на то что частота желудочковых сокращений у них, как правило, меньше. Переносимость ПНЖТ, кроме перечисленных причин, зависит также от основного заболевания сердца, состояния сократимости миокарда и его диастолической функции, наличия или отсутствия патологии церебрального кровотока. Причиной обмороков у больных с ПНЖТ может быть высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) в начале приступа аритмии или продолжительная пауза после его окончания. Кроме того, нарушения гемодинамики и синкопальные состояния могут развиваться у больных с гипертрофической кардиомиопатией и аортальным стенозом. Индукция с помощью электрокардиостимуляции (ЭКС) пароксизма АВУРТ или АВРТ приводит к снижению систолического артериального давления (АД) и повышению давления в предсердиях. При АВУРТ давление в правом и левом предсердиях и уровень предсердного натрийуретического пептида выше, чем у больных с АВРТ и трепетанием предсердий (ТП) [8]. Изменения параметров внутрисердечной гемодинамики при НЖТ обратно про-

порционально времени вентрикулоатриального проведения. Риск развития ВСС при синдроме WPW связывается с появлением фибрилляции предсердий (ФП) или ТП и распространением большого количества суправентрикулярных импульсов через ДПП на желудочки, что может приводить к фибрилляции желудочков (ФЖ). Принципиальное значение для дифференциальной диагностики вида НЖТ имеют морфология и расположение зубца Р по отношению к комплексу QRS (рис. 1), что не всегда возможно установить по стандартной электрокардиограмме (ЭКГ). В этих случаях применяется транспищеводное или внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ЭФИ).

Уточнению вида НЖТ также может помочь оценка изменений ЭКГ в ответ на массаж каротидного синуса или внутривенное введение аденозина (аденозинтрифосфата – АТФ), верапамила (табл. 1).

Аритмия, продолжающаяся вопреки преходящей атрио-вентрикулярной (АВ)-блокаде (появление дополнительных предсердных комплексов), является чаще всего предсердной тахикардией или ТП (см. табл. 1). Надо отметить, что иногда АВУРТ не прекращается при развитии АВ-блокады (если она возникает на уровне общего ствола пучка Гиса). В результате вагусных приемов кратковременное замедление

Таблица 1. Влияние массажа каротидного синуса, внутривенного введения АТФ (аденозина) и верапамила на разные виды НЖТ

Аритмия	Клинические и ЭКГ-проявления
Синусовая тахикардия	Временное постепенное замедление ЧСС с возвращением ее к исходному уровню
АВУРТ, АВРТ (в том числе при синдроме WPW), САУРТ	Восстановление синусового ритма (около 90% при внутривенном введении аденозина). Кратковременное замедление ЧСС или отсутствие реакции*
Очаговая предсердная тахикардия	Развитие преходящей АВ-блокады, не прерывающей тахикардию. Постепенное замедление ритма с последующим его ускорением или отсутствие реакции*
<i>Редко – восстановление синусового ритма</i>	
НТАВС	Постепенное кратковременное замедление ритма с последующим его ускорением или отсутствие реакции*
ТП	Развитие преходящей АВ-блокады и кратковременное замедление частоты желудочковых сокращений или отсутствие реакции*

*Отсутствие реакции чаще отмечается при использовании пробы Вальсальвы или массажа каротидного синуса и значительно реже – при внутривенном введении АТФ (аденозина), верапамила.

ЧСС с последующим возвращением ее к исходному уровню происходит при синусовой тахикардии и непароксизмальной тахикардии из АВ-соединения. Как видно из табл. 1, аритмия, купирующаяся вагусными приемами, внутривенным введением аденозина (АТФ), является АВУРТ, ортодромной АВРТ (синдром WPW или скрытые ДПП), синоатриальной узловой реципрокной тахикардией (САУРТ) или (реже) очаговой предсердной тахикардией – иногда купируется аденозином (АТФ), верапамилом, но практически никогда не купируется вагусными приемами. Если не удастся зарегистрировать ЭКГ во время приступа аритмии, то показано длительное холтеровское мониторирование ЭКГ.

Не вызывает сомнения, что основным методом лечения большинства эктопических НЖТ является катетерная абляция (КА). Однако и в настоящее время существенное значение имеет фармакотерапия данных нарушений ритма сердца.

Неотложная терапия НЖТ

Больные с асимптомными (малосимптомными), редкими, непродолжительными ПНЖТ не нуждаются в лечении. Фармакотерапия или немедикаментозное лечение необходимо только больным с гемодинамически значимыми приступами аритмии, но также при ее хроническом течении, даже в случае отсутствия нарушений гемодинамики, из-за высокого риска развития кардиомегалии и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Предполагается, что 80–90% устойчивых (продолжительность более 30 с) ПНЖТ составляют АВРТ. Поэтому для купирования симптомных НЖТ со стабильной гемодинамикой в первую очередь рекомендуются физиологические приемы или препараты, угнетающие проведение в АВ-узле [1, 2]. Есть различия в алгоритмах купирования ПНЖТ с неустановленным механизмом развития и нестабильной гемодинамикой между рекомендациями ACC/AHA/ESC (2003 г.) [1] и ACC/AHA/HRS (2015 г.) [2], EHRA (2017 г.) [3]. В рекомендациях ACC/AHA/ESC [1] в качестве основного метода лечения, как и при других аритмиях, предлагается электроимпульсная терапия (ЭИТ). Мощность первого разряда монофазного тока составляет 100 Дж. При его неэффективности последовательно наносят разряды большей мощности: 200 Дж, а затем (если аритмия продолжается) – 360 Дж. Эксперты ACC/AHA/HRS [2], вероятно, оправданно считают, что до проведения ЭИТ можно выполнить вагусные приемы и/или внутривенное введение аденозина (АТФ), так как эффект их воздействия наступает быстро (рис. 2).

Такой подход прежде всего актуален вне отделений неотложной терапии при отсутствии возможности быстро использовать ЭИТ. С другой стороны, наверное, в некоторых клинических ситуациях целесообразно начинать лечение пароксизма НЖТ, осложненного тяжелым нарушением гемодинамики, с ЭИТ, когда проведение вагусных приемов затруднено (проба Вальсальвы при выраженной одышке) или ранее они были неэффективны, а внутривенное введение аденозина (АТФ) противопоказано (например, бронхиальная астма в анамнезе). Как мы отмечали выше, среди нелекарственных воздействий для купирования НЖТ наиболее распространены вагусные приемы: проба Вальсальвы (продолжительность 10–30 с, эффективность 20–50%), массаж каротидного синуса (применяется только при отсутствии поражения сонных артерий; продолжительность 5–10 с), погружение лица в холодную воду (10°C). Реже используют пробу Мюллера – попытка вдохнуть при закрытой голосовой щели, вызывание рвотного рефлекса. Не рекомендуется давление на глазные яблоки (низкая эффективность и возможность их повреждения).

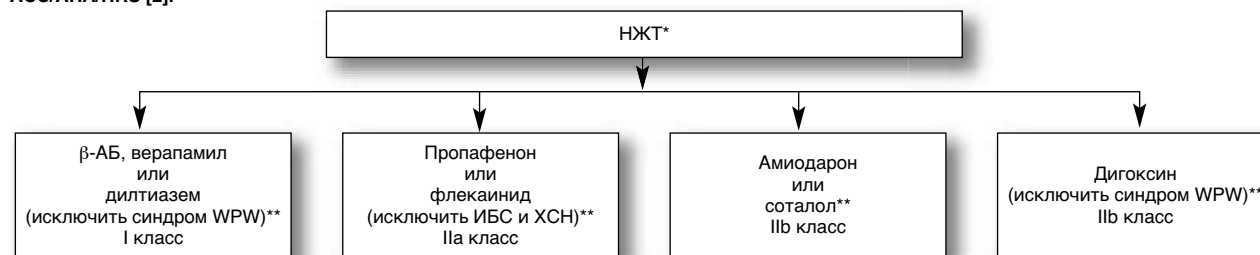
Препаратами выбора для фармакологической кардиоверсии ПНЖТ являются аденозин (АТФ) и недигидропи-

Рис. 2. Купирование НЖТ с неустановленным механизмом развития. Модификация из рекомендаций ACC/AHA/HRS [2].



ридиновые антагонисты кальция. Преимущество внутривенного введения аденозина (АТФ) перед антагонистами кальция и β-адреноблокаторами (β-АБ) заключается в быстрой их действия (через 15–30 с) и коротком периоде полураспада. Однако аденозин и АТФ могут вызвать бронхоспазм, и поэтому они противопоказаны при бронхиальной астме, а при лечении эуфилином или другими метилксантинами могут потребоваться более высокие дозы антиаритмика. Кроме того, аденозин и АТФ должны не применяться или вводиться с осторожностью (начинать внутривенное введение с минимальных доз: аденозин – 2,5–3,0 мг, АТФ – 5 мг) при тяжелой коронарной болезни сердца, так как их выраженное коронаровасодилатирующее действие иногда провоцирует появление синдрома межкоронарного обкрадывания. Очень высокая чувствительность к этим препаратам у трансплантированного сердца [9]. Неприятные ощущения (покраснение лица, чувство распирания грудной клетки, одышка), встречающиеся у 40–60% больных, кратковременны (продолжительность их менее 1 мин). Внутривенное введение аденозина и АТФ после прекращения тахикардии иногда сопровождается появлением транзиторной синусовой брадикардии, синусовыми паузами, АВ-блокадой. Необходимо иметь в виду, что у 3–5% больных при внутривенном введении аденозина (АТФ) развивается ФП, что особенно неблагоприятно при синдроме WPW (высокая частота желудочковых сокращений или даже ФЖ), тогда может потребоваться ЭИТ [1–3]. Эффективность аденозина при купировании АВУРТ и АВРТ составляет, по разным данным, от 85 до 96% [10]. Аденозин (АТФ) купирует САУРТ, крайне редко – очаговую предсердную тахикардию и не купирует ТП, а также непароксизмальную тахикардию из АВ-соединения (НТАВС). Рекомендуется регистрировать ЭКГ во время применения аденозина (АТФ), что может помочь в дифференциальной диагностике НЖТ (см. табл. 1), а также отличить неэффективность препарата от успешного купирования пароксизма аритмии с его быстрым рецидивом.

Верапамил и дилтиазем могут быть альтернативой аденозину (АТФ), когда есть противопоказания к его введению (бронхиальная астма, тяжелая ишемическая болезнь

Рис. 3. Профилактическая фармакотерапия НЖТ с неустановленным механизмом развития. Модификация из рекомендаций ACC/AHA/HRS [2].

*Основной метод лечения НЖТ – КА; **антиаритмики назначаются перорально.

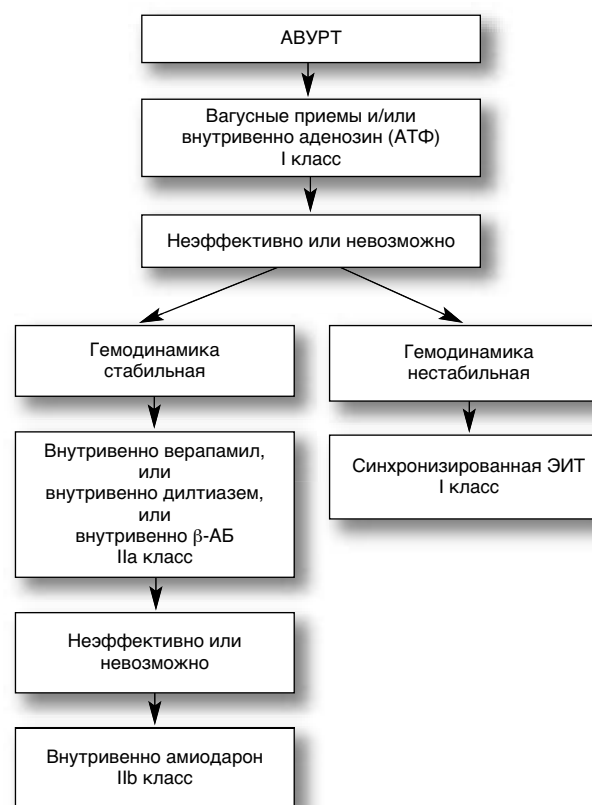
сердца – ИБС и др.) или при приеме препаратов, существенно влияющих на его эффективность. В то же время верапамил и дилтиазем не должны использоваться у больных с систолической сердечной недостаточностью (фракция выброса левого желудочка менее 40%) или выраженной артериальной гипотензией, а также в случаях предшествующего введения β-АБ. Предпочтение аденозину (АТФ) отдается при купировании НЖТ у беременных. Внутривенное введение верапамила и дилтиазема купирует НЖТ в 64–98% случаев [10]. Нельзя использовать верапамил и дилтиазем при большинстве желудочковых тахикардий (исключение составляют некоторые виды идиопатических желудочковых тахикардий) и у больных с ФП и синдромом WPW [1–3].

Несмотря на то, что существует алгоритм профилактической антиаритмической фармакотерапии при НЖТ с неустановленным механизмом развития (рис. 3), представляется необходимым в подавляющем большинстве случаев выяснить путем анализа стандартной ЭКГ или, чаще, при проведении транспищеводного или инвазивного ЭФИ источник и механизм ее развития для проведения более эффективного и безопасного медикаментозного лечения. Анализируя указанный алгоритм, необходимо отметить то, что эффективность антагонистов кальция (верапамил, дилтиазем), β-АБ в группе больных с предсердными тахикардиями мала (исключение составляют САУРТ, многоочаговая предсердная тахикардия), а применение при них антиаритмиков IC класса и при их неэффективности или непереносимости – препаратов III класса (амиодарон, соталол) представляется более оправданным. Еще раз надо подчеркнуть, что предупреждение пароксизмов НЖТ с помощью антиаритмических препаратов проводится только в случаях, когда больному не планируется выполнение КА нарушения ритма сердца.

Атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия

Еще в 1970 г. J.Bigger и B.Goldreyer [12] впервые предположили, что развитие устойчивой НЖТ может быть связано с неоднородностью электрофизиологических характеристик разных частей АВ-узла. В дальнейшем результаты внутрисердечного ЭФИ и КА подтвердили это предположение: электрофизиологической основой АВУРТ является наличие множественных (чаще «двойных») внутриузловых путей проведения импульса (быстрый и медленный: β- и α-пути), что создает условия для циркуляции импульса (re-entry) в АВ-узле. Доказательством существования более одного пути внутриузлового проведения, в частности, являются:

- 1) прекращение АВ-узловой re-entry после деструкции медленного или быстрого пути без прерывания проведения по АВ-узлу;
- 2) появление на ЭКГ двух комплексов QRS (раздельное проведение по быстрому и медленному пути) при одном зубце P в ответ на программированную ЭКС предсердий;

Рис. 4. Купирование АВУРТ. Модификация из рекомендаций ACC/AHA/HRS [2].

3) редко – наличие на синусовом ритме интервалов PR разной продолжительности.

Пароксизмальная АВУРТ является самой частой формой НЖТ, и более 60% ее случаев выявляется у женщин. Первый эпизод аритмии обычно регистрируется у молодых людей без органического поражения сердца или ИБС [2]. Частота желудочковых сокращений при АВУРТ колеблется от 160 до 200 в 1 минуту, но может быть от 110 до более 250 в 1 минуту. Редкий (атипичный) вариант АВУРТ встречается только у 5–10% больных с АВ-узловым re-entry. При нем распространение импульса чаще всего происходит в противоположном направлении по сравнению с обычным вариантом АВУРТ: антероградно по быстрому пути и ретроградно по медленному пути – fast-slow AVNRT (быстро-медленное АВ-узловое re-entry), но иногда – по одному медленному пути – антероградно, а по другому медленному пути – ретроградно – slow-slow AVNRT (медленно-медленное АВ-узловое re-entry) [2]. Если нет сердечно-сосудистых заболеваний, прогноз у больных с АВУРТ хороший. Пароксизмы АВУРТ в большинстве случаев возникают спонтанно, но могут провоцироваться физической или эмоциональной нагрузкой, кофе, чаем или употребле-

нием алкоголя. Алгоритм купирования АВУРТ представлен на рис. 4.

Действиями 1-й линии при купировании АВУРТ являются вагусные приемы (проба Вальсальвы, массаж каротидного синуса) и/или внутривенное введение аденозина. Если вагусные приемы и внутривенное введение аденозина не купируют тахикардию, то у больных с выраженными нарушениями гемодинамики проводится ЭИТ. В то же время в случае стабильного состояния больного можно попытаться продолжить попытку фармакологической кардиоверсии путем внутривенного введения верапамила или дилтиазема. Так как эффективность аденозина (АТФ), верапамила и дилтиазема эквивалентна и очень высока, необходимость в применении других антиаритмиков обычно не возникает. Возможно использование β -АБ или внутривенное введение амиодарона (см. рис. 4). Применение дигоксина, которого нет в предложенных АСС/АНА/НRS и EHRA алгоритмах [2, 3], безусловно, возможно, но, вероятно, нерационально, так как его действие проявляется не раньше 60–120 мин после внутривенного введения, а β -АБ реже, чем антагонисты кальция, купируют АВУРТ [13]. β -АБ нельзя вводить в сочетании с верапамилом, дилтиаземом или быстро друг за другом, потому что это может вызвать выраженную брадикардию и даже асистолию. Антиаритмические препараты IA и IC классов (новокаинамид, пропafenон, флекаинид и др.) значительно менее эффективны и поэтому редко используются для купирования АВУРТ. У больных с систолической ХСН (фракция выброса левого желудочка менее 40%) купирование АВУРТ должно проводиться (при отсутствии эффекта от вагусных приемов, аденозина или АТФ) не верапамилом и дилтиаземом, а только амиодароном или дигоксином.

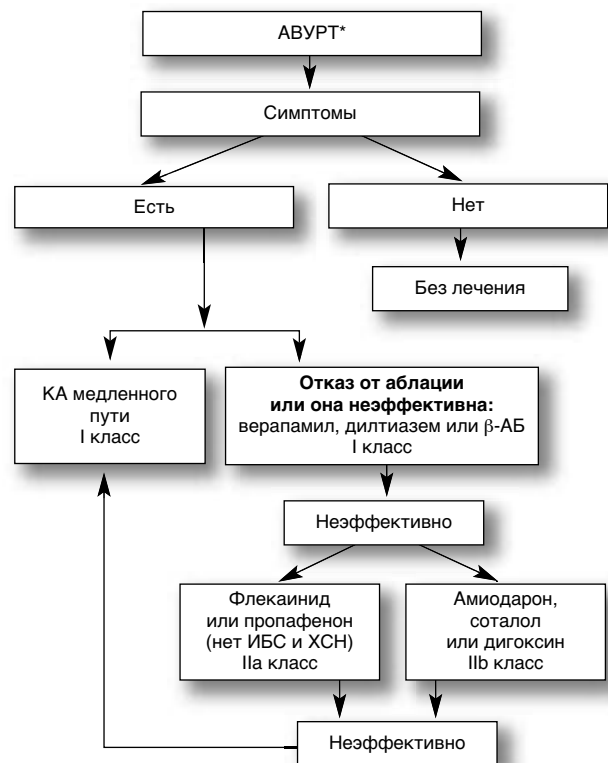
Есть данные о достаточно высокой эффективности прекращения АВ-узлового re-entry однократным пероральным приемом совместно 120 мг дилтиазема и 80 мг пропранолола [14]. Такой способ восстановления синусового ритма рекомендуется больным с редкими нетяжелыми, но продолжительными пароксизмами, когда вагусные приемы не дают результата. У кандидатов на эту терапию не должно быть нарушения сократительной функции миокарда, синусовой брадикардии и ухудшения АВ-проводимости. Это способ перорального купирования АВУРТ эксперты АСС/АНА/НRS [2] относят к IIb классу показаний.

Вазопрессоры также могут прерывать АВУРТ (и тахикардию при синдроме WPW) путем рефлекторного повышения тонуса вагуса (через барорецепторы каротидного синуса и аорты) при быстром подъеме АД. Однако их используют в настоящее время крайне редко из-за возможности развития серьезных осложнений в связи с резким подъемом АД, в основном у больных с выраженной артериальной гипотензией. Угнетение пароксизма АВУРТ не купируется внутривенным введением аденозина, верапамила, или дилтиазема, или β -АБ, то даже при стабильной гемодинамике возможно применение ЭИТ. Высокоэффективна в купировании АВУРТ ЭКС.

Оценка эффективности профилактической антиаритмической терапии при частых симптомных приступах АВУРТ проводится по клиническим данным (влияние препарата на частоту и продолжительность аритмий), а у больных с относительно редкими приступами – путем последовательного транспецифического или внутрисердечного электрофизиологического тестирования антиаритмических препаратов (попытка индукции тахикардии на фоне 3–5-дневного приема антиаритмика или после насыщения амиодароном).

Эксперты АСС/АНА/НRS [2] предлагают следующие подходы к профилактическому лечению АВУРТ (рис. 5). Из рис. 5 видно, что основным методом лечения симптомной АВУРТ является КА, и только при отказе больного от

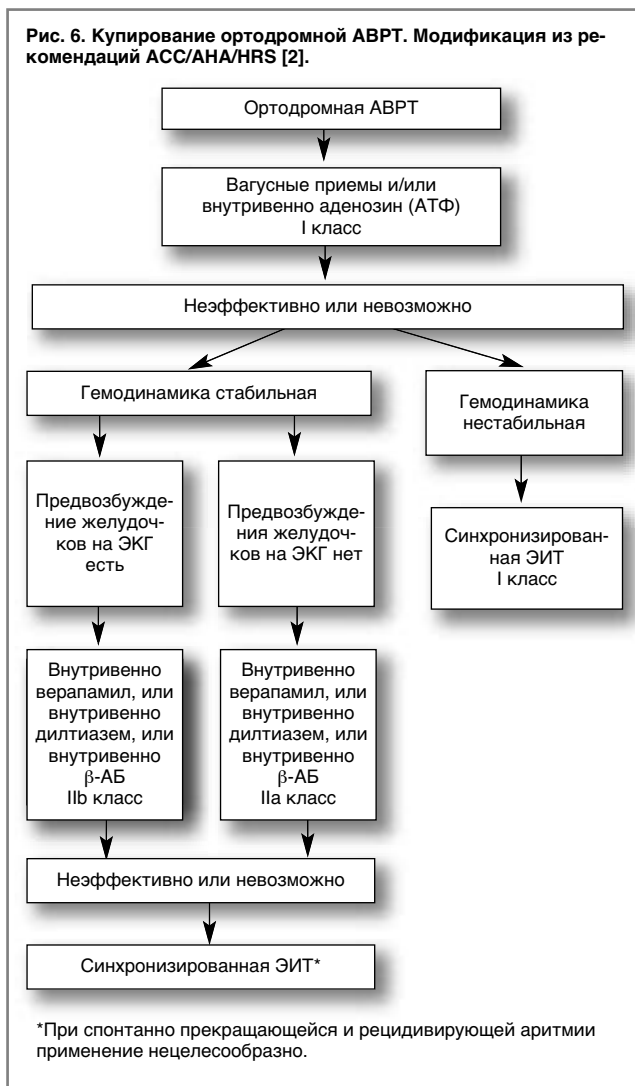
Рис. 5. Профилактика пароксизмов АВУРТ. Модификация рекомендаций АСС/АНА/НRS [2].



*Антиаритмики назначаются перорально.

нее или невозможности выполнения КА проводится длительная фармакотерапия. Высокие требования предъявляются к препарату, который будет назначаться для предупреждения рецидивов аритмии. Он должен быть при длительном применении безопасным, достаточно эффективным, не ухудшать качество жизни и отрицательно не влиять на ее прогноз. При выборе антиаритмического препарата важно также учитывать наличие у больного противопоказаний к тому или иному классу антиаритмиков. Перечисленным требованиям при АВУРТ в первую очередь отвечают верапамил, дилтиазем, β -АБ, которые обладают высокой эффективностью при небольшом количестве побочных реакций [9, 15]. При приеме этих препаратов нужно контролировать ЧСС и уровень АД, чтобы не вызвать симптомной брадикардии и артериальной гипотензии. Используются также сердечные гликозиды (в основном дигоксин) при отсутствии синдрома предвздожидовыми антагонистами кальция или β -АБ. Однако в тех исследованиях в конце прошлого века, в которых доказана их эффективность, дозы перорально принимаемых сердечных гликозидов существенно превышали рекомендуемые в настоящее время [2, 3].

Известно, что ряд антиаритмиков IC класса, и прежде всего пропafenон и флекаинид, которые могут назначаться больным без ИБС и систолической ХСН, имеют достаточно большую доказательную клиническую базу успешного применения для предотвращения пароксизмов АВУРТ [1, 16, 17]. Так, P.Dorian и соавт. [17] в рандомизированном исследовании продемонстрировали равную высокую профилактическую эффективность верапамила (240 мг/сут) и флекаинида (200 мг/сут) в предупреждении рецидивов АВУРТ при одинаковом количестве побочных реакций. По данным нашего плацебо-контролируемого исследования эффективность лечения пропafenоном больных с частыми пароксизмами АВУРТ составила 75%, что превышало эф-

Рис. 6. Купирование ортодромной АВРТ. Модификация из рекомендаций АСС/АНА/НРС [2].

фективность плацебо на 50% ($p=0,02$), и достоверно не снижалась при наблюдении в течение 3 мес [18]. Два отчетливых антиаритмических препарата IC класса (аллапинин, этацинин) в небольших нерандомизированных исследованиях продемонстрировали возможность уменьшать количество рецидивов АВУРТ и АВРТ [19]. Антиаритмики IC класса используются в случаях неэффективности или наличия противопоказаний к верапамилу, дилтиазему или β-АБ.

Несмотря на высокую эффективность при АВУРТ антиаритмических препаратов III класса (амиодарон, соталол), в рекомендациях АСС/АНА/НРС [2] им отводится роль резервных препаратов из-за известных органотоксических побочных действий амиодарона и риска удлинения интервала QT с развитием полиморфной желудочковой тахикардии *torsades de pointes* при применении соталола. Существенно меньшим эффектом, чем перечисленные антиаритмики, обладают препараты IA класса (хинидин, дизопирамид) и этмозин. Надо признать оправданным замечание экспертов EHRA [3] о том, что высокая безопасность и эффективность КА при АВУРТ делают целесообразность применения фармакотерапии очень ограниченной.

Атриовентрикулярная реципрокная тахикардия при дополнительных путях предсердно-желудочкового проведения

Наличие ДПП дает возможность суправентрикулярному импульсу активировать целиком или частично желудочки или желудочковому импульсу активировать целиком или частично предсердия раньше, чем это происходит при его

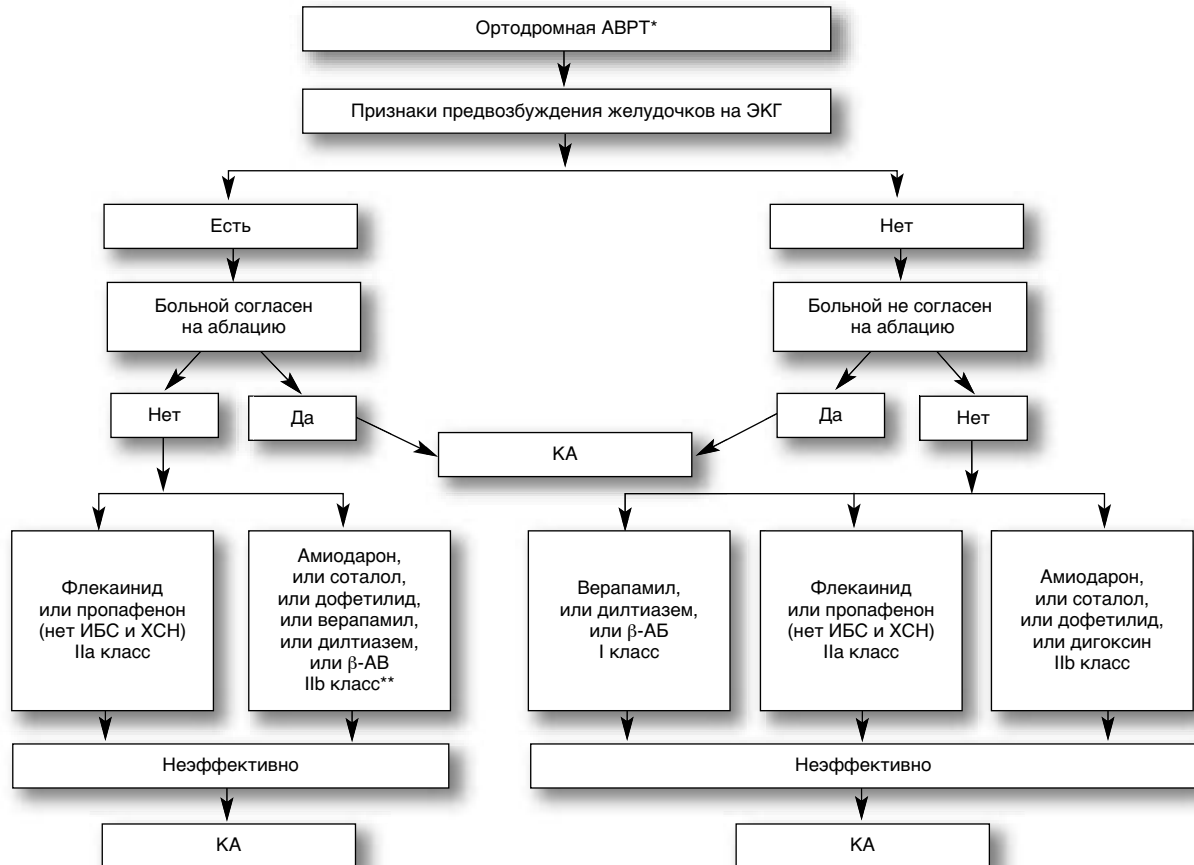
прохождении через специализированную проводящую систему (АВ-соединение). ДПП, проводящие импульс антеградно, называются «явными» и проявляются на ЭКГ феноменом WPW, а способные только к ретроградному проведению являются «скрытыми» (на ЭКГ нет признаков предвозбуждения желудочков). Термин «синдром WPW» используется обычно в тех случаях, когда имеются не только его ЭКГ-признаки, но и тахикардия, связанная с ДПП. Предполагается, что приблизительно у 20–30% больных с «рутинной» НЖТ есть «скрытый» ДПП [9]. По данным экспертов АСС/АНА/НРС и EHRA [2, 3], феномен WPW в крупных популяционных исследованиях встречается в 0,1–0,3% случаев, и чаще у мужчин, чем у женщин. От 5 до 10% больных имеют не один, а несколько дополнительных путей АВ-проведения. В ряде случаев отмечено сочетание феномена WPW с врожденной патологией сердца: тетрада Фалло, аномалия Эбштейна, синдром Марфана и др. Иногда с возрастом наблюдается тенденция к уменьшению или даже прекращению пароксизмов аритмии на довольно длительное время и исчезновению признаков феномена WPW на ЭКГ из-за фиброза или каких-либо других органических изменений в месте прохождения ДПП. Постоянная или непрерывно рецидивирующая формы АВРТ могут приводить к кардиомегалии и хронической систолической сердечной недостаточности. У небольшого количества больных с синдромом WPW (0,15–0,24%) появление ФП/ТП с быстрым антеградным проведением по ДПП может привести к ВСС [20].

Так как у большинства больных с синдромом WPW антеградная рефрактерность ДПП больше, чем в АВ-соединении, то во время тахикардии циркулирующий импульс проводится к желудочкам по основному пути АВ-проведения, а ретроградно – по ДПП. Если в течение этого времени восстанавливается антеградная проводимость в АВ-соединении, то развивается устойчивая АВРТ. Такое направление циркуляции импульса сопровождается нормализацией комплекса QRS. Эта тахикардия называется ортодромной и составляет 90–95% всех случаев пароксизмальных реципрокных тахикардий при синдроме WPW. При «скрытых» ДПП, естественно, возможно развитие только ортодромной АВРТ. Значительно реже (5–10%) встречается антидромная тахикардия, при которой циркуляция импульса происходит в противоположном (по сравнению с ортодромной тахикардией) направлении: антеградно по ДПП и ретроградно – по АВ-соединению или другому ДПП [3]. Во время нее на ЭКГ регистрируются широкие комплексы QRS с далеко отставленными от них зубцами P. Предполагается, что антидромная АВРТ часто отмечается у больных с множественными ДПП. Кроме антидромной тахикардии, при синдроме WPW могут быть и другие тахикардии с широкими комплексами QRS: предсердная тахикардия или ТП с антеградным проведением по дополнительному пути; ортодромная реципрокная тахикардия с предшествующей или тахизависимой блокадой ветви пучка Гиса; реципрокная тахикардия с вовлечением пути Махейма; желудочковая тахикардия.

Экспертами АСС/АНА/НРС [2] предлагается определенная последовательность действий для купирования ортодромной АВРТ (рис. 6). При сравнении алгоритмов, представленных на рис. 5 и 6, видно, что купирование ортодромной АВРТ (синдром WPW, «скрытые» ДПП) похоже на таковое при пароксизме АВУРТ.

Вначале выполняются вагусные приемы и/или внутривенно вводится аденозин (АТФ) – I класс. Затем при их неэффективности и стабильной гемодинамике как у больных с синдромом WPW (IIb класс), так и при наличии «скрытых» ДПП (IIa класс), могут применяться верапамил, дилтиазем или, с меньшим эффектом, β-АБ. ЭИТ показана больным с нестабильной гемодинамикой и в случае отсутствия эффекта от внутривенного введения медикаментов.

Рис. 7. Профилактика пароксизмов ортодромной АВРТ. Модификация из рекомендаций АСС/АНА/НРС [2].



*Антиаритмики назначаются перорально; ** эксперты EHRA против назначения верапамила, дилтиазема, β-АБ при ортодромной АВРТ у больных с синдромом WPW.

В связи с тем, что аденозин (АТФ) может вызвать ФП (укорачивает рефрактерность предсердий), иногда с проведением большого количества суправентрикулярных импульсов по ДПП на желудочки, и, реже (существенно не влияет на рефрактерность ДПП), спровоцировать у больных с синдромом WPW ФЖ, должна быть возможность быстрого проведения им ЭИТ [21]. В то же время, если АВРТ конвертируется в ФП во время внутривенного введения верапамила, дилтиазема или β-АБ, то у больных с «явным» ДПП из-за снижения АД, вызванного данными препаратами и связанного с этим возрастанием уровня катехоламинов, уменьшается антероградная рефрактерность ДПП, что в ряде случаев сопровождается катастрофическим увеличением частоты желудочковых сокращений даже с развитием ФЖ. Поэтому желудочковые фибрилляции во время их применения у больных с синдромом WPW считается обязательным [2, 3]. В связи со сказанным, на наш взгляд, надо распространить алгоритм купирования АВРТ с синдромом WPW (на ЭКГ при синусовом ритме есть признаки предвозбуждения желудочков) на случаи, когда это неизвестно (отсутствует ЭКГ на синусовом ритме). При ортодромной АВРТ без ЭКГ-проявлений предвозбуждения желудочков на синусовом ритме («скрытые» ДПП) использование перечисленных препаратов безопасно. Внутривенное введение антиаритмиков IA, IC классов (новокаинамид, пропафенон, флекаинид, ибутилид) возможно, но менее эффективно. Применение сердечных гликозидов для фармакологической кардиоверсии НЖТ при синдроме WPW противопоказано, так как у ряда больных эпизоды ФП могут развиваться во время ее купирования.

КА ДПП у больных с ортодромной АВРТ является наиболее эффективным и безопасным методом лечения при синдроме WPW и «скрытых» ДПП [2, 3, 22]. Медикамен-

тозная терапия назначается в случае отказа больного от инвазивного вмешательства (рис. 7). По мнению ряда клиницистов [9] при проведении профилактической фармакотерапии АВРТ у больных с синдромом WPW надо иметь в виду, что некоторые антиаритмики, увеличивая продолжительность только антероградного, но не ретроградного эффективного рефрактерного периода ДПП, облегчают предсердной экстрасистолии развитие тахикардии, что может приводить к учащению пароксизмов аритмии.

Как видно из рис. 7, основными препаратами, рекомендуемыми для предупреждения рецидивов АВРТ при синдроме WPW, являются антиаритмики IC класса пропафенон и флекаинид. Их эффективность, по данным разных исследований, колеблется от 60 до 85% [18, 23, 24]. Так как при применении антиаритмических препаратов IC класса может сопровождаться проаритмическим действием, они назначаются только больным без выраженных структурных поражений миокарда и ИБС. Побочные эффекты пропафенона и флекаинида, требующие прекращения их приема, отмечаются у 15–20% больных. В отечественных исследованиях по оценке эффективности профилактики пароксизмов АВРТ при синдроме WPW антиаритмическими препаратами IC класса были получены следующие данные: аллапинин – 50%, этацин – 61%, этmozин – 38% [25].

В отличие от пропафенона и флекаинида соталол и дофетилид (не зарегистрирован в Европе) могут быть использованы у больных с ИБС, но их применение ограничено из-за риска развития полиморфной ЖТ *torsades de pointes*. Пероральное назначение амиодарона, по мнению экспертов АСС/АНА/НРС [2], оправдано только при отказе больного от КА и неэффективности или наличии противопоказаний к антиаритмикам IC класса (IIb класс). Практическое значение антиаритмических препаратов IA клас-

са в предупреждении АВРТ невелико из-за их низкой эффективности (30–45%) [9]. По нашему мнению, верапамил и дилтиазем, наряду с дигоксином, не должны назначаться больным с синдромом WPW для профилактики пароксизмов ортодромной АВРТ, потому что у ряда из них АВРТ может трансформироваться в ФП и, кроме того, ФП может развиваться в будущем (риск индукции ФЖ). В связи с этим мы считаем неоправданным изменение для верапамила и дилтиазема класса рекомендаций с III (АСС/АНА/ESC, 2003) [1] на IIb (АСС/АНА/HRS, 2015) [2]. Подобное мнение и у экспертов EHRA [3]. В то же время алгоритм фармакотерапии для предупреждения рецидивов ортодромной АВРТ при «скрытых» ДПП, предложенный АСС/АНА/HRS [2], является полностью аргументированным с точки зрения соотношения эффективности и побочных действий антиаритмиков.

Литература/References

- ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-executive summary. *Eur Heart J* 2003; 24: 1857–97.
- 2015 ACC/AHA/HRS guidelines for the management adult patients with supraventricular tachycardia. *Circulation* 2015; <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161>
- European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Europace* 2017; 19: 465–511.
- Orejarena LA, Vidaillet H, De Stefano F et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 150–7.
- Goyal R, Zivin A, Souza J et al. Comparison of the ages of tachycardia onset in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia and accessory pathway-mediated tachycardia. *Am Heart J* 1996; 132: 765–7.
- Lee SH, Chen SA, Wu TJ et al. Effects of pregnancy on first onset and symptoms of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1995; 76: 675–8.
- Cain N, Irving C, Webber S et al. Natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome diagnosed in childhood. *Am J Cardiol* 2013; 112: 961–5.
- Abe H, Nagatomo T, Kobayashi H et al. Neurohumoral and hemodynamic mechanisms of diuresis during atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2783–8.
- Olgin JE, Zipes DP. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. In Braunwald E, Zipes D, Libby P, Bonow R. (eds). *Heart disease*. Saunders Company 2005; 803–63.
- Luber S, Brady WJ, Joyce T et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia: outcome after ED care. *Am J Emerg Med* 2001; 19: 40–2.
- Lim SH, Anantharaman V, Teo WS et al. Slow infusion of calcium channel blockers compared with intravenous adenosine in the emergency treatment of supraventricular tachycardia. *Resuscitation* 2009; 80: 523–8.
- Bigger JT, Goldreyer BN. The mechanism of paroxysmal supraventricular tachycardia in man. *Circulation* 1970; 42: 673–88.
- Dougherty AH, Jackman WM, Naccarelli GV et al. Acute conversion of paroxysmal supraventricular tachycardia with intravenous diltiazem. *Am J Cardiol* 1992; 70: 587–92.
- Alboni P, Tomasi C, Menozzi C et al. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 548–53.
- Winniford MD, Fulton KL, Hillis LD. Long-term therapy of paroxysmal supraventricular tachycardia: a randomized, double-blind of digoxin, propranolol and verapamil. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1138–9.
- Ferguson JD, Di Marco J.P. Contemporary management of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 2003; 107: 1096–9.
- Dorian P, Naccarelli GV, Coumel P et al. A randomized comparison of flecainide versus verapamil in paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1996; 77: 89A–95A.
- Бунин Ю.А., Денисов О.Н., Федякина Л.Ф. Профилактическая антиаритмическая фармакотерапия частых пароксизмов фибрилляции предсердий и некоторых видов наджелудочковых тахикардий пропafenом в сравнении с плацебо. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 5: 77–82. / Bunin Yu.A., Denisov O.N., Fediakina L.F. Profilakticheskaia antiaritmicheskaia farmakoterapiia chastykh paroksizmov fibrillatsii predserdii i nekotorykh vidov nadzheludochkovykh takhikardii propafenonom v sravnenii s platsebo. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2010; 5: 77–82. [in Russian]
- Малахов В.И., Шугушев Х.Х. Механизмы действия и эффективность этиазина у больных с пароксизмальной атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией. *Кардиология.* 1986; 4: 48–54. / Malakhov V.I., Shugushev Kh.Kh. Mekhanizmy deistviia i effektivnost etatsizina u bolnykh s paroksizmalnoi atrioventrikuliarnoi uzlovoi retsi-proknoi takhikardiei. *Kardiologiya.* 1986; 4: 48–54. [in Russian]
- Pappone C, Vicedomini G, Manguso F et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation: insights from a registry of 2169 patients. *Circulation* 2014; 130: 811–9.
- American heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010; 122: S729–S767.
- Spector P, Reynolds MR, Calkins H et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2009; 104: 671–77.
- Manolis AS, Katsaros C, Cokkinos DV. Electrophysiological and electropharmacological studies in pre-excitation syndromes. *Eur Heart J* 1992; 13: 1489–95.
- Chimienti M, Cullen MT, Casadei G. Safety of flecainide versus propafenone for the long-term management of symptomatic paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart J* 1995; 16: 1943–51.
- Бунин Ю.А. Диагностика и лечение тахикардий сердца. Гл. 6. М.: Медпрактика-М, 2011; с. 219–68. / Bunin Yu.A. Diagnostika i lechenie takhiaritmii serdtsa. Gl. 6. М.: Medpraktika-M, 2011; s. 219–68. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бунин Юрий Андреевич – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Миклишанская Софья Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: kvant83@list.ru

Фармакотерапия отеков при циррозе печени и хронической сердечной недостаточности: фокус на петлевые диуретики

Г.Г.Кетова¹, А.Ю.Попов², А.Э.Бабич^{✉2}, Е.В.Лучина³

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64;

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

³ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

✉ Anna-babich1@yandex.ru

В статье рассмотрены общность и различие патогенеза отеочного синдрома при хронической сердечной недостаточности и циррозе печени, точки приложения разных подгрупп диуретиков. В реальной клинической практике недостаточно используются режим ограничения потребления соли и возможности применения спиронолактона, эплеренона и ацетазоламида. Торасемид является более востребованным диуретиком в сравнении с фуросемидом в связи с лучшим фармакодинамическим профилем и уровнем безопасности. Торасемид – это лекарственное средство с антиальдостероновым и антигипертензивным свойствами, обладающее дозозависимым диуретическим эффектом. В дозировках 2,5–5 мг оказывает преимущественно антигипертензивное и антиальдостероновое действие со слабым натрийуретическим эффектом, что позволяет использовать торасемид для ежедневной постоянной терапии артериальной гипертензии. В средних дозах 5–20 мг наиболее часто применяется для лечения отеочного синдрома как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими диуретическими препаратами за исключением петлевых диуретиков. Антиальдостероновый механизм, в основе которого лежит способность торасемида блокировать альдостероновые рецепторы в почках, сердце и снижать секрецию альдостерона надпочечниками, обеспечивает замедление процессов ремоделирования сердца при хронической сердечной недостаточности и позитивные эффекты для лечения отеков разного генеза.

Ключевые слова: отеки, цирроз печени, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, петлевые диуретики, фуросемид, торасемид.

Для цитирования: Кетова Г.Г., Попов А.Ю., Бабич А.Э., Лучина Е.В. Фармакотерапия отеков при циррозе печени и хронической сердечной недостаточности: фокус на петлевые диуретики. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 79–83. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.79-83

Review

Edema pharmacotherapy in patients with hepatic cirrhosis and congestive heart failure: loop diuretics in focus

G.G.Ketova¹, A.Yu.Popov², A.E.Babich^{✉2}, E.V.Luchina³

¹South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454092, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, d. 64;

²S.V.Ochapovsky Clinical Hospital №1 of the Ministry of Health of the Krasnodar Region. 350029, Russian Federation, Krasnodar, ul. 1 Maia, d. 16;

³V.I.Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russian Federation, Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, d. 112

✉ Anna-babich1@yandex.ru

Abstract

The article covers similarities and differences of edema syndrome pathogenesis in congestive heart failure and hepatic cirrhosis as well as sites of action of different diuretics types. The regimen of salt restriction and such medications as spironolactone, eplerenone and acetazolamide are not widely used in everyday clinical practice. Compared with furosemide, torasemide is a more popular diuretic because of better pharmacodynamics profile and safety. Torasemide is a pharmacologic agent with anti-aldosterone and antihypertensive effects. It also has dose-related diuretic effect. When used in dosage of 2.5–5 mg it predominantly has antihypertensive and anti-aldosterone effects with weak natriuretic action that allows its use in everyday hypertension therapy. In medium dosage of 5–20 mg it is more often used in edema syndrome treatment whether in monotherapy or in combination with other diuretics except for loop diuretics. The anti-aldosterone mechanism is based on torasemide ability to block aldosterone receptors in kidneys and heart and lower aldosterone secretion in adrenal glands. It allows to slow down remodeling processes of heart muscle in patients with congestive heart failure and explains positive effects in edema of different genesis management.

Key words: edema, hepatic cirrhosis, congestive heart failure, hypertension, loop diuretics, furosemide, torasemide.

For citation: Ketova G.G., Popov A.Yu., Babich A.E., Luchina E.V. Edema pharmacotherapy in patients with hepatic cirrhosis and congestive heart failure: loop diuretics in focus. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 79–83. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.79-83

Отечный синдром – одно из самых распространенных патологических состояний, сопровождающих заболевания различных органов и тканей. В частности, асцит возникает у 40–50% пациентов с циррозом печени и коррелирует с 50% смертностью в течение двух ближайших лет [1–3]; развернутые стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН) практически всегда сопровождаются стойкими явлениями по малому и/или большому кругам кровообращения. Цирроз печени и процессы нейрогуморального континуума при ХСН способствуют за-

держке натрия и воды у пациентов, что снижает качество жизни и повышает смертность. СН связана с падением ударного объема, а цирроз вызывает прогрессирующую системную артериальную вазодилатацию, что в конечном итоге приводит к асциту [4].

Цирроз печени любого генеза, в том числе связанный с заболеваниями сердца, приводит к гипоальбуминемии с последующим уменьшением плазменного онкотического давления, что опосредованно вызывает тканевые отеки [5]. Развитие асцита обусловлено повышенной лимфопр-

дукцией в печени в связи с блокадой оттока из нее венозной крови, развитием портальной гипертензии. Низкий сердечный выброс, периферическая вазодилатация приводят к активации симпатической нервной системы и синтезу антидиуретического гормона вазопрессина. Его связывание с V2-рецепторами собирательных канальцев нефрона приводит к встраиванию в апикальную мембрану ее главных клеток – белка аквапорина 2, что увеличивает проницаемость эпителия для воды и ведет к усилению ее реабсорбции. Таким образом, вазопрессин стимулирует реабсорбцию, рост объема циркулирующей крови, а следовательно, гиперволемия и дальнейшее усугубление отеочного синдрома. Портокавальное шунтирование способствует проникновению в системный кровоток из поврежденных гепатоцитов простагландина E_{2α}, предсердного натрийуретического гормона, вазоинтестинального пептида, простаглицлина, глюкагона, оксида азота, вызывающих мощную вазодилатацию и снижение общего периферического сопротивления сосудов.

Нарушение детоксцирующей функции печени также сопровождается расстройством катаболизма гормонов, в частности, увеличением содержания в крови эстрогенов, обладающих антидиуретическим действием и стимулирующих задержку жидкости и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Активация РААС является общей основой патогенеза развития артериальной гипертензии (АГ), цирроза печени и ХСН, причем при циррозе печени преимущественно активируется альдостероновый механизм, а при заболеваниях сердечно-сосудистой системы доминирующими веществами патогенеза ремоделирования являются ренин и ангиотензин, что в целом в реальной клинической практике приводит к активному применению лекарственных средств, блокирующих РААС.

Особо важным аспектом в лечении отеков как при циррозе печени, так и при ХСН, является ограничение потребления соли. Употребление большими циррозом печени натрия более 90 ммоль/сут ведет к развитию асцита, так как каждый грамм натрия задерживает до 200 мл жидкости. Ежедневное потребление натрия должно быть ограничено до 88 ммоль/сут. Главной целью лечения является увеличение выделения натрия с мочой до более чем 78 ммоль/сут, т.е. больше, чем прием 88 ммоль/сут минус 10 ммоль/сут почечного выделения [6].

Таргетная терапия отеочного синдрома связана прежде всего с применением диуретических лекарственных средств, эффект которых напрямую связан с выведением натрия. Диуретики показали высокую эффективность и безопасность в лечении гипертонической болезни, что доказано в исследованиях SHEP [7], LIVE [8], MRC [9], ALLHAT [10], TOMHS [11], STOP [12], NESTOR [13] и др. С конца 1950-х годов используются тиазидные диуретики. Необходимо отметить, что тиазидоподобный диуретик индапамид (синтезирован в 1974 г.), эффективно применяющийся в качестве антигипертензивного средства, не имеет показаний «отеочный синдром» в отличие от тиазидного диуретика гидрохлортиазида, синтезированного в 1957 г. [14]. Общеизвестно, что фармакодинамическим недостатком тиазидных и петлевых диуретиков, в частности, фуросемида, является активация РААС. Одним из способов преодоления этого негативного эффекта является комбинация этих подклассов диуретиков с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II. В отечественной и зарубежной литературе имеется большое количество исследований, доказавших рациональность использования фиксированных комбинаций этих клинико-фармакологических групп лекарственных средств [15–17].

Другим радикальным решением является создание новых генераций диуретиков, не вызывающих столь интенсивную активацию РААС. Так, современный петлевой ди-

уретик торасемид (синтезирован в 1988 г.) обладает дополнительным свойством антагониста альдостерона, что обеспечивает преимущество его применения как при отеках кардиального генеза, так и при циррозе печени. Антиальдостероновый эффект торасемида (Триграмм®, «Акрихин АО») доказан в ряде исследований [18, 19].

Фуросемид, как показано в исследовании SOLVD [20], не имеет никакого положительного влияния на конечные точки и может даже быть связан с повышенным риском для повторных госпитализаций и сердечно-сосудистой смертности. Фуросемид назначают с 20 мг с увеличением дозы до 40 мг в зависимости от диуретического ответа. Максимальные пероральные дозы фуросемида для пациентов с нормальной клубочковой фильтрацией варьируются от 40 до 80 мг, а максимальная суточная доза составляет 600 мг [21].

По сравнению с фуросемидом торасемид уменьшает повторные госпитализации из-за СН [22]; кроме того, обсуждается его возможное благоприятное воздействие на снижение смертности [23]. D.Vargo и соавт. сообщили, что СН не изменяет скорость абсорбции торасемида при пероральном введении в отличие от фуросемида, для которого абсорбция у этой категории больных была замедлена [24].

Фуросемид имеет переменную пероральную абсорбцию от 10 до 100%, тогда как буметанид и торасемид имеют близкую к 100% абсорбционную способность.

Торасемид имеет более предсказуемую фармакокинетику и фармакодинамику, в ряде исследований препарат не оказал негативного влияния на концентрации электролитов и имел лучшую переносимость приема по сравнению с фуросемидом [25–27]. В одном из исследований применения диуретиков в реальной клинической практике обращает на себя внимание положительный факт отсутствия фуросемида при лечении гипертонической болезни, не осложненной ХСН [28].

В исследовании TORIC [29] частота гипокалиемии, отмеченная при применении торасемида, оказалась достоверно ниже, чем при использовании фуросемида, препарат лишь незначительно влияет на содержание калия в крови и показатели пуринового, углеводного и липидного метаболизма, поэтому в отличие от петлевых диуретиков I поколения может более безопасно использоваться для длительного лечения АГ [25, 30, 31].

Несколько исследований [32–34] показали, что торасемид и буметанид более эффективны, чем фуросемид, при лечении СН. Эти препараты продемонстрировали превосходство в снижении симптомов, таких как одышка и усталость, и привели к увеличению потери массы тела. Наблюдалось также значительное снижение частоты госпитализации и смертности от всех причин. Такие эффекты могут быть объяснены более высокой биодоступностью торасемида и буметанида в сравнении с фуросемидом, как описано выше. Кроме того, торасемид имеет более длительный период полувыведения, чем фуросемид [21].

Ряд клинических исследований показал улучшение функционального класса (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и оптимизацию легочной гемодинамики, а также уменьшение массы тела пациентов, которые получили торасемид [35–37].

Некоторые исследования показали неблагоприятное влияние фуросемида на РААС [38, 39], напротив, торасемид объединяет эффекты фуросемида и спиронолактона [18], снижая активность альдостеронового влияния.

Антиальдостероновые свойства торасемида могут оказывать благоприятное воздействие на состояние больных АГ, так как альдостерон способствует развитию фиброза миокарда, гипокалиемии, активации симпатической и торможению парасимпатической нервной системы, а также дисфункции барорецепторов [40–42].

В субдиуретических дозах (2,5–5 мг/сут) торасемид используется при лечении эссенциальной АГ как в качестве

монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Для лечения ХСН торасемид в дозе от 5 до 20 мг/сут является эффективным диуретиком. При циррозе печени торасемид назначается по 5–10 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно постепенно увеличивать, удваивая ее, до достижения соответствующего диуретического действия [21].

Контролируемые исследования показали эффективность и достаточную безопасность дозы 40 мг/сут, на чем акцентировано внимание в инструкции к препарату Государственного реестра лекарственных средств Минздрава России. При длительном лечении гипертонической болезни в амбулаторной практике обоснованным приоритетом из петлевых диуретиков пользуется торасемид как в монотерапии, так и в комбинированном назначении с другими диуретиками, что согласуется с результатами проспективных исследований. Так, сравнение влияния торасемида и фуросемида показало, что замена фуросемида на торасемид привела к более значимой динамике показателей качества жизни, способствовала снижению выраженности ортостатической реакции, оптимизации суточного профиля артериального давления. Кроме того, замена фуросемида на торасемид позволяет достоверно повысить дозы β -адреноблокаторов [43], что является важным клиническим фактом как для пациентов с циррозом печени, так и для пациентов с ХСН.

Основным принципом разгрузочной терапии отечно-асцитического синдрома у больных циррозом печени является получение постепенно развивающегося и стабильного диуретического эффекта, при этом препаратом выбора является спиронолактон со стартовой дозой 50 мг/сут и дальнейшим увеличением при необходимости до 400 мг/сут [21].

Сравнивая эффективность фуросемида и спиронолактона в рандомизированном исследовании, R.Perez-Ayuso и соавт. [44] выяснили, что пациенты с высоким ренином и альдостероном не отвечали на введение фуросемида, но успешно отреагировали на 300 мг/сут спиронолактона. Обычная терапия асцита на начальном этапе заключается в ежедневном утреннем приеме 100 мг спиронолактона или сочетания 100 мг спиронолактона + 40 мг фуросемида. Если снижение массы тела и выделения натрия с мочой остаются неадекватными, то дневная доза спиронолактона при монотерапии должна быть увеличена до 200 мг, а если необходимо, то и до 400 мг; при приеме двух препаратов – фуросемида и спиронолактона их дозы увеличивают одновременно в пропорции 2:5 между дву-

мя дозами для сохранения нормокалиемии, т.е. 80 и 200 мг, 160 и 400 мг. Максимальной дозой для фуросемида является 160 мг/сут, для спиронолактона – 400 мг/сут [6].

Амилорид менее эффективен, чем спиронолактон [45]. В случаях рефрактерности к терапии антагонистами альдостерона перед назначением диуретиков, действующих на иных участках нефрона, целесообразно оценить показания для использования альбумина и кровезамещающих коллоидных растворов. Описаны схемы, позволяющие при недостаточной эффективности спиронолактона подключить тиазидный диуретик на 3 дня, с дальнейшей заменой на петлевой диуретик, если противоотечный эффект тиазида недостаточный [46]. С учетом важности альдостеронового механизма при циррозе печени доминирую-

щей альтернативой лечения служит торасемид, но не фуросемид.

Для оценки эффективности мочегонной терапии у пациентов с циррозом печени и асцитом был проведен ряд сравнительных исследований торасемида и фуросемида с подтверждением преимуществ торасемида [47, 48].

В работе G.Kalambokis и соавт. введение октреотида в сочетании с диуретиками не только подавляло уровень глюкагона в плазме и РААС, но и тем самым улучшило портальную и системную гемодинамику [49].

Ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид) могут применяться в определенных клинических ситуациях как у пациентов с циррозом, так и при ХСН. В частности, препараты этой группы назначаются в качестве вспомогательного средства на фоне приема активных мочегонных (петлевых

и/или тиазидных). Ингибиторы карбоангидразы блокируют фермент в области проксимальных почечных канальцев, что сопровождается незначительным диурезом (прирост до 10–15%), однако при этом усиливается «загрузка» натрием нижележащих отделов канальцев, что повышает эффективность более сильных диуретиков. Ацетазоламид рекомендуется в дозе 0,25 г трижды в день в течение 3–4 дней с 2-недельным перерывом. Данная терапевтическая тактика способствует подкислению среды, восстанавливает диуретическую активность тиазидных и петлевых диуретиков, при длительном применении которых развивается алкалоз. В отечественном фармакоэпидемиологическом исследовании показано недостаточно активное подключение к петлевым и тиазидным диуретикам ацетазоламида и спиронолактона у пациентов с отеками [50].

Калийсберегающий диуретик спиронолактон позиционируется в настоящее время как необходимый препарат при ХСН II ФК с застоем и пациентам с III–IV ФК ХСН, его положительный эффект продемонстрирован в исследовании RALES – снижение риска смерти на 27% [51]. В некоторых работах упоминается снижение торасемидом почечной элиминации спиронолактона [52, 53], что позволяет у ряда пациентов уменьшить суточную дозу спиронолактона. В настоящее время наиболее мощную доказательную базу в сравнении со спиронолактоном для лечения пациентов с ХСН имеет эплеренон. В контексте фармакотерапии отекающего синдрома у эплеренона отсутствует показание «отеки» при ХСН и/или циррозе печени [21]. Тем не менее включение в схему эплеренона позволяет достоверно улучшить выживаемость пациентов с ХСН, что дало возможность включить его в современные рекомендательные документы [54, 55].

Логично предположить позитивный эффект комбинации торасемида и спиронолактона либо эплеренона в отношении снижения риска гиперкалиемии, обусловленной применением калийсберегающего диуретика, но в настоящее время какая-либо дополнительная информация по этому вопросу в инструкции к этим препаратам не включена. Анализ описания торасемида, эплеренона и спиронолактона в базе Государственного реестра лекарственных средств Минздрава России [21], критерии назначения этих препаратов в соответствии с рекомендательными документами экспертных сообществ [54, 55], работы Д.А.Сычева [56], Т.Болке [52] позволяют считать комбинацию петлевого и калийсберегающего диуретика рациональной в связи с взаимодополняющими фармакодинамическими эффектами. Задача устранения отекающего синдрома на фоне ХСН с точки зрения достаточной длительности действия препарата и наличия зарегистрированного показания «отекающий синдром» требует применения именно торасемида, так как гидрохлоротиазид, фуросемид, равно как и спиронолактон – короткодействующие препараты, а индапамид и эплеренон являются крайне слабыми диуретиками, поэтому не имеют показания «отекающий синдром» [21]. В настоящее время продолжают исследования плейотропных эффектов торасемида [57].

Анализ фармакоэкономических показателей свидетельствует о том, что торасемид уменьшает общую стоимость лечения в сравнении с фуросемидом [58–60] и долгосрочное лечение ХСН посредством сокращения числа госпитализаций [61]. Лечение торасемидом показало 80% сокращение госпитальных дней и 30% уменьшение потерянных рабочих дней по сравнению с фуросемидом [62]. Фармакоэпидемиологический анализ структуры распределения диуретиков в группе гипертонической болезни, осложненной ХСН II–IV ФК, в реальной клинической практике 2011–2014 гг. показал доминирование спиронолактона – 26%, гидрохлоротиазида – 15%, торасемида – 13%, индапамида – 7%; комбинацию спиронолактона и торасемида получали 14% пациентов, спиронолактона и гидрохлоротиа-

зида – 6%, спиронолактона и фуросемида – 1%, в 4% амбулаторных карт регистрировалось назначение тройной комбинации монокомпонентных диуретиков [63]. Авторы сделали вывод о необходимости повышения информированности врачей о клинических ситуациях подключения спиронолактона, торасемида и ацетазоламида.

Таким образом, в настоящее время индивидуализированное в зависимости от нозологии применение различных классов диуретиков позволяет достигнуть адекватного диуреза у пациентов с ХСН и циррозом печени. Петлевые диуретики являются основой фармакотерапии пациентов с отеками, асцитом. С учетом данных последних лет о фармакокинетических и фармакодинамических свойствах торасемида, возможности его назначения при гипертонической болезни, наличия доступных качественных генериков на отечественном фармацевтическом рынке возможно более активное назначение этого препарата в реальной клинической практике.

Литература/References

- Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut 2006; 55 (Suppl. 6): 1–12.
- Méndez-Sánchez N, Villa AR, Zamora-Valdés D et al. World wide mortality from cirrhosis. Ann Hepatol 2007; 6 (3): 194–5.
- Bosetti C, Levi F. World wide mortality from cirrhosis: an update to 2002, 2007. J Hepatol 2007; 46 (5): 827–39.
- Schrier RW. Use of diuretics in heart failure and cirrhosis. Seminars Nephrol 2011; 31 (6): 503–12.
- Pericoand N, Remuzzi G. Edema of the nephrotic syndrome: the role of the atrial peptide system. Am J Kid Dis 1993; 22 (3): 355–66.
- Лечение асцита, осложняющего цирроз печени у взрослых. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО). Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2007; 17 (4): 82–8. / Lechenie astsita, oslozhniaiushchego tsirroza pecheni u vzroslykh. Prakticheskoe rukovodstvo Vsemirnogo gastroenterologicheskogo obshchestva (VGO). Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. 2007; 17 (4): 82–8. [in Russian]
- SHEP cooperative research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. JAMA 1991; 265: 3255–64.
- Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. Hypertens 2000; 18: 1465–75.
- Medical research council working party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. BMJ 1985; 291: 97–104.
- The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high – risk hypertensive patients randomized to angiotensin – converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002; 288: 2981–97.
- Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ et al. Treatment of mild hypertension study. JAMA 1993; 270: 713–24.
- Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with hypertension (STOP – Hypertension). Lancet 1991; 338: 1281–5.
- Marre M, Puig JG, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. Hypertens 2004; 22: 1613–22.
- Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Новые возможности фармакотерапии артериальной гипертензии. РМЖ. Кардиология. 2012; 25 (20): 1–6. / Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Averin E.E. Novye vozmozhnosti farmakoterapii arterial'noi gipertenzii. RMZh. Kardiologiya. 2012; 25 (20): 1–6. [in Russian]
- 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): 75–9. 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): 75–9. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.75-79 [in Russian]
- 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. Sravnitel'naiia effektivnost' fiksirovannoi kombinatsii perindopril/indapamid u bolnykh arterialnoi gipertenziei razlichnogo pola i vozrasta. Kardiologiya. 2010; 50 (6): 35–40. [in Russian]
- Линчак Р.М., Шумилова К.М., Мартынюк А.Д. и др. Применение комбинированного препарата лозартана и гидрохлортиазида в антигипертензивной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2006; 2 (1): 18–26. / Linchak R.M., Shumilova K.M., Martyniuk A.D. i dr. Primenenie kombinirovannogo preparata lozartana i gidrokhlor'tiazida

- v antipertenzivnoi terapii. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2006; 2 (1): 18–26. [in Russian]
18. Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M et al. Anti-aldosterone effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991; 205: 145–50.
 19. Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W et al. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro. *Life Sci* 1998; 63: 45–50.
 20. Domanski M, Norman J, Pitt B et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 705–8.
 21. Государственный реестр лекарственных средств. <http://www.grls.rosminzdrav.ru/> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://www.grls.rosminzdrav.ru/> [in Russian]
 22. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 513–20.
 23. Cosin J, Diez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507–13.
 24. Vargo DL, Kramer WG, Black PK et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 601–9.
 25. Harada K et al. Beneficial Effects of Torasemide on Systolic Wall Stress and Sympathetic Nervous Activity in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Heart Failure: Comparison With Azosemide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53: 468–73.
 26. Yamato M, Sasaki T, Honda K et al. Effects of torasemide in left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2003; 67 (5): 384–90.
 27. Myller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail* 2003; 5 (6): 793–801.
 28. Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Линчак Р.М. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование диуретиков при лечении гипертонической болезни в амбулаторных условиях. Системные гипертензии. 2014; 3: 48–53. / Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Linchak R.M. et al. Pharmacoepidemiological study of recommendations of diuretics for the treatment of hypertension in the outpatient setting. *Systemic Hypertension*. 2014; 3: 48–53. [in Russian]
 29. Lopez B, Gonzalez A, Hermida N et al. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide. *Kidney Int* 2008; 111: 19–23.
 30. Coca A. Effect of torasemide in monotherapy or associated to other antihypertensive drugs on pulse pressure in essential hypertension. *Amer J Hypertens* 2002; 15: 113–4.
 31. Чазова И.Е., Фомин В.В. Резистентная артериальная гипертензия. Тер. архив. 2008; 6: 80–5. / Chazova I.E., Fomin V.V. Rezistentnaia arterial'naia gipertenzia. *Ter. arkhiv*. 2008; 6: 80–5. [in Russian]
 32. Wargo KA, Banta WM. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? *Ann Pharm* 2009; 43 (11): 1836–47.
 33. Dinicolantonio JJ. Should torasemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiol* 2012; 8 (5): 707–28.
 34. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA et al. Openlabel randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2011; 111 (7): 513–20.
 35. Barbanjo MJ, Ballester MR, Antonijoan RM et al. A bioavailability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged release versus the conventional formulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009; 36: 469–77.
 36. Müller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 793–801.
 37. Brater DC. Benefits and risks of torasemide in congestive heart failure and essential hypertension. *Drug Saf* 1996; 14: 104–20.
 38. Mentz RJ, Stevens SR, DeVore AD et al. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 97–107.
 39. Lantis AC, Ames MK, Werre S, Atkins CE. The effect of enalapril on furosemide-activated renin-angiotensin-aldosterone system in healthy dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2015; 38: 513–7.
 40. Francis GS. The relationship of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system in congestive heart failure. *Am Heart J* 1989; 118: 642–8.
 41. Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertens* 1994; 24: 571–5.
 42. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 30–4.
 43. Борцова М.А., Ситникова М.Ю., Дорофейков В.В., Федотов П.А. Возможности коррекции суточного профиля артериального давления у больных с тяжелой сердечной недостаточностью: исследование ФУТОР (фуросемид/торасемид). Артериальная гипертензия. 2009; 15 (2): 126–31. / Bortsova M.A., Sitnikova M.Yu., Dorofeykov V.V., Fedotov P.A. Vozmozhnosti korrektsii sutochnogo profil'a arterial'nogo davleniia u bol'nykh s tiazhelei serdechnoi nedostatochnost'iu: issledovanie FUTOR (furosemid/torasemid). *Arterial'naia gipertenzia*. 2009; 15 (2): 126–31. [in Russian]
 44. Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 1983; 84 (5): 961–8.
 45. Perri GA. Ascites in patients with cirrhosis. *Can Family Physician* 2013; 59 (12): 1297–9.
 46. Qavi AH, Kamal R, Schrier RW. Clinical Use of Diuretics in Heart Failure, Cirrhosis, and Nephrotic Syndrome. *Int J Nephrol* 2015; 2015: 975934. DOI: 10.1155/2015/975934
 47. Fiaccadori F, Pasetti GC, Pedretti G et al. Comparative analysis of torasemide and furosemide in liver cirrhosis. *Cardiology* 1994; 84 (2): 80–6.
 48. Fiaccadori F, Pasetti GC, Pedretti G et al. Torasemide versus furosemide in cirrhosis: a long-term, double-blind, randomized clinical study. *Clin Invest* 1993; 71 (7): 579–84.
 49. Kalambokis G, Economou M, Kosta P et al. The effects of treatment with octreotide, diuretics, or both on portal hemodynamics in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (4): 342–6.
 50. Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. Системные гипертензии. 2013; 10 (1): 62–5. / Kompaniets O.G., Averin E.E. Priorities for choosing diuretics in the treatment of hypertensive disease: Evidence-based medicine, recommendation documents, and real clinical practice. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (1): 62–5. [in Russian]
 51. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
 52. Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs Today* 1994; 8: 1–28.
 53. Фомин В.В. Антиальдостероновое действие торасемида: случайность или необходимость? РМЖ. Кардиология. 2012; 14: 693–7. / Fomin V.V. Antial'dosteronovoe deistvie torasemida: sluchainost' ili neobkhodimost'? *RMZh. Kardiologiya*. 2012; 14: 693–7. [in Russian]
 54. 2017 ACC Expert Consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.025>
 55. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Рос. кардиол. журн. 2017; 1 (141): 81. / Rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniiu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti 2016. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2017; 1 (141): 81. [in Russian]
 56. Сычев Д.А., Умарова А.Р., Богдан З.А. Клинико-фармакологические аспекты применения торасемида при артериальной гипертензии. Кардиология. 2012; 4: 170. / Sychev D.A., Umarova A.R., Bogdan Z.A. Kliniko-farmakologicheskie aspekty primeneniia torasemida pri arterial'noi gipertenzii. *Kardiologiya*. 2012; 4: 170. [in Russian]
 57. Balsam P, Ozieranski K, Tyminska A et al. The impact of torasemide on haemodynamic and neurohormonal stress, and cardiac remodelling in heart failure – TORNADO: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18: 36. DOI 10.1186/s13063-016-1760
 58. Stroupe KT, Forthofer MM, Brater DC, Murray MD. Healthcare costs of patients with heart failure treated with torasemide or furosemide. *Pharmacoeconomics* 2000; 17: 429–40.
 59. Buggy J, Mentz RJ, Pitt B et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J* 2015; 169: 323–34.
 60. Mamcarz A, Filipiak KJ, Drożdż J et al. Loop diuretics: old and new ones – which one to choose in clinical practice? Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Working Group on Heart Failure. *Kardiol Pol* 2015; 73: 225–32.
 61. Young M, Plosker GL. Torasemide: a pharmacoeconomic review of its use in chronic heart failure. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 679–703.
 62. Spannheimer A, Goertz A, Dreckmann-Behrendt B. Comparison of therapies with torasemide or furosemide in patients with congestive heart failure from a pharmacoeconomic viewpoint. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 467–71.
 63. Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Линчак Р.М. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование диуретиков при лечении гипертонической болезни в амбулаторных условиях. Системные гипертензии. 2014; 11 (3): 48–52. / Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Linchak R.M. et al. Pharmacoepidemiological study of recommendations of diuretics for the treatment of hypertension in the outpatient setting. *Systemic Hypertension*. 2014; 11 (3): 48–52. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кетова Галина Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии и клинической фармакологии, зав. отд-нием клин. фармакологии клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Попов Арсен Юрьевич – зав. хирургическим отд-нием №1 ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского»

Бабич Анна Эдуардовна – врач-терапевт хирургического отд-ния №1 ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского». E-mail: Anna-babich1@yandex.ru

Лучинина Елена Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. профпатологии, гематологии и клин. фармакологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Разумовского»

Нозологический диагноз при венозных тромбоэмболических осложнениях

А.А.Кириченко[✉], О.А.Полякова

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

[✉]andrey.apollonovich@yandex.ru

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) – собирательное понятие, объединяющее тромбоз подкожных, глубоких вен, а также легочную тромбоэмболию, вносящую значительный вклад в структуру смертности и инвалидизации в развитых странах. ВТЭО часто развиваются у терапевтических пациентов, при бластоматозных процессах, сердечной недостаточности, многих острых и хронических воспалительных заболеваниях. Важно учитывать все имеющиеся у пациента факторы риска, но особенное значение имеет выявление основного заболевания, которое привело к тромбофилии, расстройствам гемодинамики и нередко само является главной угрозой. В качестве примера рассмотрен случай тромбоза большой подкожной вены, осложнившийся тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии. Анализ особенностей развития заболевания: быстро прогрессирующая сердечная недостаточность с доминированием нарушения диастолической функции сердца при отсутствии явного причинного фактора и попытка найти единое объяснение множественного поражения органов – позволил диагностировать у данной пациентки амилоидоз. А целенаправленный поиск причины амилоидоза и ВТЭО привел к диагнозу миеломной болезни, несмотря на отсутствие многих характерных для нее клинических и лабораторных проявлений.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоэмболия легочной артерии, миеломная болезнь.

Для цитирования: Кириченко А.А., Полякова О.А. Нозологический диагноз при венозных тромбоэмболических осложнениях. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 84–87. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.84-87

Clinical case

Nosological diagnosis in patients with venous thromboembolic events

А.А.Kirichenko[✉], О.А.Polyakova

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

[✉]andrey.apollonovich@yandex.ru

Abstract

Venous thromboembolic events (VTE) include deep and superficial vein thrombosis as well as pulmonary thromboembolism that contributes significantly to mortality and disability in developed countries. VTE are often found in therapeutic patients, patients with blastomatous diseases, cardiac failure and various acute and chronic inflammatory diseases. It is important to consider all risk factors but still identification of the underlying disease that led to thrombophilia and hemodynamic disorders is often the priority. As an example we present a case of vena saphena magna thrombophlebitis that was complicated by small pulmonary arteries thromboembolism. Among the disease characteristics were: progressive heart failure with diastolic function failure predominance while there were no obvious causative factors. The attempts to find an explanation of multiple lesions resulted in diagnosing amyloidosis in the patient. A focused search of the underlying condition resulted in myeloma diagnosis in spite of lack of many indicative clinical and laboratory manifestations.

Key words: venous thromboembolic complications, pulmonary artery thromboembolism, myeloma.

For citation: Kirichenko A.A., Polyakova O.A. Nosological diagnosis in patients with venous thromboembolic events. Consilium Medicum. 2018; 20 (1): 84–87. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.1.84-87

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) на протяжении многих десятилетий остаются важнейшей медицинской и социальной проблемой, внося значительный вклад в структуру смертности и инвалидизации в развитых странах. ВТЭО – собирательное понятие, объединяющее тромбоз подкожных, глубоких вен, а также легочную тромбоэмболию. Тромбоз поверхностных вен (тромбофлебит) – наличие тромба в поверхностной вене, которое обычно сопровождается клинически определяемым воспалением. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) – наличие тромба в глубокой вене, который может вызвать ее окклюзию. Тромбоэмболия легочных артерий – ТЭЛА (легочная тромбоэмболия, легочная эмболия) – полная или частичная окклюзия артерий малого круга кровообращения мигрировавшим тромбом-эмболом из вен большого круга кровообращения или правых полостей сердца, приводящая к разной степени выраженности депрессии сердечной деятельности.

Длительное время считалось, что ТГВ – это следствие варикозной болезни вен нижних конечностей и тромбоза, поэтому развитие ТЭЛА – удел хирургических стационаров. Однако исследования показали, что ТГВ и связанная с ним ТЭЛА часто развиваются у терапевтических пациентов, при бластоматозных процессах, сердечной не-

достаточности, многих острых и хронических воспалительных заболеваниях [1]. 80% смертельных ТЭЛА развиваются у больных нехирургического профиля [2].

Для определений показаний к профилактике тромботических осложнений рекомендаций не существует шкалу оценки риска ВТЭО у нехирургических пациентов (см. таблицу) [3].

Дополнительное указание на целесообразность профилактики — возраст старше 40 лет, поскольку риск ВТЭО после 40 лет удваивается каждое десятилетие жизни.

О высоком риске и необходимости профилактики ВТЭО свидетельствует сумма баллов от 4 и более.

Важно учитывать все имеющиеся у пациента факторы риска, но особенное значение имеет выявление основного заболевания, которое привело к тромбофилии, расстройствам гемодинамики и нередко само является главной угрозой. У пациентов терапевтического профиля это часто составляет непростую задачу. В качестве примера приводим выписку из истории болезни.

Клинический случай

Пациентка Б., 59 лет, 18.11.2013 самостоятельно обратилась в приемное отделение больницы в связи с жалобами

Шкала оценки риска ВТЭО у нехирургических больных	
Фактор риска	Количество баллов
Активное злокачественное новообразование (метастазы и/или химиотерапия/радиотерапия менее 6 мес назад)	3
ВТЭО в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет 3 сут и более)	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейдена, G20210A мутация протромбина, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция 1 мес назад или менее	2
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

на общую слабость, быструю утомляемость; одышку, возникающую при минимальной физической нагрузке (в пределах постели и при наклонах); сухой кашель, возникающий в положении лежа (проходит самостоятельно при смене положения в вертикальное либо сидячее); отеки голеней и стоп, увеличивающиеся в положении сидя, усиливающиеся к концу дня и при физической нагрузке; прибавку массы тела; тошноту, повышенную саливацию, отсутствие аппетита; вздутие живота (увеличение в объеме), усиливающееся к вечеру.

В 2000 г. при плановом осмотре у гинеколога выявлена миома матки, начата гормональная терапия комбинированным оральным контрацептивом. Примерно в это же время стала отмечать болезненность и скованность в лучезапястных суставах, возникновение сгибательной контрактуры пальцев рук. Диагностирован двухсторонний туннельный синдром карпального канала (этиология была не выяснена). С 2003 г. – подъемы артериального давления (АД) до 160 и 95 мм рт. ст., сопровождавшиеся головной болью, головокружением. На фоне антигипертензивной терапии АД стойко удерживалось на цифрах 120 и 80 мм рт. ст. В 2006 г. диагностирована желчнокаменная болезнь. С 2007 г. участились простудные заболевания до 3–4 раз в год.

В мае 2013 г. в плановом порядке оперирована по поводу туннельного синдрома. В послеоперационном периоде регистрировалось повышение АД, максимум до 150 мм рт. ст. Терапию не корректировали. В общем анализе мочи изменений мочевого осадка, протеинурии обнаружено не было. По выписке был назначен курс нестероидного противовоспалительного препарата нимесулида. Через 2 нед после операции – внезапная потеря сознания, упала с высоты своего роста. Диагностирован перелом костей левой стопы. Имобилизация конечности (гипс). Через 2 нед после травмы – приступ боли в левой половине грудной клетки, боли в правом подреберье, вздутие живота, потребовавшие экстренной госпитализации. Болевой синдром был быстро купирован, однако больная отметила появление одышки при физической нагрузке. После выписки состояние постепенно ухудшалось: нарастала слабость, одышка стала беспокоить при минимальной физической нагрузке, появилась отечность ног, в связи с чем в сентябре начала прием фуросемида 2–3 раза в неделю.

При поступлении в стационар: сознание ясное. Положение в кровати с приподнятым изголовьем. Ожирение 2-й степени (индекс массы тела – ИМТ 36 кг/см²). Цианоз губ. Набухшие шейные вены. Отеки голеней и стоп. Частота дыхательных движений 18 в минуту, перкуторный звук над легкими с коробочным оттенком, в базальных отделах правого легкого укорочен. При аускультации дыхание жесткое, справа ниже угла лопатки ослабленное, там же выслушиваются незвонкие мелкопузырчатые влажные хрипы. Пульс

ритмичный, симметричный с частотой 86 уд/мин, удовлетворительного наполнения. АД 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Перкуторно сагиттальный размер печени 17 см. Мочеиспускание свободное, учащенное, безболезненное.

В клиническом анализе крови – гемоглобин 133 г/л, эритроциты – $4,95 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $7,6 \times 10^9/л$, тромбоциты – $321 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов – 9 мм/ч. В общем анализе мочи при поступлении протеинурии, лейкоцитурии не было, бактериурия +++.

В биохимическом анализе крови: креатинин – 108 мкмоль/л, мочевины – 5,8 ммоль/л, мочевая кислота – 508, 6 мкмоль/л, калий – 3,68 ммоль/л, повышение уровня С-реактивного белка до 19,1 мг/л.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов: двухсторонний гидроторакс с накоплением жидкости справа – 500 мл, слева – 250 мл. Гепатомегалия – сагиттальный размер правой доли 168 мм, диффузное повышение эхогенности печени, отек стенок желчного пузыря, отек стенок двенадцатиперстной кишки. Диффузные изменения паренхимы почек. Кисты левой почки. Умеренные нарушения кровотока во всех сегментах обеих почечных артерий.

Эхокардиография (ЭхоКГ): увеличение правого предсердия 4,4×5,7 (норма 4,4×4,9) и правого желудочка, парастернальная позиция 3,2 см (норма 1,5–3,0); левого предсердия – апикальная 4-камерная позиция – 4,7×6,3 см (норма 4,5×5,3); увеличение толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки – 1,6 см (норма 0,6–1,1 см). Значительно увеличена масса миокарда левого желудочка – 225 г (при норме 95–141 г у женщин), фракция выброса левого желудочка – 55%. Систолическое давление в легочной артерии 41 мм рт. ст. (норма менее 28 мм рт. ст.). Наличие жидкости в полости перикарда – 150 мл (норма менее 70 мл).

Мультифазная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной полости: отмечаются дефекты контрастирования, как пристеночные, так и внутрипросветные, начиная от уровня сегментарных легочных артерий, преимущественно слева. Расширение диаметра ствола легочной артерии до 3,6 см (норма 2,2–2,6 см). В плевральных полостях жидкость: справа слой жидкости до 4 см, слева – до 1,5 см.

Уровень D-димера в крови повышен – 2224 мкг/л.

При дуплексном сканировании вен нижних конечностей тромботическая окклюзия большой подкожной вены слева с переходом на сафено-фemorальное соустье с наличием флотирующего тромба в общей бедренной вене.

Сосудистым хирургом состояние расценено как тромбофлебит большой подкожной вены, осложнившийся тромбозом боковой ветви легочной артерии. В срочном порядке больной выполнена операция кроссэктомии и тромбэктомии.

При контрольном УЗИ вен нижних конечностей в послеоперационном периоде признаков тромбоза не обнаружено.

23.11.2013 в 13.30 больная была доставлена в отделение реанимации и интенсивной терапии из палаты хирургического отделения в связи с ухудшением состояния: возникновение тяжести в грудной клетке, прогрессирование одышки, снижение АД до 80/40 мм рт. ст. Ситуация расценена как рецидив ТЭЛА на фоне антикоагулянтной терапии. Выполнена имплантация кава-фильтра. В течение 2 сут отмечалось преходящее повышение креатинина крови до 207 мкмоль/л и мочевины – до 10,4 мкмоль/л, расцененное как следствие гипотонии и реакции на введение контраста при установке кава-фильтра.

На фоне терапии антикоагулянтами и диуретиками состояние больной заметно улучшилось: регрессировали одышка, отечный синдром. АД стабилизировалось на уровне 110–120/70–80 мм рт. ст.

Легочная гипертензия и застойная сердечная недостаточность расценены как следствие рецидивирующей ТЭЛА. Генез флелотромбоза не вполне ясен. Поскольку, со слов больной, 2 мес назад в левой паховой области имелись покраснение и припухлость, состояние было расценено как тромбоз большой подкожной вены левого бедра. Для исключения онкозаболевания как причины тромбоза проведены исследование онкомаркеров, МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ органов малого таза.

Пациентка была выписана с рекомендациями приема варфарина по 0,625 мг 1 раз в сутки под контролем международного нормализованного отношения (МНО), фозиноприла 2,5 мг утром под контролем АД, торасемида 5 мг утром.

Спустя 9 дней пациентка повторно поступает в стационар с жалобами на выраженную слабость, снижение темпов диуреза, одышку, нарастающие отеки нижних конечностей, лица, рук, тошноту и рвоту. Больная находится в вынужденном положении с высоким изголовьем (ортопноэ), кожные покровы бледные, акроцианоз, отечность стоп, голеней, бедер, передней брюшной стенки, частота дыхания 23 в минуту, в нижних отделах легких ослабление дыхания до уровня VII грудного позвонка, мелкопузырчатые влажные хрипы в задненижних отделах с обеих сторон, АД 120/70 мм рт. ст., пульс ритмичный, с частотой сердечных сокращений 78 уд/мин. Яремные вены в полусидячем положении контурируются до угла нижней челюсти. Центральное венозное давление (ЦВД) 30 см водного столба. Сагиттальный размер печени 17 см.

По данным ЭхоКГ от 27.12.2013 в сравнении с результатами от 26.11.2013 – увеличение дилатации предсердий, толщины межжелудочковой перегородки до 1,8 см, недостаточности трикуспидального клапана (4-я степень), увеличение уровня жидкости в перикарде до 170 мл, давление в легочной артерии – 49 мм рт. ст.

УЗИ плевральной полости: справа – 400 мл, слева – 100 мл анэхогенной жидкости.

МНО – 3,5.

На фоне терапии Лазиксом ЦВД снизилось до 9 см водного столба. Баланс жидкости удавалось поддерживать только на фоне интенсивной диуретической терапии.

Обращает на себя внимание несоответствие увеличения массы левого желудочка и его диастолической дисфункции анамнестическим данным по выраженности артериальной гипертензии, прогрессирующего увеличения толщины стенок левого желудочка на фоне стойко нормальных значений АД; отсутствие дилатации правого желудочка при выраженной клинике застойной сердечной недостаточности, отсутствие динамики размеров печени и сохранение периферических отеков на фоне нормализации ЦВД, стойкая гипопроотеинемия. Это заставило предположить наличие ин-

фильтративного поражения миокарда, печени, кишечника. Выполнена биопсия слизистой прямой кишки. При окраске конго красным и исследовании в поляризованном свете в стенках капилляров обнаружены включения амилоида.

Проведено иммунохимическое исследование белков сыроворотки крови и мочи.

На электрофореграмме сыворотки патологических градиентов не выявлено, но при иммунофиксации в γ -1 зоне выявлен следовой М-градиент, образованный белком Бенс-Джонса λ . Вторичная гипогаммаглобулинемия, повышенное содержание С-реактивного белка и β_2 -микроглобулина.

Электрофоретическое исследование белков концентрированной мочи выявило следы альбумина, следовой М-градиент в γ -1 зоне, образованный белком Бенс-Джонса λ .

Несмотря на отрицательные данные исследования материала, полученного при стерильной пункции и трепано-биопсии, сформулирован диагноз: миелома Бенс-Джонса с повышенной секрецией λ -цепей. Вторичный L-амилоидоз с поражением сердца, почек, кишечника. Вторичный иммунодефицит. Тромбоз большой поверхностной вены левого бедра. Рецидивирующая ТЭЛА. Хроническая сердечная недостаточность, IIБ стадия, IV функциональный класс.

Пациентка консультирована гематологом: рекомендован перевод в профильное отделение для дообследования и проведения специфической терапии.

Множественная миелома (ММ) – злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Это основное заболевание. Хроническая сердечная недостаточность и флелотромбоз – его осложнения. Попытка лечения симптомов сердечной недостаточности и антитромботической терапии без целенаправленного лечения ММ не может радикально изменить прогноз. Поэтому выявление основного заболевания является жизненно важным.

Симптомы болезни определяются двумя факторами:

- Опухолевое размножение плазматических клеток.
- Секреция этими плазматическими клетками измененных иммуноглобулинов.

При установлении диагноза симптоматической ММ должны присутствовать следующие критерии:

1. Плазматические клетки в костном мозге 10% и более и/или плазматическая опухоль в биопсийном материале пораженной ткани.
2. Моноклональный белок в сыворотке крови и/или в моче (за исключением пациентов с несекретирующей ММ).
3. Один или более следующих признаков поражения органов или тканей, связанных с плазматической пролиферацией:
 - гиперкальциемия [$>11,5$ мг/дл ($>2,65$ ммоль/л)];
 - почечная недостаточность [креатинин более 2 мг/дл (>177 мкмоль/л)];
 - анемия (гемоглобин менее 10 г/дл или на 2 г/дл ниже нормального уровня);
 - поражение костей (остеолизические поражения, остеопороз или патологические переломы).

К другим симптомам, наиболее часто сопровождающим ММ, относят амилоидоз, рецидивирующие инфекции чаще 2 раз за 12 мес, синдром гипервязкости крови.

У данной пациентки к постановке диагноза привела быстро прогрессирующая сердечная недостаточность с доминированием нарушения диастолической функции сердца при отсутствии явного причинного фактора и попытка найти единое объяснение поражения разных органов. Наиболее вероятной причиной имеющегося у данной пациентки полиорганного поражения является амилоидоз, что и было подтверждено данными гистологического исследования. А целенаправленный поиск причины амилоид-

доза и ВТЭО привел к диагнозу миеломной болезни, несмотря на отсутствие многих характерных для нее клинических и лабораторных проявлений.

По нашему опыту ВТЭО нередко является главной причиной, приводящей больного к врачу. Миеломные клетки продуцируют патологический белок – парапротеин. Избыток его в сосудистом русле способствует увеличению вязкости крови. Миеломными клетками продуцируется ряд цитокинов: интерлейкин-1 β , -6, -11 и фактор некроза опухоли α , которые участвуют в стимуляции системной воспалительной реакции (опосредованное повреждение эндотелия сосудов, выделение факторов адгезии тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, VIII фактора и фибриногена), что значительно повышает риск развития тромбозов [4].

Факторы риска, имеющиеся у данной больной: ожирение, травма ноги, иммобилизация, бесконтрольный прием диуретиков – спровоцировали проявление имеющейся тромбофилии, облегчив формирование венозного тромба.

При развитии ВТЭО всегда надо стараться не только найти причину развития венозного тромбоза, но и оценить больного в целом, с учетом особенностей течения заболевания, состояния других органов и систем (наличие анемии, диспротеинемии, протеинурии).

Риск ВТЭО часто связывают с воспалительными заболеваниями органов дыхания, мочевого выведения, желудочно-кишечного тракта (см. таблицу). Следует учитывать, что частые бактериальные инфекции при ММ являются проявлением иммунодефицита, в основе которого прежде всего лежит синдром недостаточности продукции антител и опсонизации бактерий, и коррелируют с низким содержанием в крови нормальных иммуноглобулинов [5]. По-

этому недостаточно только констатировать наличие предшествующего ВТЭО инфекционного процесса (может рассматриваться как показание для профилактического назначения антикоагулянтной терапии), но и необходимо оценивать причину развития заболевания, динамику устойчивости пациента к инфекции.

При таком подходе увеличивается вероятность не пропустить основное заболевание за бросающимися в глаза вторичными проявлениями, которые при нарушении правил оценки больного как целого могут увести в сторону от правильного диагноза.

Литература/References

1. Савельев В.С., Кириченко А.И., Андрияшкин В.В. и др. Итоги проекта «Территория безопасности от венозных тромбоэмболических осложнений». Флебология. 2011; 4: 4–9. / Save'ev V.S., Kirienko A.I., Andriashkin V.V. i dr. Itogi proekta «Territoria bezopasnosti ot vnoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii». Flebologiya. 2011; 4: 4–9. [in Russian]
2. Alikhan R, Peters F, Wilmott R et al. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. J Clin Pathol 2004; 57 (12): 1254–7.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2015; 9 (4), Вып. 2. / Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike vnoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii. Flebologiya. 2015; 9 (4), Vyp. 2. [in Russian]
4. Гусева С.А., Вознюк В.П. Болезни системы крови. Справочник. М.: МЕДпресс-информ, 2004; с. 317–56. / Guseva S.A., Vozniuk V.P. Bolezni sistemy krovi. Spravochnik. M.: MEDpress-inform, 2004; s. 317–56. [in Russian]
5. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Т 1. М.: Ньюдиамед, 2003. / Vorob'ev A.I. Rukovodstvo po gematologii. T 1. M.: N'udiamed, 2003. [in Russian]
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. 2016 г. / Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu limfoproliferativnykh zabolevanii. 2016 g. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Полякова Ольга Александровна – клин. ординатор каф. терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Пресс-релиз

Ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки одобрен Европейской комиссией и Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США для длительной профилактики рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений

- Одобрение получено на основании результатов исследования EINSTEIN CHOICE [1].
- По результатам исследования терапия ривароксабаном 10 мг* 1 раз в сутки (после как минимум 6 мес стандартной антикоагулянтной терапии) сопровождалась существенным снижением риска развития рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 100 мг 1 раз в сутки.
- В группе ривароксабана была продемонстрирована сопоставимая с АСК низкая частота больших кровотечений ($\leq 0,5\%$).

Компания «Байер» заявила о том, что Европейская комиссия и Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрили внесение изменения в инструкцию по медицинскому применению перорального ингибитора Ха-фактора ривароксабана, а именно: доза ривароксабана 10 мг одобрена для длительной профилактики рецидивов ВТЭО. Данное изменение касается пациентов, получавших антикоагулянтную терапию в лечебных дозах как минимум в течение 6 мес. Таким образом, ривароксабан в дозе 10 мг, наряду с уже зарегистрированной дозой 20 мг, становится для врачей дополнительной опцией для профилактики рецидивов ВТЭО.

«Пациенты, ранее перенесшие эпизод ВТЭО, находятся в группе повышенного риска развития рецидива, – объяснил доктор Йорг Мюллер, член исполнительного комитета фармацевтического подразделения и руководитель отдела R&D компании «Байер». – Одобрение Европейской комиссией и FDA ривароксабана в дозе 10 мг дает врачам возможность подобрать пациентам терапию в зависимости от уровня риска развития рецидива ВТЭО и с учетом риска кровотечений».

ВТЭО, включающие в себя тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен, – третья из наиболее частых причин сердечно-сосудистой смертности после инфаркта миокарда и инсульта. Пациентам, перенесшим ВТЭО, рекомендуют принимать антикоагулянты в течение как минимум 3 мес или дольше, в зависимости от соотношения рисков повторного эпизода ВТЭО и кровотечения [2].

О препарате ривароксабан

Ривароксабан – новый пероральный антикоагулянт, зарегистрированный в России и Европейском союзе по следующим показаниям:

- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.
- Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика их рецидивов.

- Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях.
- Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с АСК или с АСК и тиенопиридинами – клопидогрелом или тиклопидином.

Хотя особенности регистрации могут и различаться от страны к стране, ривароксабан одобрен для применения по тем или иным заявленным показаниям более чем в 125 странах. Ривароксабан был создан компанией «Байер», дальнейшее его изучение проводится совместно с компанией Janssen Research & Development, LLC. Правом на продажу препарата ривароксабан во всех странах, кроме США, обладает компания «Байер», право на продажу на территории США принадлежит компании Janssen Pharmaceuticals, Inc. (компания Johnson & Johnson). На сегодняшний день опыт применения ривароксабана накоплен более чем у 30 млн пациентов в мире**.

Bayer: Science For A Better Life

«Байер» – международный концерн с экспертизой в области естественных наук: здравоохранения и сельского хозяйства. Продукты и решения компании направлены на улучшение качества жизни людей. Коммерческая деятельность концерна построена на основе внедрения инноваций, экономического роста и высокой доходности. «Байер» придерживается принципов устойчивого развития и выступает в качестве социально и этически ответственной компании. В 2015 финансовом году численность сотрудников концерна составила приблизительно 117 тыс. человек, объем продаж – 46,3 млрд евро. Капитальные затраты составили 2,6 млрд евро, расходы на исследования и разработки – 4,3 млрд евро. Данные показатели включают результаты деятельности направления по высокотехнологичным полимерным материалам. Акции данного направления переданы на фондовый рынок через ком-

*Изученная в исследовании EINSTEIN CHOICE схема назначения ривароксабана 10 мг 1 раз в сутки для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА в настоящее время не является одобренной регуляторными органами в России. АО «Байер» рекомендует заменять продукцию, производимую компанией, только в соответствии с действующей инструкцией по применению.

панию Covestro 6 октября 2015 г. Более подробная информация доступна на сайте www.bayer.com.

Следите за нашими новостями в Твиттере: <https://twitter.com/BayerPharma>

Заявление в отношении будущего

Данная справка может содержать заявления в отношении будущего, которые основываются на текущих предположениях и прогнозах руководителей концерна или субконцернов «Байер». Многие известные и неизвестные риски, неопределенность и другие факторы могут привести к несовпадению реальных будущих результатов, финансовой ситуации, развития или деятельности компании и расчетов, приведенных в этом документе. Данные факты включают ту информацию, которая указана в отчетах компании на сайте <http://www.bayer.com/>. Компания не несет ответственность за обновление данных заявлений в отношении будущего или за их соответствие будущим мероприятиям или развитию.

Примечание. Пресс-релиз содержит информацию о рецептурных лекарственных средствах, а также о лекарственных средствах (показаниях к медицинскому применению лекарственных средств), в настоящее время не зарегистрированных в Российской Федерации. Ривароксан в дозе 10 мг не зарегистрирован для лечения или вторичной профилактики рецидивов ТГВ и/или ТЭЛА. Использо-

вание данной информации для подготовки публикаций должно производиться в соответствии с законодательством РФ о рекламе (включая, в том числе, ст. 24 Федерального закона от 13.03.2006 №38-ФЗ «О рекламе»), согласно которой, в частности, сообщение в рекламе о свойствах и характеристиках, в том числе о способах применения и использования, лекарственных препаратов и медицинских изделий допускается только в пределах показаний, содержащихся в утвержденных в установленном порядке инструкциях по применению и использованию таких объектов рекламирования. Кроме того, согласно указанной норме ст. 24, реклама лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача, допускается исключительно в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий, а также в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях. Несоблюдение указанных требований влечет административную ответственность.

Литература/References

1. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2017.
2. Kearon C, Akl EA, Omelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315–52.

**Расчеты проводились на основе базы данных IMS Health MIDAS: объем продаж в октябре 2017 г.

