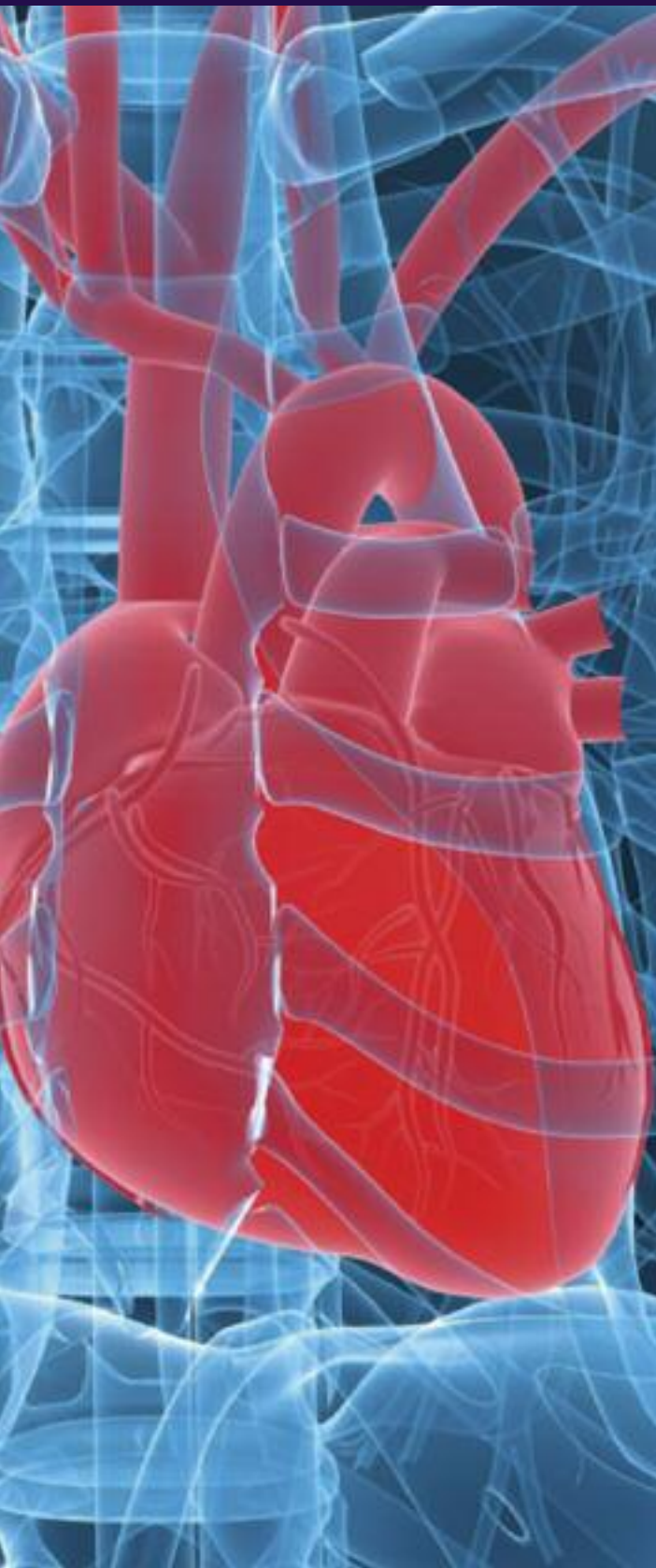


CONSILIUM MEDICUM

Том 20, №10, 2018

VOL. 20, N10, 2018

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ



КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Комментарии экспертов
по поводу новых американских
и европейских рекомендаций
по артериальной гипертензии

Телеметрия электрокардиографии –
новые возможности в скрининге
и диагностике сердечно-сосудистых
заболеваний

Фармакогенетика статинов:
роль полиморфизмов метаболизирующих
ферментов и транспортеров

Терапия артериальной гипертензии,
хронической сердечной недостаточности

Лечение фибрилляции предсердий
у пациента пожилого возраста

Комбинации препаратов в лечении
сердечно-сосудистых заболеваний

Диагностика послеоперационной
когнитивной дисфункции у пациентов
после кардиохирургических вмешательств

CONSIILIUM MEDICUM

2018 г., Том 20, №10
2018, VOL. 20, NO. 10

Главный редактор журнала:

В.В. Фомин – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор
Editor-in-Chief:
Victor V. Fomin – prof., MD, PhD

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

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

Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

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

Информация для авторов на сайте www.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: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31,
строение 4, помещение V, эт. 1

Телефон/факс:
+7 (495) 098-03-59

www.hpmp.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова,

М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова



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.ru

Электронная версия: con-med.ru

Директор: Т.Л. Скоробогат
tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми клиентами: Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская,

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

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. Iliina, 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. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

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

Драпкина О.М., 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)

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

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

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

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

**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)
Asfod 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)
August M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTIO-N and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

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

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

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

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

**КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

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

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

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

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

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

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

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

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

Косыков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei 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)

Свистушкин Валерий Михайлович, профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Svistushkin, 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)

Герпе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Gerpe, 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. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir 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

Комментарии экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии по поводу новых американских и европейских рекомендаций по артериальной гипертонии Интервью с С.В.Недогодой и О.Д.Остроумовой	8
Телеметрия электрокардиографии – новые возможности в скрининге и диагностике сердечно-сосудистых заболеваний Г.В.Рябыкина, Н.А.Вишнякова, А.В.Созыкин, И.Л.Козловская, О.Я.Чайковская, М.В.Мостовнек, Е.Ш.Кожемякина	13
Фармакогенетика статинов: роль полиморфизмов метаболизирующих ферментов и транспортеров М.В.Леонова, О.В.Гайсенюк, А.С.Леонов	20
Выбор эффективного диуретика для терапии хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе: доводы в пользу торасемида В.Н.Ларина	29
Место антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности Н.В.Орлова, Я.Г.Спирякина	36
Эффективность применения каптоприла при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональной патологией В.В.Евдокимов, А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, О.И.Терещенко	41
Влияние никорандила на качество жизни и течение заболевания у пациентов с сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца М.В.Макаровская, А.С.Рязанов, А.А.Кудрявцев, К.И.Капитонов	47
Триметазидин (обзор последних зарубежных публикаций) Е.В.Акатова	53
Пропафенон в лечении фибрилляции предсердий у пациента пожилого возраста: клинический случай и литературный обзор А.В.Сыров, Н.В.Стуров	59
Место фиксированной комбинации периндоприла и бисопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний Г.А.Барышникова, С.А.Чорбинская, И.И.Степанова, О.Е.Блохина	65
Тройные комбинации препаратов в кардиологии А.Г.Арутюнов, Д.О.Драгунов, А.В.Соколова	72
Алгоритм выбора антигипертензивной терапии: фокус на кандесартан Г.Г.Шехян, А.А.Ялымов, А.М.Щикота, Н.Ю.Тимофеева, В.С.Задонченко, С.А.Терпигорев, А.М.Никишенков, Т.Г.Кабанова	79
Особенности диагностики послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов после кардиохирургических вмешательств (обзор литературы) Т.М.Алексеева, О.А.Портик	86
Толщина эпикардиальной жировой ткани как предиктор кардиоваскулярного риска А.В.Давыдова, В.С.Никифоров, Ю.Ш.Халимов	91
Важность гликемического контроля у пациентов с коморбидной патологией О.Я.Васильцева, И.Н.Ворожцова	96

Contents

VIEWPOINT

Experts of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension comment on most recent American and European guidelines on hypertension

Interview with S.V.Nedogoda and O.D.Ostroumova

8

ORIGINAL RESEARCH

ECG-telemetry – new horizons for cardiovascular screening and diagnostics

G.V.Ryabykina, N.A.Vishnyakova, A.V.Sozykin, I.L.Kozlovskaya, O.Ya.Tschaikovskaya, M.V.Mostovnek, E.Sh.Kogemyakina

13

REVIEW

Statins pharmacogenetics: metabolizing enzymes and transporters polymorphisms role

M.V.Leonova, O.V.Gaysenok, A.S.Leonov

20

REVIEW

Choice of effective diuretic for congestive heart failure treatment at the outpatient stage: arguments for torasemide use

V.N.Larina

29

REVIEW

The place of antagonists of mineralocorticoid receptors in the treatment of chronic heart failure

N.V.Orlova, Ya.G.Spiryakina

36

ORIGINAL RESEARCH

Captopril effectiveness in treatment of patients with congestive heart failure and cardiopulmonary pathology

V.V.Evdokimov, A.G.Evdokimova, E.V.Kovalenko, O.I.Tereshchenko

41

ORIGINAL RESEARCH

Effect of nicorandil on the quality of life and course of the disease in patients with heart failure in ischemic heart disease

M.V.Makarovskaya, A.S.Ryazanov, A.A.Kudryavtsev, K.I.Kapitonov

47

REVIEW

Trimetazidine (review of the latest foreign publications)

E.V.Akatova

53

CASE REPORTS

Propafenon in treatment of atrial fibrillation in elderly patient: case report and source review

A.V.Syrov, N.V.Sturov

59

REVIEW

Fixed combination of perindopril and bisoprolol in cardiovascular disease treatment

G.A.Baryshnikova, S.A.Chorbinskaya, I.I.Stepanova, O.E.Blohina

65

REVIEW

Triple drug combinations in cardiology

A.G.Arutiunov, D.O.Dragunov, A.V.Sokolova

72

REVIEW

Algorithm for antihypertensive therapy choice: focus on candesartan

G.G.Shekhyan, A.A.Yalymov, A.M.Shchikota, N.Yu.Timofeeva, V.S.Zadionchenko, S.A.Terpigorev, A.M.Nikishenkov, T.G.Kabanova

79

REVIEW

Diagnostic features of postoperative cognitive dysfunction in patients after cardiosurgical interventions (literature review)

T.M.Alekseeva, O.A.Portik

86

REVIEW

Thickness of epicardial adipose tissue as a predictor of cardiovascular risk

A.V.Davydova, V.S.Nikiforov, Yu.S.Khalimov

91

REVIEW

Glycemic control importance in patients with comorbid pathology

O.Ya.Vasiltseva, I.N.Vorozhczova

96

Уважаемые коллеги!

В конце 2017 г. вышли в свет новые рекомендации по артериальной гипертензии (АГ) американского медицинского сообщества. Эти рекомендации стали поводом для активной дискуссии, основной темой которой были предложенные в данных рекомендациях целевые уровни артериального давления (АД). По предложению американских экспертов декларировался новый, более низкий – менее 130/80 мм рт. ст., уровень целевого АД вместо принятого до этого – ниже 140/90 мм рт. ст. Согласно мнению экспертов, нормальным уровнем АД считается менее 120/80 мм рт. ст., что автоматически влечет за собой значительное увеличение распространенности АГ и числа пациентов, нуждающихся в терапии. Многие эксперты-гипертензиологи не сочли аргументы в пользу снижения целевых уровней АГ достаточно убедительными, поэтому с огромным интересом ожидался «ответ» европейских экспертов. В июне 2018 г. на конференции по АГ в Барселоне европейские эксперты озвучили свою позицию по вопросам диагностики и лечения АГ. Финальный текст рекомендаций Европейского общества по гипертензии совместно с Европейским кардиологическим обществом представлен в августе этого года на конгрессе Европейского кардиологического общества в Мюнхене.

Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ традиционно согласуются с европейскими. Для уточнения позиции Российского медицинского общества по артериальной гипертензии мы обратились к его экспертам.

Комментарии экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по поводу новых американских и европейских рекомендаций по артериальной гипертензии

Интервью с С.В.Недогодой и О.Д.Остроумовой

Для цитирования: Комментарии экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по поводу новых американских и европейских рекомендаций по артериальной гипертензии. Интервью с С.В.Недогодой и О.Д.Остроумовой. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 8–12. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.8-12

Viewpoint

Experts of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension comment on most recent American and European guidelines on hypertension

Interview with S.V.Nedogoda and O.D.Ostroumova

For citation: Experts of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension comment on most recent American and European guidelines on hypertension. Interview with S.V.Nedogoda and O.D.Ostroumova. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 8–12. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.8-12

Интервью с доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России **Сергеем Владимировичем НЕДОГОДОЙ**.



– Сергей Владимирович, представляется целесообразным попытаться проанализировать, сложившуюся ситуацию, в том числе в связи с тем, что налицо существенное

разночтение важного параметра – диапазона нормального АД. Каким все же должен быть целевой уровень АД?

– Если следовать американским рекомендациям, то ниже 130/80 мм рт. ст. практически у всех пациентов. При этом не приводится предельно допустимая нижняя граница целевого АД. В европейских рекомендациях она указана совершенно конкретно: «Систолическое АД (САД) < 140 мм рт. ст. для большинства пациентов и ниже 130 мм рт. ст., но не ниже 120 мм рт. ст. для пациентов моложе 65 лет при хорошей переносимости и диастолическое АД (ДАД) < 80 мм рт. ст. для всех пациентов». Такой подход представляется более безопасным для пациентов, так как основная дискуссия касается именно безопасности и переносимости более низкого АД. Необходимо обратить внимание на то, что в российских клинических рекомендациях «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2013 г.) вообще впервые была

указана предельно допустимая нижняя граница АД: «При достижении целевого уровня АД необходимо учитывать нижнюю границу снижения: САД до 110–115 мм рт. ст. и ДАД до 70–75 мм рт. ст.». Очевидно, что она даже ниже, чем предлагаемая европейцами.

Однако формулировка «для большинства пациентов» выглядит очень расплывчатой и неконкретной.

– Почему, на Ваш взгляд, предлагается давление не ниже 140/90 мм рт. ст., а ниже 130/80 мм рт. ст.?

– Предпосылки к «ужесточению» целевого АД появились уже в 2014–2015 гг., когда в Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack, AHA/ACC/ASH [1], Scientific Statement Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease [2] и ADA, Cardiovascular Disease and Risk Management [3] для ряда пациентов целевое давление было обозначено как ниже 130/80 мм рт. ст. Кроме этого, результаты исследований SPRINT, HOPE-3, ONTARGET и TRANSCEND, а также регистра CLARIFY показали целесообразность достижения АД ближе к 130/80 мм рт. ст., чем к 140/90 мм рт. ст., с позиций снижения сердечно-сосудистого риска (ССР). Интересно, что при анализе результатов ONTARGET и TRANSCEND прямо указывается на то, что пациенты из группы высокого риска должны иметь САД < 130 мм рт. ст., но выше 120 мм рт. ст. [4].

– Может ли вообще быть один целевой уровень АД для всех пациентов?

– Идея «облегчить жизнь врачам», вводя единый для всех уровень целевого АД, безусловно, интересна, но вряд ли в полной мере отвечает реалиям. В литературе постоянно обсуждается различный оптимальный целевой уровень АД, как для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), так и функционирования органов-мишеней. Можно согласиться с позицией F. Messeri, согласно которой один орган (например, мозг) может хорошо функционировать при уровне АД, который будет избыточно низким для другого органа (например, сердца и почки). То есть, оптимизируя АД для профилактики инсульта, можно повысить риск развития кардиальных, почечных или ретинальных осложнений. Именно это и приводит к появлению в рекомендациях альтернативного уровня целевого АД. Так в рекомендациях ADA 2018 сохранен целевой уровень АД при сахарном диабете (СД) ниже 140/90 мм рт. ст., в других рекомендациях [5] он варьируется в зависимости от возраста, а American Academy of Family Physicians в декабре 2017 г. оставила целевой уровень АД на прежнем уровне – ниже 140/90 мм рт. ст. Поэтому единообразного ужесточения норм целевого АД не будет, а в разных профессиональных сообществах продолжится дискуссия о его оптимальном уровне.

– Каковы положительные эффекты для системы здравоохранения от снижения целевого АД на 10 мм рт. ст.?

– Безусловно, снижение целевого уровня АД предъявит новые, более жесткие требования прежде всего к первичному звену здравоохранения для его достижения и оно вряд ли будет достигнуто у всех пациентов, но в то же время значительно большая часть пациентов будет переведена в зону с АД < 140/90 мм рт. ст., что положительно скажется на смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в нашей стране. Известно, что сегодня целевого уровня АД (140/90 мм рт. ст.) достигают только 23% пациентов, наблюдаемых в первичном звене (данные по популяции США). В России схожие показатели.

– Каковы отрицательные эффекты для системы здравоохранения от снижения целевого АД на 10 мм рт. ст.?

– Очевидно, что, по данным эпидемиологических исследований, распространенность АГ может резко увеличить-

ся и достичь 50% в популяции, причем наиболее значимо (до 3 раз) возрастет число больных в группе 20–44 лет. Но далеко не очевидно, что в такой же мере увеличится поток пациентов в первичном звене здравоохранения, так как у большинства населения и врачей достаточно длительное время сохранится представление о наличии АГ при АД > 140/90 мм рт. ст.

Пожилым пациентам (>65 лет) в соответствии с американскими рекомендациями требуется начинать гипотензивное лечение при уровне АД > 130/80 мм рт. ст., однако убедительных доказательств безопасности такого подхода помимо данных исследования SPRINT нет. Кроме этого, в нем оценивался только уровень целевого САД. Целевое АД у лиц пожилого возраста – один из наиболее дискуссионных вопросов, даже без учета «хрупких» пациентов. По этому вопросу целесообразно совместно с гериатрами дать отдельное разъяснение позиции экспертного сообщества.

– Когда все-таки видится разумным начинать терапию АГ?

– Дискуссия о новом целевом уровне АД отодвинула на второй план два ключевых момента новых американских рекомендаций, согласно которым повышение АД > 120/80 мм рт. ст. расценивается уже как АГ и исключено понятие «предгипертония» (в европейских рекомендациях оно сохранено), а имеются только две степени повышения АД.

Такой подход фактически меняет идеологию ведения пациентов с АГ, позволяя начинать активную медикаментозную терапию тогда, когда ее целесообразность ранее ставилась под сомнение (группа пациентов с предгипертонией или высоким нормальным АД). Исключение понятия «предгипертония» вполне оправдано, так как нет сомнений, что при этом состоянии уже имеют место поражение органов-мишеней, повышение ССР и высокая вероятность конверсии в «истинную» АГ. Значит, более раннее медикаментозное вмешательство оправдано, тем более что данные метаанализа продемонстрировали снижение риска ССО у пациентов с высоким ССР и нормальным АД.

В качестве аргумента в целесообразности активной медикаментозной терапии можно привести следующий расчет при пограничной АГ, базирующийся на результатах исследования TROPHY. В 2013 г. население Российской Федерации составляло 143,5 млн человек, из которых около 58 млн 344 тыс. имели АГ и ежегодно около 500 тыс. инсультов. На долю пациентов с пограничной АГ приходится около 30%, что составляет около 19 млн 448 тыс. человек. При медикаментозном лечении четверем из них в течение 2 лет удастся избежать развития одного случая АГ, что составит 2 млн 431 тыс. предотвращенных случаев развития АГ в год. Следовательно: 58 млн 344 тыс. пациентов с АГ - 2 млн 431 тыс. новых случаев АГ = 55 млн 913 тыс. больных АГ – что приведет к снижению числа инсультов приблизительно на 24 тыс. случаев и уменьшит смертность приблизительно на 7500 человек (за основу расчета взята 30% смертность при инсульте).

Фактически радикализация нормы АД является адекватным ответом на определение АГ, озвученным в 2005 г. ASH Writing Group, согласно которому «АГ – это прогрессирующий кардиоваскулярный синдром, имеющий комплексную и взаимосвязанную этиологию. *Ранние маркеры этого синдрома часто имеют место еще до стабильного повышения АД, поэтому АГ не может быть поставлена только на основании повышения АД выше порогового уровня.* Прогрессирование заболевания тесно связано с функциональными и структурными изменениями сердечно-сосудистой системы, которые приводят к повреждению сердца, почек, мозга, сосудов и других органов, что в свою очередь приводит к преждевременной заболеваемости и

смертности». По мнению Jay Cohn (1998 г.), АГ – это «состояние нарушенной функции и структуры артерий, связанное с эндотелиальной дисфункцией, констрикцией гладких мышц сосудов или их ремоделированием, приво-

дящее к повышенному сопротивлению при систоле левого желудочка и предрасполагающее к развитию атеросклероза, *часто, но не всегда, проявляющееся повышением АД*».

Интервью с доктором медицинских наук, профессором кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова», профессором кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» **Ольгой Дмитриевной ОСТРОУМОВОЙ**.



– Ольга Дмитриевна, расскажите, пожалуйста, об изменениях, внесенных в новые европейские рекомендации по терапии АГ. Начнем с дефиниции и классификации АГ. Обновились ли они?

– Европейские эксперты оставили без изменений и определение гипертонии, и классификацию АД. АГ определяется как значение офисного САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или значение офисного ДАД ≥ 90 мм рт. ст., что эквивалентно среднесуточным значениям АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. (метод суточного мониторирования АД – СМАД) или значениям 135/85 мм рт. ст. и более по данным самоизменения АД пациентом в домашних условиях. Классификация АД приведена в табл. 1. Основное отличие между американскими и европейскими рекомендациями заключается в трактовке диапазона САД между 130–139 мм рт. ст. при его клиническом (офисном) измерении. По новой американской классификации такое АД соответствует АГ, по европейской – это высокое нормальное АД.

– Изменился ли подход к стратификации риска?

– Европейский документ по-прежнему для оценки риска развития ССО предлагает пользоваться шкалой SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Ее обновленный вид приводится в табл. 2. Такая оценка актуальна для тех пациентов с АГ, которые еще не имеют высокого или очень высокого риска из-за установленного поражения органов-мишеней – сердечно-сосудистого или почечного заболевания, или гипертрофии миокарда левого желудочка, или наличия СД, или одного, но значительно выраженного фактора риска (ФР).

Пациенты с АГ и документированными ССЗ а priori считаются имеющими очень высокий или высокий ССР и не нуждаются в оценке риска по шкале SCORE.

– Ольга Дмитриевна, что изменилось в подходах в терапии АГ?

– В европейские рекомендации 2018 г. внесено несколько существенных изменений относительно рекомендаций 2013 г.

Начнем с того, когда в соответствии с европейскими рекомендациями следует начинать медикаментозную терапию. Нужно отметить, что медикаментозная терапия у всех пациентов должна сочетаться с изменением образа жизни: уменьшение потребления соли, контроль потребления алкоголя, оптимизация рациона питания, контроль массы тела, отказ от курения, укрепление привычки к регулярным физическим упражнениям. Пациентам с высоким нормальным АД (130–139/85–89 мм рт. ст.) назначения ограничиваются только изменением образа жизни, медикаментозная терапия на данном этапе не показана.

Пациентам с АГ 1-й степени с низким или умеренным риском развития ССО, без поражения органов-мишеней рекомендуется начинать медикаментозную антигипертензивную терапию (АГТ), если после коррекции образа жизни у них в течение нескольких месяцев сохраняются повышенные цифры АД. Пациентам с АГ 1-й степени с высоким риском развития ССО или наличием поражений органов-мишеней рекомендуется немедленное начало медикаментозной АГТ одновременно с мероприятиями по изменению образа жизни.

Пациентам с АГ 2 или 3-й степени при любом уровне риска ССО рекомендуется немедленное начало медикаментозной терапии одновременно с началом изменения образа жизни.

У пожилых пациентов предлагается несколько другой подход, более дифференцированный. Европейские эксперты предлагают помимо уровня АД, хронологического возраста учитывать также физическое и ментальное состояние больного. У пожилых пациентов в возрасте старше 80 лет АГТ рекомендуется при уровне САД ≥ 160 мм рт. ст. При условии хорошей переносимости лекарственную терапию можно рассмотреть и у «хрупких» пожилых пациентов. Достижение пациентом возраста 80 лет и более теперь не является основанием для неназначения или отмены лекарственной терапии при условии ее хорошей переносимости.

Алгоритм принятия решения по началу лекарственной терапии приведен на рис. 1; уровни АД, требующие начала медикаментозной терапии в зависимости от возраста, коморбидности, приведены в табл. 3.

В то же время целевые уровни АД у пациентов разных групп могут отличаться (табл. 4). В основном первичной

Таблица 1. Классификация АД

Категория	САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.
Оптимальное АД	<120	и	<80
Нормальное АД	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное АД	130–139	и/или	85–89
1-я степень АГ	140–159	и/или	90–99
2-я степень АГ	160–179	и/или	100–109
3-я степень АГ	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая гипертония	≥ 140	и	<90

Таблица 2. Шкала SCORE

Стадии АГ (гипертензивной болезни)	Другие ФР, поражение органов-мишеней или заболевания	Градации АД, мм рт. ст.			
		Высокое нормальное САД 130–139 ДАД 85–89	1-я степень САД 140–159 ДАД 90–99	2-я степень САД 160–179 ДАД 100–109	3-я степень САД ≥180 ДАД ≥110
I стадия (неосложненная)	Нет других ФР	Низкий риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
	1 или 2 ФР	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренный/высокий риск	Высокий риск
	3 и более ФР	Низкий/умеренный риск	Умеренный/высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
II стадия (асимптомное заболевание)	Поражение органов-мишеней, ХБП III стадии или СД без поражения органов-мишеней	Умеренный/высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий/очень высокий риск
III стадия (установленное заболевание)	Симптомное ССЗ, ХБП>IV стадии, СД с поражением органов-мишеней	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Таблица 3. Начало АГТ в зависимости от возраста и коморбидных состояний (2018 г.)

Возрастная группа	Офисное САД, мм рт. ст.					Офисное ДАД, мм рт. ст.
	АГ	+СД	+ХБП	+ИБС	+ Инсульт/ТИА	
18–65 лет	≥140	≥140	≥140	≥140	≥140	≥90
65–79 лет	≥140	≥140	≥140	≥140	≥140	≥90
80 лет и старше	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
Офисное ДАД, мм рт. ст.	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	

Примечание. ТИА – транзиторная ишемическая атака.

целью лечения у всех пациентов должно быть снижение АД до менее 140/90 мм рт. ст. При условии, что лечение хорошо переносится, у большинства пациентов АД должно быть снижено до 130/80 мм рт. ст. или ниже. Целевым ДАД для всех пациентов с АГ, независимо от риска и наличия сопутствующих заболеваний, является его уровень менее 80 мм рт. ст. Важным разъяснением, появившимся в рекомендациях 2018 г., являются целевые уровни АД у пожилых и очень пожилых пациентов. Новая концепция заключается в том, что предложены менее консервативные цели:

- возраст моложе 65 лет: САД со 120 до менее 130 мм рт. ст.;
 - возраст старше 65: САД со 130 до менее 140 мм рт. ст.
 - следует избегать значений САД < 130 мм рт. ст.
 - не нацеливаться на САД < 120 мм рт. ст.
- Целевые уровни АД при некоторых сопутствующих заболеваниях:
- СД: САД 130 мм рт. ст. или ниже.
 - Ишемическая болезнь сердца (ИБС): САД 130 мм рт. ст. или ниже.
 - Хроническая болезнь почек (ХБП): САД со 130 до ниже 140 мм рт. ст.

Рис. 1. Старт гипотензивной терапии в зависимости от исходного уровня офисного АД (2018 г.).



Возрастная группа	Целевые значения офисного САД, мм рт. ст.					Целевые значения офисного ДАД, мм рт. ст.
	АГ	+СД	+ХБП	+ИБС	+ Инсульт/ТИА	
18–65 лет	До 130 или ниже, в случае хорошей переносимости Не ниже 120	До 130 или ниже, в случае хорошей переносимости Не ниже 120	<140–130, в случае хорошей переносимости	До 130 или ниже, в случае хорошей переносимости Не ниже 120	До 130 или ниже, в случае хорошей переносимости Не ниже 120	С ниже 80 до 70
6–79 лет	До ниже 140–130, в случае хорошей переносимости	До ниже 140–130, в случае хорошей переносимости	До ниже 140–130, в случае хорошей переносимости	До ниже 140–130, в случае хорошей переносимости	До ниже 140–130, в случае хорошей переносимости	С ниже 80 до 70
80 лет и старше	До ниже 140–130, в случае хорошей переносимости	До ниже 140–130, в случае хорошей переносимости	До ниже 140–130, в случае хорошей переносимости	До ниже 140–130, в случае хорошей переносимости	До ниже 140–130, в случае хорошей переносимости	С ниже 80 до 70
Целевые значения офисного ДАД, мм рт. ст.	С ниже 80 до 70	С ниже 80 до 70	С ниже 80 до 70	С ниже 80 до 70	С ниже 80 до 70	

Рис. 2. Стратегия медикаментозного лечения АГ 2018 г.



• Перенесенный инсульт: САД со 120 до ниже 130 мм рт. ст. (для рассмотрения).

Что касается собственно лекарственной терапии, то выделяют все те же пять основных классов антигипертензивных препаратов и подчеркивают, что они должны формировать основу медикаментозной АГТ: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), β-адреноблокаторы (β-АБ), антагонисты кальция (АК) и тиазидовые диуретики. Выбор этих классов препаратов основывается на их доказанной способности снижать АД и уменьшать риск ССО и сердечно-сосудистой смерти. Некоторые препараты имеют особые преимущества в определенных клинических ситуациях. Следующие положения являются важными новшествами:

- Большинству пациентов показана комбинированная АГТ двумя антигипертензивными лекарственными средствами.
- Для большинства пациентов актуальна стратегия преимуществ фиксированных комбинаций в качестве стартовой АГТ.

Если нет особых состояний, предпочтение следует отдавать комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ или БРА) с диуретиком или АК.

Выбор диуретика – в пользу тиазидоподобных диуретиков индапамида или хлорталидона.

Перечисленные положения не относятся к «хрупким» пожилым больным, пациентам с низким риском развития ССЗ, лицам с высокими нормальными значениями АД. Для них рекомендована антигипертензивная монотерапия.

Общая стратегия медикаментозного лечения приведена на рис. 2.

Благодарим экспертов за комментарии.

Литература/References

1. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. Stroke 2014; 45.
2. Scientific Statement Treatment of Hypertension in Patients with Coronary Artery Disease. AHA/ACC/ASH. Circulation 2015; 131.
3. Cardiovascular Disease and Risk Management. ADA. Diabetes Care 2015; 38 (Suppl. 1): S49.
4. Böhm M, Schumacher H, Teo KK et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. Lancet 2017; 389 (10085).
5. Chobanian AV. Hypertension in 2017 – what is the right target? JAMA 2017; 317 (6).

Телеметрия электрокардиографии – новые возможности в скрининге и диагностике сердечно-сосудистых заболеваний

Г.В.Рябыкина^{✉1}, Н.А.Вишнякова², А.В.Созыкин³, И.Л.Козловская¹, О.Я.Чайковская¹, М.В.Мостовнек¹, Е.Ш.Кожемякина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А;

²ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница». 141009, Россия, Мытищи, ул. Коминтерна, вл. 24;

³ФГБУЗ «Центральная клиническая больница РАН». 117593, Россия, Москва, Литовский б-р, д. 1А

✉ecg.newtekh@gmail.com

Актуальность. Показатели заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний остаются высокими. Своевременная диагностика и лечение могут способствовать их снижению. Целесообразно оценить возможности телеметрии применительно к различным электрокардиографическим методам: электрокардиографии – ЭКГ, векторкардиограмме, холтеровскому мониторингованию ЭКГ – в скрининге и контроле эффективности лечения.

Материалы и методы. *Дистанционная синдромальная диагностика ЭКГ-12.* В течение 2013–2016 гг. в фельдшерско-акушерском пункте, участковой больнице и районной поликлинике было зарегистрировано 18 564 ЭКГ, далее осуществлялась дистанционная передача данных в центральную районную больницу, где автоматические заключения ЭКГ корректировались врачами функциональной диагностики. В сложных случаях ЭКГ направлялись для консультации в ФГБУ «НМИЦ кардиологии», где при врачебном анализе использовались новые опции – восстановленные из 12 отведений ЭКГ векторкардиограммы. Была изучена распространенность основных ЭКГ-синдромов; проведены сопоставление автоматических и врачебных заключений. *Дистанционный анализ длительного мониторингования ЭКГ по Холтеру.* При использовании системы длительного дистанционного мониторингования ЭКГ от одних до нескольких суток с дистанционной передачей результатов исследований самим пациентом в кардиоцентр выполнено 27 исследований у 20 человек (4 лицам проведено дистанционное мониторингование ЭКГ по Холтеру в течение 2–5 сут, 16 – одних суток).

Результаты. *Дистанционная синдромальная диагностика ЭКГ-12.* Нормальными ЭКГ были в 13 526 случаях (89% обследованных лиц), в том числе у 8776 (47%) женщин и 4750 (25%) мужчин. Патологическими оказались ЭКГ у 4507 (24,2%) человек. Распространенность основных ЭКГ-синдромов составила: блокада правой ножки пучка Гиса – 1029 (22,8%), гипертрофия левого желудочка – 981 (21,7%), блокада левой ножки пучка Гиса – 661 (14,6%), инфаркт миокарда различных локализаций (ранее перенесенный) – 442 (9,8%), экстрасистолия – 377 (8,3%), фибрилляция предсердий – 310 (6,8%). *Дистанционный анализ длительного мониторингования ЭКГ по Холтеру.* В 85% случаев выявлялись сложные, сочетанные нарушения ритма сердца, в 3 (15%) – депрессия сегмента ST–T. У одного пациента было зафиксировано трепетание предсердий, назначена антикоагулянтная терапия.

Заключение. Телеметрия электрокардиографических исследований является эффективным инструментом в диагностике ряда патологических ЭКГ-синдромов и выявлении групп риска сердечно-сосудистых заболеваний, что может способствовать своевременному началу лечения и снижению показателей сердечно-сосудистой смертности.

Ключевые слова: дистанционная электрокардиография, дистанционный длительный ЭКГ-мониторинг, синдромальная ЭКГ-диагностика, сердечно-сосудистые заболевания, сельские лечебно-профилактические учреждения.

Для цитирования: Рябыкина Г.В., Вишнякова Н.А., Созыкин А.В. и др. Телеметрия электрокардиографии – новые возможности в скрининге и диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 13–19. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.13-19

Original research

ECG-telemetry – new horizons for cardiovascular screening and diagnostics

G.V.Ryabykina^{✉1}, N.A.Vishnyakova², A.V.Sozykin³, I.L.Kozlovskaya¹, O.Ya.Tschaikovskaya¹, M.V.Mostovnek¹, E.Sh.Kogemyakina¹

¹National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaya, d. 15a;

²Mytishchi City Clinical Hospital. 141009, Russian Federation, Mytishchi, ul. Kominternaya, vl. 24;

³Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. 117593, Russian Federation, Moscow, Litovskiy b-r, d. 1A

✉ecg.newtekh@gmail.com

Abstract

Introduction. Cardiovascular morbidity and mortality remain unacceptably high. Timely diagnostic and treatment should contribute to the decrease of the burden. The effectiveness of telemetric approach to conventional electrocardiographic methods (ECG, VCG, HM-ECG) in cardiovascular screening and diagnostic is to be assessed.

Materials and methods. *Tele-ECG-12 syndrome diagnostic.* During the outpatient examination of rural population (2013–2016 years) 18564 ECG-12 recordings with automated programm reports were obtained at the midwifery station (MW) and at the local rural hospital (LH), with further telemetric delivery to the district hospital (DH) and physicians' analysis. In complex cases the experts from National Medical research centre for cardiology were engaged, vectorcardiographic analysis was carried out. The prevalence of the main ECG-syndromes was studied; the automated reports were matched to those made up by the physicians. *Long-term ambulatory off-line ECG-monitoring.* 20 patients were involved, with 27 examinations conducted (1–5 days).

Results. *Tele-ECG-12 syndrome diagnostic.* 13 526 (89%) patients, including 8776 (47%) women and 4750 (25%) men, had normal ECG. The abnormal ECG were found in 4507 (24.2%) patients, with the following prevalence of the ECG-syndromes: right bundle branch block – 1029 (22.8%), left ventricle hypertrophy – 981 (21.7%), left bundle branch block – 661 (14.6%), myocardial infarction (previously suffered) – 442 (9.8%), ectopic beats – 377 (8.3%), atrial fibrillation – 310 (6.8%). *Long-term ambulatory off-line ECG-monitoring.* In 85% of the observations complex cardiac arrhythmias were found, three patients (15%) had ST–T depression. In one patient atrial flutter was primarily diagnosed, an anticoagulant was prescribed.

Conclusion. ECG-telemetry is an effective tool for ECG-syndrome diagnostic and for the detection of the cardiovascular risk groups, which may aid timely treatment and decrease in cardiovascular mortality.

Key words: ECG-telemetry, long-term ambulatory ECG-monitoring, automated ECG-syndrome diagnostic, cardiovascular disease, rural medical facilities.

For citation: Ryabykina G.V., Vishnyakova N.A., Sozykin A.V. et al. ECG-telemetry – new horizons for cardiovascular screening and diagnostics. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 13–19. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.13-19

Введение

Болезни системы кровообращения занимают ведущее место в структуре смертности взрослого населения России и составляют около 50% от общего числа умерших (в трудоспособном возрасте – более 30%), что значительно превышает аналогичные показатели в экономически развитых странах: 29% – в Великобритании, 22% – Франции, 35% – Германии [1–2].

Наиболее распространенным кардиологическим диагнозом в медицинских свидетельствах о смерти являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе инфаркт миокарда – ИМ (более 50%), цереброваскулярная болезнь (преимущественно инсульт) – около 35%, гипертоническая болезнь [3]. Наиболее частой причиной смерти являются прогрессирование терминальной недостаточности кровообращения, сердечно-сосудистые осложнения (ССО), внезапная сердечная смерть (ВСС).

В значительном количестве случаев ССО и ВСС происходят у лиц с ранее не выявленной сердечно-сосудистой патологией. Снижение сердечно-сосудистых событий может быть достигнуто путем создания комплексной системы, направленной на своевременную диагностику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Внедрение в клиническую практику технологий дистанционной передачи диагностических данных в специализированные центры призвано повысить эффективность мероприятий, направленных на сохранение здоровья населения, проводимых на догоспитальном этапе. Этот подход применим прежде всего к электрокардиографическим методам: восстановленная из электрокардиографии (ЭКГ) 12 отведений векторкардиография (ВКГ), дипольная электрокардиотопография (ДЭКАРТО), метод дисперсионного картирования ЭКГ, длительное мониторирование ЭКГ по Холтеру и др. [4–6].

Цель исследования – оценить возможности дистанционной автоматической синдромальной диагностики ЭКГ-12 с модулем синтезированной ВКГ и ДЭКАРТО, а также возможности дистанционного мониторирования ЭКГ по Холтеру в выявлении ССЗ при обследовании населения в регионах.

Материалы и методы

Дистанционная синдромальная диагностика ЭКГ-12

В исследовании принимали участие 5 лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ): ФГБУ «НМИЦ кардиологии»; подразделения ГБУЗ «Урюпинская ЦРБ» (поликлиника и стационар), а также 2 отдаленных сельских меди-

цинских учреждения – Михайловская участковая больница (расстояние от ЦРБ – 25 км) и фельдшерско-акушерский пункт (ФАП) хутора Россошинского (расстояние от ЦРБ – 23 км).

В период 25.03.2013–01.01.2016 осуществлялось накопление банка ЭКГ, зарегистрированных в Россошинском ФАП, Михайловской участковой больнице, поликлинике Урюпинской ЦРБ, при текущих обращениях пациентов, в ходе динамического наблюдения, при неотложных состояниях, а также при диспансеризации и медицинских профилактических осмотрах взрослого сельского населения.

Применявшаяся в исследовании компьютерная система дистанционной передачи ЭКГ, Easy EGG, включает:

- 1) центральную станцию приема, анализа и архивирования ЭКГ с возможностью регистрации ЭКГ непосредственно в кабинете врача (указанные станции были установлены в поликлинике и стационаре Урюпинской ЦРБ);
- 2) рабочие места, оснащенные мобильными регистраторами, состоящими из цифрового компактного кардиоусилителя и компьютерного блока (нетбука), для регистрации и передачи ЭКГ по каналам связи 3G/GPRS для анализа в ЦСАЭ (мобильные регистраторы были установлены в Россошинском ФАП и Михайловской участковой больнице).

Программное обеспечение системы позволяет обрабатывать ЭКГ в автоматическом режиме; выводить полученные результаты на экран монитора; проводить автоматическую разметку кардиоциклов с возможностью ручной коррекции; строить и отображать усредненные кардиоциклы; осуществлять подсчет основных параметров ЭКГ; оформлять врачебное заключение в электронном виде; распечатывать различные выходные формы ЭКГ. В программе заложен алгоритм синтеза из ЭКГ-12 трех ортогональных отведений ЭКГ с последующим построением ВКГ и ДЭКАРТО (автоматизированное заключение предусмотрено только по ЭКГ-12) [7].

Регистрация и передача дистанционной ЭКГ выполнялись средним медицинским персоналом (фельдшер, медицинская сестра), у которого имелась возможность своевременной диагностики острых патологических состояний непосредственно в процессе обследования пациента. Интерпретация ЭКГ-12 осуществлялась врачами функциональной диагностики Урюпинской ЦРБ. Сложные ЭКГ, требующие консультации специалистов экспертного уровня, которые владеют уточняющей методикой – ВКГ, были переданы с помощью телеметрических методов из ЦРБ в ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

Таблица 1. Чувствительность и специфичность программы автоматического анализа ЭКГ, применявшейся в исследовании

Диагноз	Поставлено врачом	Поставлено программой	Из них ложно	Из них верно	Чувствительность, %	Специфичность, %
Синусовый ритм	704	689	22	669	95	80
ФП	63	77	16	61	97	98
ГЛЖ	103	137	72	65	63	93
Гипертрофия правого желудочка	27	83	64	19	70	94
Блокада правой ножки пучка Гиса	46	63	20	43	93	98
Блокада левой ножки пучка Гиса	31	39	10	29	94	99
Нижний очаг (и смешанные)	205	319	135	184	90	86
Передний очаг (и смешанные)	117	138	57	81	69	94
Норма	217	296	163	133	61	82

Таблица 2. Синдромальные заключения ЭКГ (n=18 564)

Синдромальные заключения (n=21 088)	Всего		Из них			
			мужчины		женщины	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Синусовый ритм	16 581	89	6175	33	10 406	56
Нормальная ЭКГ	13 526	73	4750	25	8776	47
<i>Патологические отклонения ЭКГ n=4507/24,2%</i>						
АВ-блокада	109	2,4	54	1,1	55	1,1
Экстрасистолия	377	8,3	167	3,7	210	4,6
ФП	310	6,8	132	3	178	4
Трепетание предсердий	28	0,6	9	0,1	19	0,4
ЭКС	15	0,3	4	0,09	11	0,2
ГЛЖ	981	21,7	374	8,2	607	13,4
Гипертрофия правого желудочка	141	3,1	75	1,6	66	1,4
Гипертрофия обоих желудочков	42	0,9	33	0,7	9	0,1
Гипертрофия левого предсердия	121	2,6	58	1,2	63	1,3
Гипертрофия правого предсердия	15	0,3	7	0,1	8	0,1
Гипертрофия обоих предсердий	3	0	2	0,04	1	0
Переднебоковой ИМ	180	0,3	102	2,2	78	1,7
Нижний ИМ	262	5,8	152	3,3	110	2,4
Блокада левой ножки пучка Гиса	661	14,6	307	6,8	354	7,8
Блокада правой ножки пучка Гиса	1029	22,8	542	12	487	10,8
Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта	18	0,3	8	0,1	10	0,2
Ишемия	28	0,6	13	0,2	15	0,3
Перикардит	5	0,1	3	0,06	2	0
Метаболические изменения	20	0,4	3	0,06	17	0,3
Уточнение диагноза	162	3,5	67	1,4	95	2,1
Итого: 21 088 синдромальных заключений из 18 564 ЭКГ						

Проводилось изучение распространенности основных ЭКГ-синдромов среди обследуемого населения по результатам врачебного и автоматического анализа. Чувствительность и специфичность программы автоматического анализа ЭКГ сопоставимы с показателями лучших мировых аналогов [8]. Распознавание фибрилляции предсердий (ФП) производится программой практически с абсолютной точностью (табл. 1).

Кроме того, в работе использовалась специально разработанная программа для учета количества ЭКГ по синдромальным диагнозам, определенным врачом, программой автоматического анализа, а также числа совпадений врачебного и автоматического заключения.

Дистанционный анализ длительного мониторинга ЭКГ по Холтеру

В исследование были последовательно включены 20 пациентов поликлиники №4 ГБУЗ МО «Мытищинская ГКБ», направленных для проведения длительного мониторинга ЭКГ по Холтеру (до 5 сут), с различными клиническими показаниями.

Оборудование для холтеровского мониторинга ЭКГ включало:

- 1) систему «Холтер-ДМС» с программным обеспечением для считывания, хранения и передачи записей в личные кабинеты пациента и врача (виртуальное облако) посредством 3G/GPRS-связи;
- 2) специализированные легкие компактные эргономичные носимые мониторы МЭКГ-НС-02м, обеспечивающие регистрацию ЭКГ в трех или двух отведениях (до 8 сут без подзарядки);

3) планшет для архивирования и передачи полученных данных в личный кабинет пациента (виртуальное облако) посредством 3G/GPRS-связи.

Расшифровка полученных записей осуществлялась врачом функциональной диагностики лаборатории ЭКГ отдела новых методов диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0.

Результаты

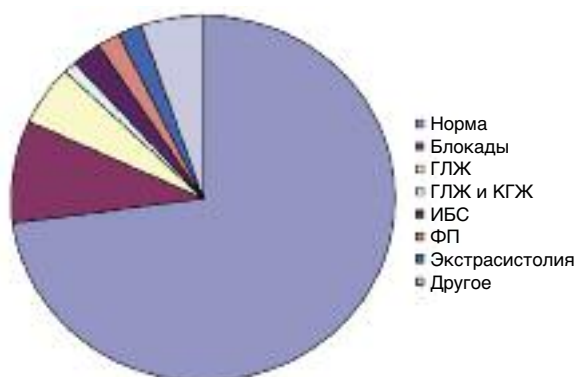
Дистанционная синдромальная диагностика ЭКГ-12

В ходе работы был накоплен банк ЭКГ, включавший 18 564 записи. Наибольшее количество исследований выполнялось пациентам в амбулаторных подразделениях при проведении всеобщей диспансеризации определенных групп взрослого населения, периодических, целевых медицинских осмотрах лиц, занятых на работе с вредными и/или опасными производственными факторами (n=17 028), неотложных состояниях (n=856), с целью динамического наблюдения на фоне лечения (n=680).

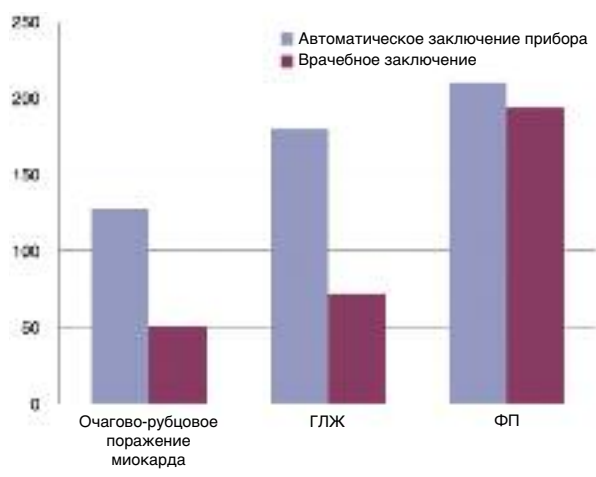
На основании синдромальных заключений ЭКГ получены сведения о предполагаемой распространенности возможной сердечно-сосудистой патологии по данным электрокардиографической диагностики в целом по Урюпинскому району Волгоградской области (табл. 2).

ЭКГ в пределах допустимой нормы выявлены в 13 526 (89%) случаях, у 8776 женщин – 47%, 4750 мужчин – 25%.

Патологические отклонения ЭКГ диагностировались у 4507 лиц (24,2% от общего количества исследований). Были выявлены следующие ЭКГ-синдромы: блокада правой ножки пучка Гиса – 1029 (22,8%), гипертрофия левого же-

Рис. 1. Распределение синдромальных заключений ЭКГ по основным группам нормы и патологии.

Примечание. КГЖ – комбинированная гипертрофия желудочков.

Рис. 2. Сопоставление автоматических и врачебных заключений по ГЛЖ, очагово-рубцовым поражениям миокарда и ФП.

лудочка (ГЛЖ) – 981 (21,7%), блокада левой ножки пучка Гиса – 661 (14,6%), ИМ различных локализаций – 442 (9,8%), экстрасистолия – 377 (8,3%), ФП – 310 (6,8%); рис. 1.

Совпадение автоматических и врачебных заключений отмечено по синдрому ГЛЖ в 39% случаев, очагово-рубцовых поражений миокарда – 40%, при экстрасистолии и ФП – 92% (рис. 2).

Дистанционное холтеровское мониторирование ЭКГ

При апробации дистанционного мониторирования ЭКГ по Холтеру за весь период работы обследованы 20 человек, из них 16 женщин (средний возраст 63 года) и 4 мужчины (средний возраст 44,7 года). Выполнено 27 исследований, 4 лицам проведено мониторирование ЭКГ в течение 2–5 сут, у 16 – в течение одних суток (что связано с нежеланием пациентов проводить длительное мониторирование).

В результате работы диагностированы нарушения ритма и признаки изменения миокарда (табл. 3).

У 17 (85%) человек отмечалось сложное сочетанное нарушение ритма и проводимости сердца: желудочковая, предсердная экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада), периоды би- и тригеиминии, аллоритмии,

пароксизмальная тахикардия с переходом в трепетание предсердий с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 150–170 уд/мин.

В 3 (15%) случаях отмечалась депрессия сегмента ST–T до 1,5 мм на фоне тахикардии и нарушений ритма сердца. Только в 1 (5%) случае (мужчина 38 лет) нарушений ритма не зарегистрировано, диагностирован синдром ранней реполяризации желудочков.

Клинический пример

У пациентки X., 71 год, имеющей в анамнезе гипертоническую болезнь III стадии, риск 3, диагностирован пароксизм предсердной тахикардии с ЧСС 130–150 уд/мин с переходом в трепетание предсердий 150–170 уд/мин с эпизодами урежения ритма до 80 уд/мин за счет функциональной АВ-блокады. На фоне тахикардии при ЧСС 150–170 уд/мин зарегистрирована горизонтальная депрессия ST–T до 1,5 мм.

Пациентка была консультирована аритмологом в ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проводилась коррекция лечения, с учетом высокого риска развития тромбоэмболических осложнений назначен прием новых пероральных антикоагулянтов.

Обсуждение

В проведенном нами исследовании приняли участие более 18 тыс. жителей Урюпинского района. Широкий охват населения (около 30% от общей численности) позволяет оценивать полученные результаты с позиций эпидемиологии.

По данным автоматического анализа 24,2% зарегистрированных ЭКГ содержат различные варианты отклонения от нормы, в том числе 21,7% – ГЛЖ, 6,1% – ИМ, 7,4% – ФП/трепетание предсердий. В отношении экстрасистолии и ФП врачебные и автоматические диагнозы совпадали в большинстве случаев. В то же время количество автоматических заключений о наличии ГЛЖ и ИМ оказалось существенно больше по сравнению с числом врачебных заключений.

Анализируя это расхождение в диагнозах, следует заметить, что результаты ЭКГ, безусловно, должны рассматриваться с учетом клинической картины заболевания и данных других методов исследования. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями при неоднозначных результатах ЭКГ в качестве верифицирующей методики применяется эхокардиография. Но, в отличие от ЭКГ, методика ультразвукового обследования сердца из-за кадрового дефицита специалистов, дорогостоящего оборудования, низкого процента оснащенности ЛПУ ультразвуковыми установками менее доступна для широких масс населения, особенно для жителей сельских территорий.

На помощь приходят ВКГ и ДЭКАРТО, обладающие преимуществом по сравнению с ЭКГ-12 в выявлении ГЛЖ и очагово-рубцового поражения миокарда, а также в диагностике некоторых других синдромов. По нашим данным и результатам других авторов, векторный анализ позволяет с чувствительностью 98,5% и специфичностью 95,2% выявлять и уточнять глубину и обширность повреждения миокарда при оценке очагово-рубцового поражения; чувствительность и специфичность ВКГ в диагностике ГЛЖ достигают 80 и 96% соответственно (в то время как чувствительность Корнельских произведений и показателя не превышает 56%) [9–13].

В наших ранее опубликованных работах на этапе формирования описываемой базы (количество зарегистрированных

Таблица 3. Диагностированные нарушения ритма сердца и признаки изменения миокарда на ЭКГ методом Холтера, n

	Желудочковая экстрасистолия	Предсердная экстрасистолия	АВ-блокада	Синдром ранней реполяризации желудочков	Депрессия сегмента ST–T
Женщины (n=16)	10	11	1	0	2
Мужчины (n=4)	1	0	0	1	1

ЭКГ составляло 5911) проводилась проверка правильности автоматизированных заключений на случайных выборках путем их сопоставления с данными ВКГ [14, 15]. Было показано, что применение синтезированной ВКГ и ДЭКАРТО позволяет достигнуть почти двукратного увеличения чувствительности в отношении ГЛЖ и специфичности в диагностике очагово-рубцового поражения миокарда.

Таким образом, истинная распространенность ГЛЖ в обследованной популяции, по-видимому, не только не ниже выявленной, но и превышает показатели, полученные при автоматическом анализе ЭКГ, и приближается к 40%, это может свидетельствовать о еще большей распространенности артериальной гипертонии и пороков сердца среди сельского населения. Важно отметить, что выявление ЭКГ-признаков ГЛЖ независимо от результатов эхокардиографии входит в число предикторов неблагоприятного прогноза.

Что касается диагностики ишемических и очагово-рубцовых поражений миокарда, программа автоматического анализа в полной мере отвечает задачам скрининга, так как за счет высокой чувствительности позволила определить контингент, требующий повышенного внимания со стороны медицинского персонала и возможного дообследования. В действительности показатели ЭКГ в ряде случаев не позволяют с уверенностью исключить или подтвердить ИБС. Так, отрицательный зубец *T* может свидетельствовать о нарушении метаболических процессов в миокарде при ИБС, но аналогичные изменения возможны и на фоне хронической инфекции, при гормональных, нейrogenных дисфункциях [16, 17]. Кроме того, ЭКГ, зарегистрированная сразу после болевого приступа, может оказаться в норме приблизительно у 20% больных с доказанным впоследствии ИМ, поэтому необходимо контролировать динамику ЭКГ и своевременно направлять пациентов на инвазивное лечение [18].

В настоящее время отношение к ЭКГ как к методу скрининга ССЗ неоднозначно. В частности, Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям не рекомендует рутинное проведение ЭКГ у асимптомных лиц в связи с низкой экономической эффективностью и высокой вероятностью гипердиагностики и неадекватного лечения [19]. В отечественной литературе данный метод рассматривается в качестве дешевого и доступного способа диагностики ССЗ, применение которого целесообразно при диспансеризации населения [20]. В соответствии с нашими данными, ЭКГ способствует выявлению значительного числа пациентов с бессимптомно протекающими органическими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, способными приводить к серьезным осложнениям, включая ВСС. Так, в ходе обследования населения Урюпинского района при изучении случайных выборок оказалось, что в 10 из 47 случаев очагово-рубцового поражения миокарда, 32 из 62 случаев ГЛЖ, подтвержденных при ВКГ, диагноз был установлен впервые; у 5% от общего числа пациентов с ФП мерцательная аритмия также ранее не выявлялась; больные не обращались за медицинской помощью и не получали лечение [14, 15, 21]. За период исследования у 11 пациентов были обнаружены показания к чрескожному коронарному вмешательству, которое было выполнено за счет средств федерального бюджета. В настоящее время данные лица находятся под диспансерным наблюдением кардиологов и участковых врачей-терапевтов, врачей общей практики; таким образом, в описанной группе пациентов было достигнуто повышение продолжительности и улучшение качества жизни.

Использование синтезированной ВКГ значительно расширяет возможности ЭКГ-12 не только в диагностике структурных заболеваний сердца, но может применяться для оценки прогноза. Векторкардиографический увеличенный угол *QRS-T* (пространственный угол между векто-

рами *QRS* и *T*) – независимый предиктор ВСС, желудочковых аритмий, неблагоприятный признак у пациентов с разными формами патологии (хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, легочная гипертензия, метаболический синдром), который возможно использовать для стратификации риска [22]. Ранее ввиду сложности вычисления этот показатель широко не применялся в практике, однако в настоящее время внедрен в программный продукт дистанционных систем.

Суточное мониторирование ЭКГ показано пациентам при подозрении на нарушение ритма сердца, больным с ИБС, особенно при невозможности выполнения нагрузочных проб из-за наличия сопутствующих заболеваний (например, заболевания опорно-двигательного аппарата). По литературным данным специфичность мониторирования ЭКГ в диагностике ИБС составляет 61–85%, при чувствительности – 44–81% [23]. Применение длительного (в течение нескольких суток) амбулаторного мониторирования ЭКГ с дистанционной передачей данных исследования открывает новые возможности метода.

Внедрение способов дистанционного обследования в практику удаленных ЛПУ (ФАП, участковая больница), где прием населения проводится фельдшером, врачом общей практики/терапевтом, позволяет осуществлять взаимодействие с узкими специалистами районных ЛПУ и консультативную и экспертную поддержку со стороны федеральных центров. Моментальная автоматическая интерпретация ЭКГ способствует выявлению различной сердечной патологии и своевременному оказанию медицинской помощи.

Применение в практической работе дистанционной ЭКГ, дифференциальной волюмокардиографии и дистанционного мониторирования ЭКГ по Холтеру имеет бесспорную экономическую составляющую: при организации дистанционного обследования населения и электронной передаче ЭКГ из удаленных рабочих мест на стационарную базу снижаются затраты на проведение диспансеризации и профилактических осмотров.

Заключение

ЭКГ является важным инструментом обнаружения ранее не диагностированных ССЗ и факторов риска ССО. ВКГ значительно повышает диагностическую ценность стандартной ЭКГ-12. Применение методов дистанционной передачи данных электрокардиографических исследований позволяет существенно повысить эффективность обследования населения и может способствовать снижению сердечно-сосудистой смертности.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве: анализ проведен в рамках научно-исследовательской работы, средства на проведение которых ежегодно выделяются Минздравом России.

Литература/References

1. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России – 2017. Статистич. сб. М., 2017; с. 21. / Federalnaya sluzhba gosudarstvennoj statistiki (Rosstat). Zdravoohranenie v Rossii – 2017. Statistich. sb. M., 2017; s. 21. [in Russian]
2. Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика показателей и группировка субъектов Российской Федерации в зависимости от общей и сердечно-сосудистой смертности за период 2000–2011 гг. Профилактич. медицина. 2014; 17 (2): 3–11. / Bojcov S.A., Samorodskaya I.V. Dinamika pokazatelej i gruppировка subektov Rossijskoj Federacii v zavisimosti ot obshhej i serdechno-sosudistoj smertnosti za period 2000–2011 gg. Profilaktich. medicina. 2014; 17 (2): 3–11. [in Russian]
3. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах

- России». Рос. кардиологич. журн. 2012; 5 (97): 6–11. / Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. i dr. Analiz smertnosti ot serdechno-sosudistyh zabolevanij v 12 regionah Rossijskoj Federacii, uchastvuyushih v issledovanii «Epidemiologiya serdechno-sosudistyh zabolevanij v razlichnyh regionah Rossii». Ros. kardiologich. zhurn. 2012; 5 (97): 6–11. [in Russian]
4. Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Синтезированная векторкардиограмма: прошлое и будущее. Кардиологич. вестн. (архив 2006–2013 гг.). 2013; 2. / Blinova E.V., Sahnova T.A. Sintezirovannaya vektorkardiogramma: proshloe i budushee. Kardiologich. vestn. (arhiv 2006–2013 gg.). 2013; 2. [in Russian]
 5. Трунов В.Г., Айду Э.А., Блинова, Е.В., Сахнова Т.А. Синтез сигналов скорректированных ортогональных отведений Макфи-Парунгао по данным электрокардиограммы в 12 отведений. Мед. алфавит. 2017; 1 (14): 16–21. / Trunov V.G., Ajdu E.A., Blinova E.V., Sahnova T.A. Sintez signalov korigirovannyh ortogonalnyh otvedenij Makfi-Parungao po dannym elektrokardiogrammy v 12 otvedeniyah. Med. alfavit. 2017; 1 (14): 16–21. [in Russian]
 6. Сула А.С., Рябыкина Г.В., Гришин В.Г. ЭКГ-анализатор КардиоВизор-06с: новые возможности выявления ишемии миокарда при скрининговых обследованиях и перспективы использования в функциональной диагностике. Функциональная диагностика. 2003; 2: 2–13. / Sula A.S., Ryabiykina G.V., Grishin V.G. EKG-analizator KarديوVizor-06s: novye vozmozhnosti vyyavleniya ishemii miokarda pri skringingovyh obsledovaniyah i perspektivy ispolzovaniya v funkcionalnoj diagnostike. Funkcionalnaya diagnostika. 2003; 2: 2–13. [in Russian]
 7. Рябыкина Г.В., Соболев А.В., Сахнова Т.А. Применение систем дистанционной регистрации и централизованного анализа ЭКГ в условиях крупного стационара и медицинских учреждениях сельской местности. Методическое пособие для врачей. М., 2013. Поликлиника. 2014; 3 (2): 8–11. Поликлиника. 2014; 4 (3): 31–4. / Ryabiykina G.V., Sobolev A.V., Sahnova T.A. Primenenie sistem distancionnoj registracii i centralizovannogo analiza EKG v usloviyah krupnogo stacionara i medicinskih uchrezhdeniyah selskoj mestnosti. Metodicheskoe posobie dlya vrachej. M., 2013. Poliklinika. 2014; 3 (2): 8–11. Poliklinika. 2014; 4 (3): 31–4. [in Russian]
 8. Рябыкина Г.В., Соболев А.В., Сахнова Т.А. и др. Дистанционная передача ЭКГ и системы централизованного анализа и архивирования ЭКГ. Опыт использования системы в ФГБУ «РКНПК» МЗСР России. Методическое пособие для врачей. Под ред. Е.И.Чазова. М.: РКНПК Минздравоохранения России, 2012. / Ryabiykina G.V., Sobolev A.V., Sahnova T.A. i dr. Distancionnaya peredacha EKG i sistemy centralizovannogo analiza i arhivirovaniya EKG. Opyt ispolzovaniya sistemy v FGBU «RKNPK» MZSR Rossii. Metodicheskoe posobie dlya vrachej. Pod red. E.I.Chazova. M.: RKNPK Minzdravsochrazvitiya Rossii, 2012. [in Russian]
 9. Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Саидова М.А. и др. Информативность показателей ортогональной электрокардиограммы в диагностике гипертрофии левого желудочка. Терапевтический архив. 2007; 4: 15–8. / Blinova E.V., Sahnova T.A., Saidova M.A. i dr. Informativnost pokazatelej ortogonalnoj elektrokardiogrammy v diagnostike gipertrofii levogo zheludochka. Therapeutic Archive. 2007; 4: 15–8. [in Russian]
 10. Белая И.Е., Коломиец В.И., Вислоух Г.Е. Векторная электрокардиография в диагностике очаговых изменений в миокарде. Рос. кардиологич. журн. 2016; с. 41–6. / Belaya I.E., Kolomic V.I., Vislouh G.E. Vektornaya elektrokardiografiya v diagnostike ochagovyh izmenenij v miokarde. Ros. kardiologich. zhurn. 2016; s. 41–6. [in Russian]
 11. Рябыкина Г.В., Сахнова Т.А., Блинова Е.В. Электровекторкардиографическая диагностика гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией. Пособие для практикующих врачей. М., 2010; с. 5–34. / Ryabiykina G.V., Sahnova T.A., Blinova E.V. Elektrovektorkardiograficheskaya diagnostika gipertrofii levogo zheludochka u bolnyh arterialnoj gipertoniej. Posobie dlya praktikuyushih vrachej. M., 2010; s. 5–34. [in Russian]
 12. Bonomini MP, Ingallina FJ, Barone V et al. Comparison of electrocardiographic and vectorcardiographic planes on a set of left ventricular hypertrophy patients. In VI Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2014, Paraná, Argentina 29, 30, 31 October 2014; p. 564–7. Springer, Cham, 2015.
 13. Gregg RE, Zhou SH, Babaeizadeh S. Can vectorcardiogram criteria unmask inferior Q-waves in Mason-Likar 12-lead ECG? J Electrocardiol 2018; 51 (1): e2–e3.
 14. Вишнякова Н.А., Рябыкина Г.В., Сахнова Т.А. и др. Применение новейших электрокардиографических методов в диагностике гипертрофии миокарда левого желудочка на базе Урюпинской центральной районной больницы. Системные гипертензии. 2016; 13 (3): 25–31. / Vishnyakova N.A., Ryabiykina G.V., Sahnova T.A. et al. Application of advanced electrovectorcardiographic methods in the diagnosis of left ventricular hypertrophy on the basis of Uryupinsk central district hospital. Systemic Hypertension. 2016; 13 (3): 25–31. [in Russian]
 15. Вишнякова Н.А., Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Рябыкина Г.В. Опыт дистанционного применения электрокардиографических методов в диагностике очагово-рубцовых поражений миокарда на базе районной ЦРБ. Терапевт. 2015; 7: 49–61. / Vishnyakova N.A., Sahnova T.A., Blinova E.V., Ryabiykina G.V. Opyt distancionnogo primeneniya elektrokardiograficheskikh metodov v diagnostike ochagovo-rubcovykh porazhenij miokarda na baze rajonnoj CRB. Terapevt. 2015; 7: 49–61. [in Russian]
 16. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца 2016 г. / Klinicheskie rekomendacii Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii po diagnostike i lecheniyu stabilnoj ishemicheskoy bolezni serdca 2016 g. [in Russian]
 17. Said SA, Bloo R, de Nooijer R, Slootweg A. Cardiac and non-cardiac causes of T-wave inversion in the precordial leads in adult subjects: A Dutch case series and review of the literature. World J Cardiol 2015; 7 (2): 86–100. DOI: 10.4330/wjc.v7.i2.86
 18. Созыкин А.В., Рябыкина Г.В., Смирнова Я.С., Самко А.Н. Динамика электрокардиографии у больных с острым коронарным синдромом после первичной ангиопластики в зависимости от времени ее проведения. Кардиологич. вестн. 2008; 15 (1): 28–35. / Sozykin A.V., Ryabiykina G.V., Smirnova Ya.S., Samko A.N. Dinamika elektrokardiografii u bolnyh s ostrym koronarnym sindromom posle pervichnoj angioplastiki v zavisimosti ot vremeni ee provedeniya. Kardiologich. vestn. 2008; 15 (1): 28–35. [in Russian]
 19. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for Cardiovascular Disease Risk with ECG. JAMA 2018; 319 (22): 2315–28.
 20. Tereshchenko LG. Electrocardiogram as a screening tool in the general population: a strategic review. J Electrocardiol 2013; 46 (6): 553–6. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2013.07.005
 21. Вишнякова Н.А., Ирхина Е.А., Волков В.Е., Рябыкина Г.В. Распространенность фибрилляции предсердий в сельской местности по данным банка централизованного анализа дистанционно переданных ЭКГ. М.: Национальная функциональная диагностика. Мед. алфавит. 2018; 14 (351): 13–20. / Vishnyakova N.A., Irhina E.A., Volkov V.E., Ryabiykina G.V. Rasprostranennost fibrillyacii predserdij v selskoj mestnosti po dannym banka centralizovannogo analiza distancionno peredannyh EKG. M.: Nacionalnaya funkcionalnaya diagnostika. Med. alfavit. 2018; 14 (351): 13–20. [in Russian]
 22. Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Юрасова Е.С. Пространственный угол QRS-T и желудочковый градиент: диагностическое и прогностическое значение. Кардиологич. вестн. 2017 (2): 70–5. / Sahnova T.A., Blinova E.V., Yurasova E.S. Prostranstvennyy ugol QRS-T i zheludochkovyj gradient: diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie. Kardiologich. vestn. 2017 (2): 70–5. [in Russian]
 23. Карпов Ю.А., Соболева Г.Н., Сорокин Е.В. Хроническая ишемическая болезнь сердца. В кн.: Руководство по кардиологии. В 4 т. Под. ред. Е.И.Чазова. М., 2014; с. 59–119. / Karpov Yu.A., Soboleva G.N., Sorokin E.V. Hronicheskaya ishemicheskaya bolezni serdca. V kn.: Rukovodstvo po kardiologii. V 4 t. Pod. red. E.I.Chazova. M., 2014; s. 59–119. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рябыкина Галина Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ЭКГ ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ecg.newtekh@gmail.com

Вишнякова Нелли Анатольевна – канд. мед. наук, врач ОВП, терапевт, зав. поликлиническим отд-нием №4 ГБУЗ МО «Мытищинская ГКБ». E-mail: Nelli.vishnyakova.76@mail.ru

Созыкин Алексей Викторович – д-р мед. наук, зав. отд. рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУЗ ЦКБ РАН

Козловская Ирина Леонидовна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. ЭКГ ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ilkozlovskaya@yandex.ru

Чайковская Ольга Ярославовна – ординатор лаб. ЭКГ ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: olushca94@gmail.com

Мостовник Мария Владимировна – ординатор лаб. ЭКГ ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: m.mostovnek@mail.ru

Кожемякина Елена Шамильевна – инженер-программист информационно-технического отдела ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Фармакогенетика статинов: роль полиморфизмов метаболизирующих ферментов и транспортеров

М.В.Леонова^{✉1}, О.В.Гайсенко², А.С.Леонов²

¹Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов России»;

²ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ. 119285, Россия, Москва, Мичуринский пр-т, д. 6

✉anti23@mail.ru

Представлен научный обзор современных данных о роли фармакогенетики в фармакокинетике и фармакодинамике статинов, липидснижающей эффективности и токсичности. Показано влияние генетического полиморфизма метаболизирующих ферментов CYP3A4/5, CYP2C9 на фармакокинетику статинов и эффективность. Показано влияние транспортеров (семейства OATP и ABC) на липидснижающее действие и токсичность, в частности доказанную ассоциацию полиморфизма SLCO1B1 с фармакокинетикой статинов, а также риск развития статининдуцированной миопатии симvastатином, аторvastатином, что нашло отражение в рекомендациях Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США. Транспортеры P-гликопротеин и ABCG2 также влияют на клиническую эффективность статинов. Встречаемость генетического полиморфизма в российской популяции достаточно высока, особенно по транспортерам OATP и ABC (P-гликопротеина), что может объяснять применение препаратов в меньших дозировках, чем рекомендовано для клинической практики. Поэтому для оптимизации фармакотерапии статинами следует индивидуализировать подходы выбора препаратов и доз с учетом фармакогенетических аспектов.

Ключевые слова: статины, фармакогенетика, генетический полиморфизм, цитохром 450, SLCO1B1, P-гликопротеин (ABCB1), ABCG2.

Для цитирования: Леонова М.В., Гайсенко О.В., Леонов А.С. Фармакогенетика статинов: роль полиморфизмов метаболизирующих ферментов и транспортеров. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 20–28. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.20-28

Review

Statins pharmacogenetics: metabolizing enzymes and transporters polymorphisms role

M.V.Leonova^{✉1}, O.V.Gaysenok², A.S.Leonov²

¹Interregional Public Organization «Russian Association of Clinical Pharmacologists»

²Joint Hospital with Polyclinic of the Administrative Department of the President of the Russian Federation. 119285, Russian Federation, Michurinskiy pr-t, d. 6

✉anti23@mail.ru

Abstract

The article presents a review of present data on pharmacogenetics role in statins pharmacokinetics and pharmacodynamics, their lipid-lowering activity and toxicity. The influence of genetic polymorphism of metabolizing ferments CYP3A4/5 and CYP2C9 on statins pharmacokinetics and effectiveness is shown. The influence of transporters (OATP and ABC families) on lipid-lowering activity and toxicity, particularly on confirmed association of SLCO1B1 polymorphism on statins pharmacokinetics as well as on risk of statin induced myopathy development after simvastatin or atorvastatin use that was reported in Food and Drug Administration guidelines is demonstrated. P-glycoprotein and ABCG2 transporters also influence statins clinical effectiveness. The incidence of genetic polymorphism in Russian population is quite high, especially in OATP and ABC transporters, that can explain the use of medications in lower dosage than it is recommended for clinical practice. That is why the approaches for medication choices and dosage should be individualized for statin therapy optimization taking into account pharmacogenetic aspects.

Key words: statins, pharmacogenetics, genetic polymorphism, cytochrome 450, SLCO1B1, P-glycoprotein (ABCB1), ABCG2.

For citation: Leonova M.V., Gaysenok O.V., Leonov A.S. Statins pharmacogenetics: metabolizing enzymes and transporters polymorphisms role. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 20–28. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.20-28

Статины представляют собой фармакологический класс лекарств, которые блокируют синтез холестерина путем ингибирования фермента редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А. Клиническое применение статинов достигло широкой распространенности, и они стали самым назначаемым классом лекарств во всем мире с момента их появления на рынке в 1986 г. [1]. В настоящее время статины остаются препаратами первого выбора в лечении атерогенной дислипидемии для достижения целевого уровня снижения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), хотя липидснижающий эффект препаратов значительно варьирует (табл. 1) [2]. Кроме выраженного липидснижающего эффекта статины обладают многочисленными плейотропными свойствами, включая: опосредованное оксидом азота улучшение эндотелиальной дисфункции и повышение регуляции экспрессии эндотелина-1; антиоксидантные эффекты; противовоспалительные свойства; ингибирование пролиферации клеток; стабилизацию атеросклеротических бляшек; антикоагулянтные эффекты [1]. Статины имеют доказанную эффективность в первичной и вторичной профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и смертности у пациентов с разным кардиоваскулярным риском, что подтверждено различными метаанализами [3–5].

Несмотря на доказанную эффективность снижения липидов, снижение риска сердечно-сосудистых событий и защиту от сердечно-сосудистых заболеваний, существует значительная межиндивидуальная вариабельность статинов с точки зрения эффективности и токсичности [6]. Вариабельность эффектов статинов была показана в разных группах пациентов, что проявляется гетерогенностью в снижении уровня общего холестерина (ОХС) и фракций липидов для конкретных препаратов и их дозировок. Кроме того, давно был описан ряд фенотипов ответной реакции на прием статинов – респондеры, нонреспондеры, а также лица с эффектом «ускользания» (первоначальный ответ уменьшается с течением времени) [7]. Выяснение причин изменчивости ответа на действие статинов представляется важным для клинической практики в вопросе достижения наилучших результатов снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Несомненно, что влияющими факторами могут быть социальные и экологические воздействия, но существенный прогресс был достигнут в исследованиях вклада генетических полиморфизмов в вариабельности эффектов статинов. В последние годы произошли значительные сдвиги в фармакогенетических исследованиях статинов и были установлены новые гены-кандидаты со стороны метаболизирующих ферментов

Таблица 1. Сравнение липидснижающего эффекта препаратов класса статинов

Поколения статинов	Препараты	Снижение ОХС, %	Снижение ЛПНП, %	Изменение ЛПВП, %	Снижение триглицеридов, %
I	Ловастатин, правастатин, флувастатин	-16–34	-21–42	+2–12	-6–27
II	Симвастатин, аторвастатин	-19–45	-26–60	+5–16	-12–53
III	Розувастатин	-33–46	-45–63	+8–14	-10–35

Таблица 2. Сравнение путей метаболизма разных статинов

Препараты	Липофильность/гидрофильность	Изоформы P450, участвующие в метаболизме
Ловастатин	Липофильный	CYP3A4/5
Правастатин	Гидрофильный	не CYP (гидроксилазы)
Флувастатин	Липофильный	CYP2C9
Церивастатин	Липофильный	CYP3A4/5, CYP2C8
Симвастатин	Липофильный	CYP3A4/5
Аторвастатин	Липофильный	CYP3A4/5
Розувастатин	Гидрофильный	CYP2C9, CYP2C19
Питавастатин	Гидрофильный	CYP2C9, не CYP (гидроксилазы)

тов и различных транспортеров, участвующих в транспорте липидов и самих препаратов.

Фармакогенетика статинов на уровне метаболизма цитохрома P450

Большинство статинов метаболизируется в печени с участием системы цитохрома P450 (CYP), что является основным способом их экскреции (табл. 2) [8]. Поэтому фармакогенетические исследования роли полиморфизмов разных изоформ CYP проводились с 1997 г. [6]. Основными генами-кандидатами являются CYP3A4/5, а также CYP2C9 и CYP2C19 [9]. Ранние исследования были посвящены изучению роли CYP2D6 в ответах симвастатина, продемонстрировали противоречивые результаты и имеют ограниченную ценность, поскольку CYP2D6 не является основным путем метаболизма статинов [10].

Известно более 30 вариантных аллелей CYP3A4, частота встречаемости в популяции вариантных аллелей менее 5% и в основном в виде гетерозиготных носителей [11]. Наиболее распространенным вариантным аллелем является CYP3A4*1B, с высокой частотой среди афроамериканцев (до 45%) [11].

В исследовании у 340 пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС), получавших аторвастатин в дозе 10 мг, было продемонстрировано, что носители вариантного T-аллеля гена CYP3A4 имели более выраженный липидснижающий эффект в сравнении с носителями дикого G-аллеля, что было опосредовано сниженной активностью изофермента и медленным метаболизмом препарата [12]. Вместе с тем не было установлено ассоциации между генетическим полиморфизмом CYP3A4 и фармакокинетикой/фармакодинамикой статинов.

Для другой близкой изоформы CYP3A5 полиморфизм экспрессируется более часто: примерно в 10–20% случаев у европейцев, 33% – у японцев и 55% – у афроамериканцев. Генотип CYP3A5*1 характеризует нормальную функциональную активность фермента (экспрессоры), тогда как вариантный аллель CYP3A5*3 (неэкспрессоры) сопровождается значимым снижением активности фермента, а носители гомозиготного генотипа CYP3A5*3/*3 имеют крайне низкую функциональную активность микросомы. Именно вариантный аллель CYP3A5*3 имеет наибольшую частоту встречаемости в популяции: частота колеблется от около 50% у афроамериканцев до 90% у европейцев [11].

Вероятно, в связи с высокой частотой экспрессии вариантных аллелей CYP3A5 показано большее значение для

фармакокинетики/фармакодинамики статинов. Генетический полиморфизм изоформы CYP3A5 изменяет активность метаболизма ловастатина, симвастатина и аторвастатина, что может влиять на их эффективность. У 69 европейских пациентов носители функционально активного гена CYP3A5*1 (экспрессоры) аллели имели меньшую выраженность липидснижающего действия статинов, чем носители вариантного гена CYP3A5*3 (неэкспрессоры): среднее снижение ОХС в сыворотке от исходного уровня было значительно меньше у экспрессоров – 17 против 31 ($p=0,026$) [13].

В другом исследовании у 350 пациентов греческой популяции с ГХС, получавших симвастатин и аторвастатин, изучали роль полиморфизма CYP3A5 [14]. Частота встречаемости гетерозиготных и гомозиготных носителей CYP3A5*3 (неэкспрессоры) составила 13,5 и 86,5% соответственно; у этих пациентов наблюдался более выраженный липидснижающий эффект. Хотя исследования о роли полиморфизма CYP3A5 в метаболизме и эффективности аторвастатина противоречивы [15].

В крупном рандомизированном сравнительном исследовании Genetic Effects On STATins (GEOSTAT-1), которое оценивало роль полиморфизмов генов CYP450 (CYP2C9*2,*3, CYP2C19*2 и CYP3A5*1) у 601 пациента после инфаркта миокарда, было показано, что целевой уровень ЛПНП наблюдался достоверно чаще у пациентов с вариантными генотипами CYP3A5 в группе розувастатина против симвастатина (54% против 37%, $p=0,017$) [16].

В небольшом исследовании 24 добровольцев изучали роль генетического полиморфизма изоформы CYP2C9 на фармакокинетику флувастатина [17]. Было установлено, что плазменная экспозиция флувастатина (максимальная концентрация, фармакокинетический показатель площади под кривой «концентрация–время» – AUC) возрастает в присутствии носителей медленного аллеля CYP2C9*3 ($p<0,0001$): в 1,5 раза для генотипа CYP2C9*1/*3 и более чем в 3 раза для генотипа *3/*3 [17].

Изучение роли полиморфизма CYP2C9 в эффективности липидснижающего действия розувастатина проведено в генетическом исследовании у 218 китайских пациентов с гиперлипидемией [18]. Результаты показали, что у носителей медленного аллеля CYP2C9*3 отмечается более выраженное снижение ОХС и ЛПНП ($p<0,05$).

Таким образом, нарушение степени метаболизма статинов микросомальными ферментами CYP450, в первую очередь генетический полиморфизм CYP3A5, могут играть

Рис. 1. Схематичное представление локализации и функции транспортеров: а – в печени, б – в кишечнике.

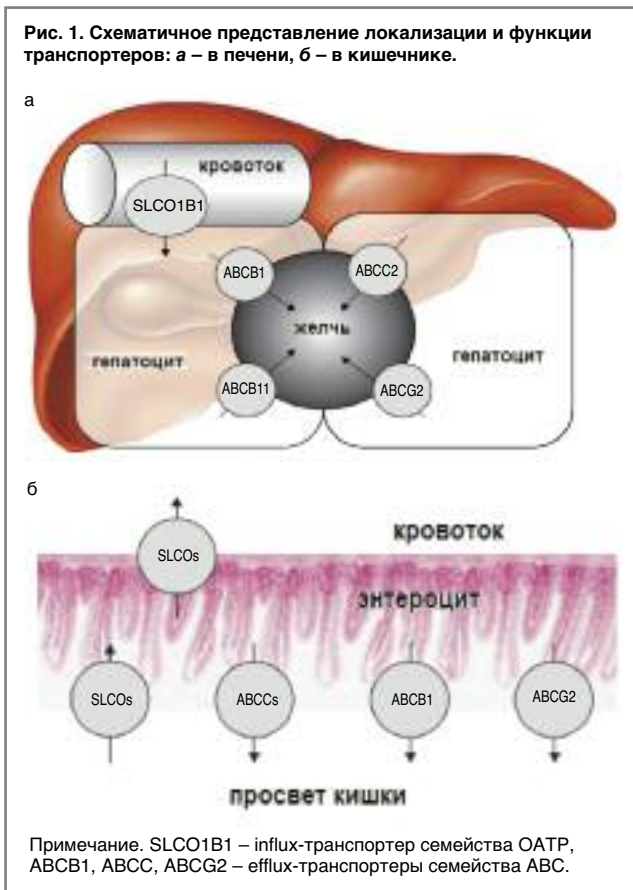
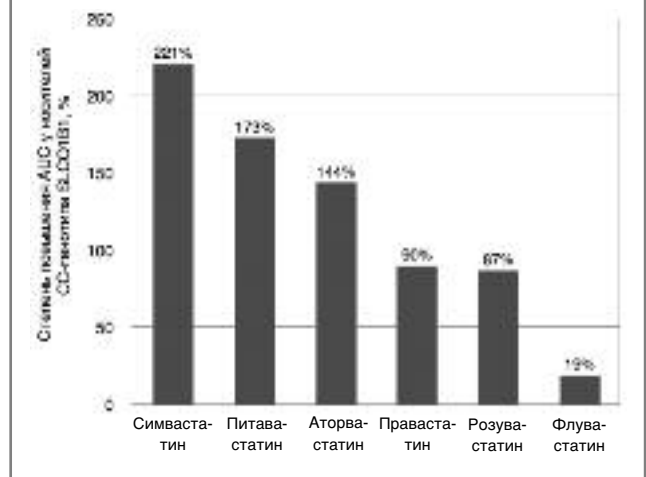


Рис. 2. Влияние генетического полиморфизма гена транспортера SLCO1B1 на плазменную экспозицию разных статинов [19–23].



роль в повышении плазменной экспозиции препаратов и усилении выраженности липидснижающего эффекта.

Фармакогенетика статинов на уровне транспортера OATP

Известно, что транспортные белки частично опосредуют не только пероральную абсорбцию и билиарную экскрецию статинов, но и их поглощение в месте действия, т.е. гепатоцитами. Органические анион-транспортеры (OAT) осуществляют активный захват и перенос статинов внутрь гепатоцитов, их называют influx-транспортерами (рис. 1). Полиморфизм в генах транспортеров семейства OAT может влиять на фармакодинамические эффекты статинов. Проводился поиск генов-кандидатов среди ряда транспортеров OAT: были изучены полиморфизмы генов SLCO1B1 (для OATP-1), SLCO2B1 (для OATP-2), SLC22A8 (для OATP-3) [6].

Наибольшее количество исследований фармакогенетики статинов связано с транспортером OATP1B1, активность которого обеспечивается геном SLCO1B1. Частота встречаемости низкоактивных генотипов SLCO1B1 (SLCO1B1*5, *15) для транспортера составляет приблизительно от 15 до 20% у европейцев, от 10 до 15% у азиатов и 2% у африканцев [19].

Полиморфизм гена транспортера SLCO1B1 оказывает клинически значимое влияние на фармакокинетику многих статинов. Так, в серии исследований было показано, что у носителей вариантного С-аллеля (SLCO1B1*5, *15) значительно снижается транспорт препаратов в гепатоциты, тем самым увеличивается плазменная экспозиция (максимальная концентрация, AUC): AUC при СС-генотипе увеличивается вдвое и в 1,5 раза при СТ-генотипе против носителей дикого аллеля (ТТ-генотип). Так, уровень AUC у носителей СС-генотипа был повышен на 221% для симвастатина, 173% – питавастатина, 144% – аторвастатина, 90% – правастатина, 87% – розувастатина, 19% – флувастатина (рис. 2) [20–23]. Выявленные различия между пре-

паратами опосредованы физико-химическими и фармакокинетическими особенностями. Известно, что все статины являются субстратами для OATP1B1, который обеспечивает транспорт препаратов в гепатоциты; но для симвастатина OATP1B1 является единственным транспортером, а флувастатин и розувастатин являются также субстратами OATP1B3 и OATP2B1, правастатин и аторвастатин являются субстратами OATP2B1, а питавастатин – субстратом OATP1B3 (табл. 3) [19].

Такие существенные изменения функциональной активности транспортера SLCO1B1 на фоне генетического полиморфизма сопровождаются и фармакодинамическими особенностями статинов.

В первом ретроспективном исследовании у 66 японских пациентов с дислипидемией, получавших правастатин, аторвастатин или симвастатин, изучали связь генетического полиморфизма гена транспортера SLCO1B1 в развитии липидснижающего эффекта [24]. Было выявлено, что носители вариантного С-аллеля даже при гетерозиготном генотипе Т/С имели меньшее снижение ОХС по сравнению с гомозиготами дикого типа Т/Т (-16,5% против -22,3%, $p < 0,05$) и ЛПНП (-12,4% против -29%, $p = 0,09$). Несмотря на ограниченность данного ретроспективного анализа и небольшой размер выборки, в этом исследовании была подтверждена роль полиморфизма транспортера SLCO1B1 в липидснижающем действии статинов [24].

В российском пилотном фармакогенетическом исследовании, изучавшем фармакодинамику и фармакокинетику аторвастатина у 21 пациента с ГХС (российская популяция), также была установлена достоверная связь между полиморфизмом SLCO1B1 (СС-генотип), увеличением AUC (на 144%, $p < 0,05$) и уменьшением степени снижения ЛПНП [25].

Вместе с тем в других зарубежных наблюдательных исследованиях не было показано различий в выраженности липидснижающего эффекта статинов на фоне полиморфизма генома SLCO1B1 [26, 27].

Окончательная ясность была получена в результатах метаанализа 8 исследований в этой области ($n = 2538$), в котором участвовали 2012 пациентов с диким типом генома SLCO1B1 (ТТ-генотип) и 526 носителей вариантного С-аллеля (СТ и СС-генотипы). Пациенты получали разные статины: правастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастатин, питавастатин, розувастатин. Не было установлено значимых различий в выраженности липидснижающего эффекта статинов в зависимости от полиморфизма SLCO1B1 [28].

В другом более крупном метаанализе 13 исследований ($n = 7079$) в общей группе не было установлено ассоциации

Таблица 3. Роль анионных транспортеров OATP для статинов

Препараты	Транспортер OATP1B1	Другие транспортеры OATP
Правастатин	OATP1B1	OATP2B1
Флувастатин	–	OATP2B1, OATP1B3
Ловастатин	OATP1B1	–
Симвастатин	OATP1B1	–
Аторвастатин	OATP1B1	OATP2B1
Розувастатин	OATP1B1	OATP2B1, OATP1B3
Питавастатин	OATP1B1	OATP1B3

между полиморфизмом SLCO1B1 и липидснижающим эффектом статинов [29]. Однако степень снижения фракции ЛПНП у носителей дикого типа генома была большей против носителей вариантного С-аллеля и СС-генотипа, что свидетельствует о более слабом липидснижающем эффекте на фоне низкой функциональной активности транспортера SLCO1B1. Так, были получены значимые различия при анализе степени снижения фракции ЛПНП: для генотипов СТ и СС против ТТ-генотипа – 1,44 ($p=0,02$), а для носителей СС-генотипа против ТТ-генотипа различие возрастало до 3,68 ($p=0,03$). Кроме того, в данном метаанализе были установлены этнические различия в эффективности статинов. В подгруппе неазиатской части пациентов отмечались значимые различия в степени снижения ЛПНП: для носителей СТ и СС-генотипов против ТТ-генотипа – на 1,38 ($p=0,01$), а для носителей СС-генотипа против ТТ-генотипа различие возрастало до 3,33 ($p=0,01$), что не было выявлено для азиатской части пациентов.

Высокая значимость полиморфизма SLCO1B1 (*5, *15) в фармакокинетике и фармакодинамике статинов также проявляется как следствие в риске развития токсичности статинов. Статининдуцированная миопатия является класс-специфическим проявлением токсичности. Клиническая значимость миопатии варьирует около 5% по результатам ранних клинических исследований, однако по данным реальной клинической практики (регистры, наблюдательные когортные исследования) частота миопатии может достигать 7–29% (в среднем около 10%) [30, 31]. Поскольку миопатия, вызванная статинами, представляет собой концентрационно-зависимую неблагоприятную лекарственную реакцию, к факторам риска статиновой миопатии и рабдомиолиза относятся в первую очередь высокие дозы статинов, межлекарственные взаимодействия, а также генетический полиморфизм, в частности варианты низкой активности SLCO1B1 связаны с повышенным риском миопатии.

Впервые наличие ассоциации между полиморфизмом генома SLCO1B1 и развитием статининдуцированной миопатии было выявлено в исследовании SEARCH (2008 г.); в когорте 12 тыс. пациентов с ГХС были отобраны 85 пациентов с миопатией во время терапии симвастатином в высокой дозе (80 мг/сут) и 90 пациентов без побочного эффекта – группа контроля [32]. Было установлено, что более 60% случаев миопатии были связаны с носительством вариантного С-аллеля, причем большинство случаев отмечалось уже в течение 1 года приема симвастатина в высокой дозе. Так, частота развития миопатии у гомозиготных носителей СС-генотипа составила 18,2% за 5 лет, у гетерозиготных носителей СТ-генотипа – 2,87%, против редких случаев у носителей нормально функционирующего гена SLCO1B1 (ТТ-генотип) – 0,63%. Был рассчитан относительный риск (ОР) миопатии для симвастатина в высокой дозе для носителей СТ и СС-генотипа – 4,5 и 16 соответственно.

Позднее изучалось влияние полиморфизма SLCO1B1 с вариантным С-аллелем на развитие побочных реакций, вызванных симвастатином, аторвастатином и правастатином. Проводилось фармакогенетическое исследование

STRENGTH (Statin Response Examined by Genetic Haplotype Markers) у 509 пациентов с ГХС. В исследовании использовали разные дозы статинов: аторвастатин в дозе 10 мг, симвастатин 20 мг или правастатин 10 мг, а затем дозы повышали – 80, 80 и 40 мг соответственно; лечение продолжалось 16 нед [33]. Оценивали неблагоприятные эффекты: прекращение лечения от любого побочного эффекта, миалгии или повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) >3 от нормы. В ходе исследования у 99 (22%) пациентов встречались побочные эффекты (у 61 пациента на низкой дозе статинов), в том числе у 61 развились миалгии и у 9 – повышение КФК; частота носительства вариантного аллеля SLCO1B1 составила 37% у пациентов с побочными эффектами против 25% у пациентов без побочных эффектов ($p=0,03$). Причем наиболее выраженное и статистически значимое различие в частоте побочных эффектов у носителей и неносителей вариантного С-аллеля отмечалось для симвастатина – 34% против 15,7% соответственно (ОР 2,8; $p=0,03$), различие для аторвастатина имело место, но без статистической значимости (27% против 17%; ОР 1,6), для правастатина различия не было (ОР 1,0) [33].

В наблюдательном исследовании «случай–контроль» в популяции пациентов с дислипидемией было выявлено 76 случаев плохой переносимости статинов: 46 получали аторвастатин и 30 – розувастатин [34]. Множественный факторный анализ показал роль высоких доз статинов в развитии миопатии, а при анализе ассоциации с генетическим полиморфизмом SLCO1B1 были получены связь для аторвастатина (ОР 2,7, $p<0,001$) и ее отсутствие для розувастатина (ОР 0,65, $p=0,099$). Аналогичные результаты фармакогенетических исследований риска миопатии были получены в других исследованиях: для аторвастатина ОР 2,24 ($p=0,31$) [35], для розувастатина ОР 0,95 ($p=0,59$) [36].

Вероятно, что риск развития миопатии более характерен для липофильных препаратов, таких как симвастатин, за которым следует аторвастатин [37].

Кроме того, в небольшом исследовании «случай–контроль» была проанализирована связь полиморфизма SLCO1B1 с повышением уровня КФК >3 от нормы на фоне применения статинов и рассчитан ОР 8,86 ($p<0,01$) [38].

В последние годы опубликовано несколько метаанализов, подтверждающих высокую значимость влияния полиморфизма SLCO1B1 на риск развития статининдуцированной миопатии в разных популяциях.

В метаанализ, выполненный на китайской популяции пациентов, включалось 9 наблюдательных исследований «случай–контроль» (1360 пациентов с миопатией, 3082 – контроль). Было показано, что присутствие вариантного аллеля С против Т-аллеля генома SLCO1B1 повышает ОР развития миопатии в 2,1 раза ($p<0,001$), а для случаев тяжелой формы миопатии (повышение КФК >3 от нормы или рабдомиолиз) – ОР 3,83 ($p=0,008$) [39]. В анализе присутствовали пациенты, получавшие симвастатин и аторвастатин, и раздельный анализ рисков показал значимое повышение риска развития миопатии для аллеля С против Т-аллеля в группе симвастатина (ОР 3, $p=0,005$), но не для группы аторвастатина (ОР 1,33, $p=0,52$).

Генотип SLCO1B1	Риск миопатии	Рекомендации
ТТ (нормальная активность)	Риск низкий	При необходимости могут использоваться дозы 80 мг, начиная с низкой дозы с последующим титрованием доз
СТ (промежуточная активность)	Промежуточный риск	Использовать низкие дозы (20 мг); при субоптимальной эффективности назначить альтернативный статин
СС (низкая активность)	Риск высокий	Использовать низкие дозы (20 мг), при субоптимальной эффективности назначить альтернативный статин; показан мониторинг КФК

В метаанализе, включавшем 13 когортных и «случай–контроль» исследований с применением статинов ($n=11\ 246$), у 2355 пациентов были выявлены статининдуцированные побочные эффекты [40]. Установлена достоверная ассоциация между полиморфизмом вариантного С-аллеля SLCO1B1 и риском развития побочных эффектов статинов – ОР 1,99 ($p=0,007$), а для гомозиготного СС-генотипа ОР 2,21 ($p=0,001$). Раздельный анализ по препаратам показал достоверную значимость полиморфизма SLCO1B1 в развитии побочных эффектов симвастатина (ОР 3,00, $p=0,005$), но она не была установлена для других препаратов: аторвастатина (ОР 1,35), розувастатина (ОР 1,13), правастатина (ОР 1,03).

На основе полученных доказательных данных Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) в 2011 г. опубликовало объявление о безопасности, рекомендуемое ограничить использование симвастатина в высокой дозе (80 мг) из-за повышенного риска повреждения мышц, который, по-видимому, является результатом взаимодействия с другими лекарственными средствами и часто ассоциируется с генетической предрасположенностью к миопатии, связанной с симвастатином [41]. Были обозначены группы риска развития статининдуцированной миопатии на основе генетического полиморфизма SLCO1B1 (SLCO1B1*5): ТТ-генотип – нормальный риск миопатии, СТ-генотип – промежуточный риск миопатии, СС-генотип – высокий риск миопатии.

Руководство Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium для SLCO1B1 и симвастатининдуцированной миопатии (2012 г.) является единственным ориентиром, относящимся к тактике применения статинов при полиморфизме SLCO1B1 [42]. В нем рекомендуется:

- 1) чтобы врачи были предупреждены о рекомендации FDA по применению симвастатина в высокой дозе при носительстве генотипа SLCO1B1*5;
- 2) если симвастатин не противопоказан, необходимо рассмотреть возможность корректировки терапии симвастатином в соответствии с риском миопатии;
- 3) избегать применения дозы симвастатина 80 мг, если он уже не переносится 12 мес, при наличии ТС и СС-генотипов;
- 4) использовать альтернативный препарат статинов при недостаточной эффективности низкой дозы симвастатина (табл. 4) [42, 43].

В руководство также включен алгоритм поддержки принятия решений при назначении симвастатина (рис. 3) [42]. При наличии SLCO1B1*5 предлагаются альтернативные методы лечения, например розувастатин, если требуется высокая активность, правастатин, если приемлемо более низкая активность, или флувастатин, если необходимо минимизировать взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Фармакогенетика статинов на уровне транспортеров семейства ABC

Семейство транспортеров ABC обеспечивает выведение лекарств из клеток и организма в целом, его называют efflux-транспортером (см. рис. 1); два из них, ABCB1 и ABCG2, оказывают влияние на фармакокинетику и фармакодинамику статинов [44, 45].

Гепатобилиарный и почечно-мочевой перенос статинов и их метаболитов происходит в основном через транспортный белок Р-гликопротеин (синоним ABCB1), активность которого контролируется геном MDR1. Р-гликопротеин осуществляет экскрецию статинов, препятствует абсорбции, поступлению в системный кровоток, реабсорбции в почках. Нарушения функционирования Р-гликопротеина, опосредованные генетическим полиморфизмом гена MDR1 (вариантный Т-аллель для нуклеотидов 1236Т, 2677Т и 3435Т), могут влиять на фармакокинетические параметры статинов, которые являются субстратами Р-гликопротеина (симвастатин, аторвастатин, ловастатин, правастатин), приводя к изменению их эффективности [44, 45]. Встречаемость полиморфизма Р-гликопротеида широко варьирует в разных этнических популяциях: у европейцев может составлять 24–36%, у населения Восточной Азии – 12–26%, среди афроамериканцев – 1–4% [46]. По данным генетических исследований российской популяции, частота встречаемости ТТ-генотипа 1236Т составляет 20–40%, а ТТ-генотипа 3435Т – около 25% [44, 47].

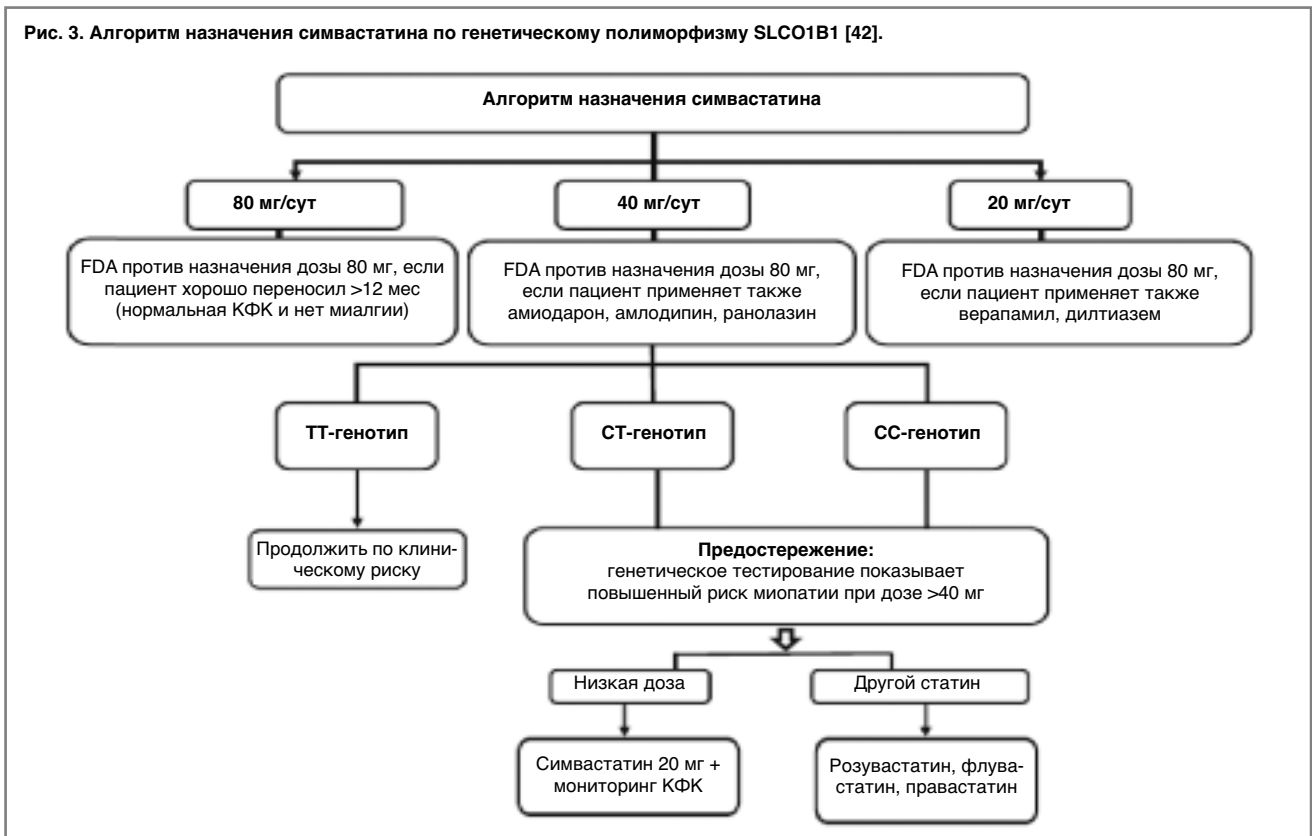
Носители вариантного Т-аллеля нуклеотида 1236Т характеризуются снижением функциональной активности Р-гликопротеида, в результате имеют более высокую биодоступность и экспозицию статинов (симвастатина, аторвастатина, розувастатина) [38]. Были продемонстрированы ассоциации с фармакокинетикой и фармакодинамикой статинов для трех полиморфизмов в гене ABCB1: 1236Т, 2677Т и 3435Т, которые изменяют структуру и функцию Р-гликопротеина. У носителей гаплотипа ТТТ (аллели 1236Т, 2677Т и 3435Т) отмечается повышение показателя АUC почти на 60% больше для симвастатина и на 55% больше для аторвастатина по сравнению с вариантным гаплотипом CGC ($p=0,039$ и $p<0,025$ соответственно) [48], на 40% для розувастатина [49], но не были выявлены изменения фармакокинетики для правастатина, ловастатина, флувастатина [50].

Полиморфизм Р-гликопротеина показал ассоциацию с повышением уровня КФК >3 от нормы на фоне применения статинов: для носителей вариантного ТТ-генотипа нуклеотида 1236Т ОР 4,5 ($p=0,001$) и для носителей вариантного ТТ-генотипа нуклеотида 3435Т ОР 3,1 ($p=0,013$) [38].

Роль полиморфизма другого нуклеотида 3435Т Р-гликопротеида в липидснижающем действии статинов противоречива. Так, в исследовании у 160 пациентов с ГХС бразильской популяции, которые получали симвастатин, не было выявлено ассоциации между вариантным ТТ-генотипом и степенью снижения липидов [51]. В то же время в исследовании у 120 пациентов с ишемической болезнью сердца и ГХС российской популяции, которые получали симвастатин, аторвастатин и розувастатин, было установлено достоверное влияние полиморфизма нуклеотида 3435Т [52]. Показано что у пациентов с ТТ-генотипом степень снижения ОХС и ЛПНП была достоверно больше для симвастатина и аторвастатина, чем у носителей СТ и СС-генотипов, влияния полиморфизма на выраженность эффекта розувастатина не было.

Был проведен метаанализ 7 исследований, посвященных изучению ассоциации между полиморфизмом Р-гликопротеина (гена 3435Т) и липидснижающим эффектом ста-

Рис. 3. Алгоритм назначения симвастатина по генетическому полиморфизму SLCO1B1 [42].



тинов (6 исследований с аторвастатином и 2 исследования с симвастатином), но результаты не совпадали с нашим исследованием [53]. Так, получены данные, что наличие СС-генотипа против вариантного ТТ-генотипа связано со значительным снижением фракции ЛПНП (на 2,29, $p=0,02$), значительным снижением фракции ЛПВП (на 3,05, $p=0,02$) и значительным повышением фракции липопротеинов высокой плотности – ЛПВП (на 2,44, $p=0,09$) после лечения статинами. В метаанализ были включены 3 исследования по анализу ассоциации полиморфизма Р-гликопротеина с риском развития статиновой миопатии. Было показано, что лечение статинами при наличии полиморфизма Р-гликопротеина не приводит к достоверному риску миопатии; однако риск мышечной токсичности достоверно повышался при длительности терапии более 5 мес в группе носителей С-аллеля против носителей Т-аллеля (ОР 0,42, $p=0,004$) [53].

Транспортер ABCG2 является мембранным транспортером, осуществляет выброс препаратов из клеток. Полиморфизм с присутствием вариантных аллелей С (СА и СС-генотипы) существенно снижает функциональную активность транспортера ABCG2, оказывает значимое влияние на фармакокинетику статинов, являющихся субстратами (аторвастатина, розувастатина, питавастатина, флувастатина, симвастатина) [44]. Частота встречаемости полиморфизма ABCG2 наиболее высокая у населения Восточной Азии (а именно в китайской и японской популяции) и реже встречается у европейцев (9–15%) [44]. Наиболее значимые изменения фармакокинетики отмечены для розувастатина: показатель АUC в 2,5 раза выше при наличии вариантного С-аллеля, для метаболита симвастатина – в 2 раза, для аторвастатина и флувастатина – в 1,7 раза. Данные изменения фармакокинетики розувастатина нашли связь с выраженностью липидснижающего действия. В крупном популяционном исследовании у 305 пациентов Восточной Азии были выявлены достоверные различия в степени снижения ЛПНП, ОХС и триглицеридов, более выраженные (примерно на 7%) у носителей вариантного С-аллеля [54].

О влиянии полиморфизма ABCG2 на липидснижающую эффективность других статинов, таких как аторвастатин и флувастатин, не сообщалось.

Заключение

Статины являются широко применяемыми и высокоэффективными препаратами при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемий и атеросклероза. Вместе с тем существует большая вариабельность липидснижающего эффекта статинов, фактором которой могут быть фармакогенетические особенности.

Класс статинов отличается препараты по липофильности/гидрофильности, имеющей особенности влияния на фармакокинетику, и по фармакологической активности, обеспечивающей выраженность липидснижающего действия. Вариабельность основного эффекта статинов имеет значимую взаимосвязь с генетическим полиморфизмом на различных уровнях, участвующих в фармакокинетики и фармакодинамике, в том числе на уровне метаболизирующих ферментов цитохромом Р450 и основных транспортеров.

В большом числе фармакогенетических исследований подтверждена ассоциация между отдельными генами-кандидатами (СYP3A5, СYP2C9, SLCO1B1, ABCB1, ABCG2), оказывающими влияние на фармакокинетику и фармакодинамику статинов.

Поскольку статины в основном метаболизируются в печени ферментами СYP, обнаружены связь между полиморфизмом гена СYP3A5, участвующего в метаболизме липофильных статинов, и влиянием вариантного аллеля СYP3A5*3 на экспозицию и выраженность липидснижающего эффекта.

Исследования полиморфизма транспортеров OATP и ABC показали их активное участие в поглощении и распределении статинов. Полиморфизм гена SLCO1B1 является наиболее широко изученным, снижение его активности (генотипы *5 и *15) значительно увеличивает показатели АUC нескольких статинов, что опосредуется с повышенным риском статиноиндуцированной миопатии при

использовании высоких доз. Наибольшая значимость установлена для полиморфизма гена *SLCO1B1* в развитии дозозависимой миопатии для симвастатина, что нашло отражение в рекомендациях FDA. Роль транспортеров семейства ABC менее очевидна, данные о ней в зарубежных исследованиях противоречивы. Однако ввиду высокой частоты встречаемости генетического полиморфизма Р-гликопротеина в российской популяции генетические факторы могут объяснять применение статинов в меньших дозировках, чем рекомендовано для клинической практики. Поэтому для оптимизации фармакотерапии статинами следует индивидуализировать подходы выбора препаратов и доз с учетом фармакогенетических аспектов.

Литература/References

- Kapur NK, Musunuru K. Clinical efficacy and safety of statins in managing cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 341–53.
- Vaughan CJ, Gotto AM Jr. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004; 110: 886–92.
- Tonelli M, Lloyd A, Clement F et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183 (16): E1189–E1202.
- Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366 (9493): 1267–78.
- Mills EJ, Wu P, Chong G et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170255 patients from 76 randomized trials. *Q J Med* 2011; 104 (2): 109–24.
- Zineh I. Pharmacogenetics of Response to Statins. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9 (3): 187–94.
- Pazzucconi F, Dorigotti F, Gianfranceschi G et al. Therapy with HMG CoA reductase inhibitors: characteristics of the long-term permanence of hypocholesterolemic activity. *Atherosclerosis* 1995; 117: 189–98.
- Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (5): 343–70.
- Neuvonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11 (3): 323–32.
- Geisel J, Kivistö KT, Griese EU, Eichelbaum M. The efficacy of simvastatin is not influenced by CYP2D6 polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72 (5): 595–6.
- Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54 (10): 1271–94.
- Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, Schaefer EJ. CYP3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93: 104–7.
- Kivistö KT, Niemi M, Schaeffeler E et al. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 523–5.
- Kolovou G, Kolovou V, Ragia G et al. CYP3A5 genotyping for assessing the efficacy of treatment with simvastatin and atorvastatin. *Genet Mol Biol* 2015; 38 (2): 129–37.
- Willrich MA, Hirata MH, Genvigir FD et al. CYP3A53A allele is associated with reduced lowering-lipid response to atorvastatin in individuals with hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta* 2008; 398: 15–20.
- Bailey KM, Romaine SP, Jackson BM et al. Hepatic metabolism and transporter gene variants enhance response to rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the GEOSTAT-1 Study. *Circ Cardiovasc Genet* 2010; 3: 276–85.
- Kirchheiner J, Kudlicz D, Meisel C et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3S,5R-fluvastatin and (+)-3R,5S-fluvastatin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74 (2): 186–94.
- Lin J, Zhang Y, Zhou H et al. CYP2C9 genetic polymorphism is a potential predictive marker for the efficacy of rosuvastatin therapy. *Clin Lab* 2015; 61: 1317–24.
- Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev* 2011; 63: 157–81.
- Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. *SLCO1B1* polymorphism and sex affect the pharmacokinetics of pravastatin but not fluvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 356–66.
- Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. *SLCO1B1* polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16: 873–9.
- Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, Niemi M. Different effects of *SLCO1B1* polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 726–33.
- Deng JW, Song IS, Shin HJ et al. The effect of *SLCO1B1**15 on the disposition of pravastatin and pitavastatin is substrate dependent: the contribution of transporting activity changes by *SLCO1B1**15. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 424–33.
- Tachibana-limori R, Tabara Y, Kusuvara H et al. Effect of genetic polymorphism of OATP-C (*SLCO1B1*) on lipid-lowering response to HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Metab Pharmacokinet* 2004; 19: 375–80.
- Семенов А.В., Сычев Д.А., Кукес В.Г. Влияние полиморфизма генов *SLCO1B1* и *MDR1* на фармакокинетику и фармакодинамику atorvastatina у пациентов с первичной гиперхолестеринемией. Результаты пилотного фармакогенетического исследования. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; 2: 47–50. / Semenov A.V., Sychev D.A., Kukes V.G. Vliyanie polimorfizma genov *SLCO1B1* i *MDR1* na farmakokinetiku i farmakodinamiku atorvastatina u pacientov s pervichnoj giperholesterinemiej. Rezultaty pilotnogo farmakogeneticheskogo issledovaniya. Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2008; 2: 47–50. [in Russian]
- Fu Q, Li YP, Gao Y et al. Lack of association between *SLCO1B1* polymorphism and the lipid-lowering effects of atorvastatin and simvastatin in Chinese individuals. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1269–74.
- Yang GP, Yuan H, Tang B et al. Lack of effect of genetic polymorphisms of *SLCO1B1* on the lipid-lowering response to pitavastatin in Chinese patients. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31: 382–6.
- Dou Y, Zhu X, Wang Q et al. Meta-analysis of the *SLCO1B1* c.521T>C variant reveals slight influence on the lipid-lowering efficacy of statins. *Ann Lab Med* 2015; 35: 329–35.
- Dai R, Feng J, Wang Y et al. Association between *SLCO1B1* 521T>C and 388A>G polymorphisms and statin effectiveness: a meta-analysis. *J Atheroscler Thrombos* 2015; 22 (8): 796–815.
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289 (13): 1681–90.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J* 2015; 36 (17): 1012–22.
- SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J et al. *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy – a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008; 359: 789–99.
- Voorra D, Shah SH, Spasojevic I et al. The *SLCO1B1**5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1609–16.
- Puccetti L, Ciani F, Auteri A. Genetic involvement in statins induced myopathy. Preliminary data from an observational case-control study. *Atherosclerosis* 2010; 211 (1): 28–9.
- Santos PC, Gagliardi AC, Miname MH et al. *SLCO1B1* haplotypes are not associated with atorvastatin-induced myalgia in Brazilian patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68 (3): 273–9.
- Danik JS, Chasman DI, MacFadyen JG et al. Lack of association between *SLCO1B1* polymorphisms and clinical myalgia following rosuvastatin therapy. *Am Heart J* 2013; 165 (6): 1008–14.
- Canestaro WJ, Austin MA, Thummel KE. Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: a HuGENet systematic review. *Genet Med* 2014; 16 (11): 810–9.
- Ferrari M, Guasti L, Maresca A et al. Association between statin-induced creatine kinase elevation and genetic polymorphisms in *SLCO1B1*, *ABCB1* and *ABCG2*. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70 (5): 539–47.
- Hou Q, Li S, Li L et al. Association Between *SLCO1B1* Gene T521C Polymorphism and Statin-Related Myopathy Risk: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Medicine* 2015; 94 (37): e1268.
- Jiang J, Tang Q, Feng J et al. Association between *SLCO1B1* -521T>C and -388A>G polymorphisms and risk of statin-induced adverse drug reactions: A meta-analysis. *Springerplus* 2016; 5: 1368.
- US Food and Drug Administration FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of high-dose Zocor (simvastatin) and increased risk of muscle injury. 2010 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm>
- Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG et al. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for *SLCO1B1* and simvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92 (1): 112–7.
- Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE et al. The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium Guideline for *SLCO1B1* and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96: 423–8.
- Hu M, To KKW, Mak VWL, Tomlinson B. The *ABCG2* transporter and its relations with the pharmacokinetics, drug interaction and lipid-lowering effects of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7 (1): 49–62.
- Kitzmiller JP, Mikulik EB, Dauki AM et al. Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmacogenom Personalized Medicine* 2016; 9: 97–106.

46. Brambila-Tapia AJ. MDR1 (ABCB1) polymorphisms: functional effects and clinical implications. *Rev Invest Clin* 2013; 65 (5): 445–54.
47. Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Андреев Д.А. и др. Носительство полиморфного маркера С3435Т гена MDR1 как фактор риска развития гликозидной интоксикации у больных хронической недостаточностью, длительно принимающих дигоксин. Материалы VI конференции «Сердечная недостаточность 2005». 2005; с. 9–10. / Sychev D.A., Ignat'ev I.V., Andreev D.A. i dr. Nositel'stvo polimorf'nogo markera S3435T gena MDR1 kak faktor riska razvitiya glikozidnoj intoksikacii u bol'nyh hronicheskoy nedostatochnost'yu, dlitel'no prinyimayushchih digoksin. Materialy VI konferencii "Serdechnaya nedostatochnost' 2005". 2005; s. 9–10. [in Russian]
48. Keskitalo J, Kurkinen K, Neuvonen P, Niemi M. ABCB1 haplotypes differentially affect the pharmacokinetics of the acid and lactone forms of simvastatin and atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84 (4): 457–61.
49. Zhou Q, Ruan ZR, Yuan H et al. ABCB1 gene polymorphisms, ABCB1 haplotypes and ABCG2 c.421c > A are determinants of inter-subject variability in rosuvastatin pharmacokinetics. *Pharmazie* 2013; 68 (2): 129–34.
50. Keskitalo JE, Kurkinen KJ, Neuvonen M et al. No significant effect of ABCB1 haplotypes on the pharmacokinetics of fluvastatin, pravastatin, lovastatin, and rosuvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 207–13.
51. Fiegenbaum M, da Silveira FR, Van der Sand CR et al. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78 (5): 551–8.
52. Маль Г.С., Кувшинова Ю.А. Применение гиполлипидемических препаратов с помощью генетических маркеров у больных ИБС. *LJournal.ru*. 2013; 3. / Mal' G.S., Kuvshinova Yu.A. Primenenie gipolipidemicheskikh preparatov s pomoshch'yu geneticheskikh markerov u bol'nyh IBS. *LJournal.ru*. 2013; 3. [in Russian]
53. Su J, Xu H, Yang J et al. ABCB1 C3435T polymorphism and the lipid-lowering response in hypercholesterolemic patients on statins: a meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2015; 14: 1–10.
54. Tomlinson B, Hu M, Lee VW et al. ABCG2 polymorphism is associated with the low-density lipoprotein cholesterol response to rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 558–62.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Леонова Марина Васильевна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клинический фармаколог, член Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов России». E-mail: anti23@mail.ru

Гайсенко Олег Владимирович – канд. мед. наук, зав. отд-нием общей кардиологии ФГБУ ОТП. E-mail: ovgaisenok@fgu-obp.ru

Леонов Антон Сергеевич – врач-терапевт, клинический фармаколог ФГБУ ОТП. E-mail: henry1214@mail.ru

Выбор эффективного диуретика для терапии хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе: доводы в пользу торасемида

В.Н.Ларина✉

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉larinav@mail.ru

В статье рассмотрены современные возможности лечения отеочного синдрома при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Уделяется внимание длительному поддерживающему лечению пациентов со II–IV функциональным классом ХСН. Подробно представлены возможности применения высокоселективного длительно действующего с высокой биодоступностью петлевого диуретика торасемида. Обсуждаются его диуретический эффект, антиальдостероновая, вазодилатирующая активность и антифибротическое действие. Анализируются клинические исследования, свидетельствующие об эффектах торасемида в отношении замедления миокардиального фиброза, улучшения функции левого желудочка, функционального класса ХСН, переносимости физической нагрузки, снижения частоты госпитализаций и смертности у пациентов с сердечной недостаточностью на фоне приема торасемида.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, петлевые диуретики, торасемид, лечение.

Для цитирования: Ларина В.Н. Выбор эффективного диуретика для терапии хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе: доводы в пользу торасемида. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 29–35. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.29-35

Review

Choice of effective diuretic for congestive heart failure treatment at the outpatient stage: arguments for torasemide use

V.N.Larina✉

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

✉larinav@mail.ru

Abstract

Current trends and possibilities of edema syndrome treatment in chronic heart failure (CHF) are discussing in the article. The review is devoted to the persistent treatment of patients with II–IV functional class of CHF. Torasemide is a high-ceiling loop diuretic with a long half-life, long duration of action and high bioavailability. Additional actions such as antialdosterone and vasodilatation effects, and antifibrotic action are discussed. Clinical trials which are indicated that torasemide slows myocardial fibrosis, improves left ventricular function, improves functional class CHF, increases exercise tolerance and reduces mortality as well as the frequency and duration of heart failure-related hospitalization in patients with CHF are analyzed.

Key words: chronic heart failure, loop diuretics, torasemide, treatment.

For citation: Larina V.N. Choice of effective diuretic for congestive heart failure treatment at the outpatient stage: arguments for torasemide use. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 29–35. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.29-35

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из ведущих причин высокой заболеваемости и смертности во всем мире, а ее встречаемость неуклонно нарастает. Задержка жидкости в организме, перегрузка объемом и формирование отеочного синдрома являются наиболее типичными ее проявлениями и нередко ответственны за большую часть летальных исходов, связанных с сердечной недостаточностью (СН). Поэтому дегидратационная терапия является важнейшим компонентом успешного лечения больных с ХСН.

Диуретики показаны больным со II–IV функциональным классом (ФК) при отеочном синдроме для уменьшения выраженности клинических симптомов и признаков ХСН, а также снижения риска госпитализаций (класс I, уровень C); табл. 1 [1].

При наличии низкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и признаков застоя диуретики рекомендованы к назначению с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (АТ II), β-адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР). У не-

которых пациентов без клинических симптомов с эволюцией/гиповолюцией диуретическая терапия временно может прекращаться.

Рациональный выбор диуретика должен учитывать преимущества отдельных представителей этой лекарственной группы в отношении переносимости, эффективности, безопасности и удобства применения с учетом клинических особенностей пациента и его возраста.

При лечении диуретиками различают активную (в период гипергидратации и застоя) и поддерживающую фазы. В активной фазе превышение диуреза над принятой жидкостью должно составлять 1–2 л/сут при снижении массы тела на ≈1 кг [1]. Для предупреждения возникновения электролитных нарушений, аритмий, венозных тромбозов и связанных с ними осложнений не следует стремиться к быстрому устранению отеков при назначении этих препаратов. Поэтому в поддерживающей фазе диурез должен быть обязательно сбалансированным и масса тела – стабильной при регулярном назначении диуретиков.

При выборе диуретиков рекомендовано придерживаться представленного ниже алгоритма в зависимости от функционального класса (ФК) ХСН [1]:

Препараты		Показания	Стартовая доза	Максимальная доза, мг/сут	Длительность действия, ч
Тиазидные	Гидрохлоротиазид	II–III ФК (СКФ>30 мл/мин)	2,5 мг 1–2 раза	200	6–12
	Индапамид СР	II ФК (СКФ>30 мл/мин)	1,5 мг 1 раз	4,5	36
	Хлорталидон	II ФК (СКФ>30 мл/мин)	12,5 мг 1 раз	100	24–72
Петлевые	Фуросемид	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	20 мг 1–2 раза	600	6–8
	Буметанид	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	0,5 мг 1–2 раза	10	4–6
	Этакриновая кислота	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	25 мг 1–2 раза	200	6–8
	Торасемид*	I–II ФК	2,5 мг 1 раз	5 мг 1 раз	14–18
	Торасемид	II–IV ФК (СКФ>5 мл/мин)	10 мг 1 раз	200	14–18
Ингибиторы карбоангидраз	Ацетазоламид	Легочно-сердечная недостаточность, апноэ во сне, резистентность к активным диуретикам (алкалоз)	250 мг 1–3 раза 4 дня с перерывами 10–14 дней*	750	12
Калийсберегающие	Спиронолактон**	Декомпенсация ХСН	50 мг 2 раза	300	До 72
	Триамтерен***	Гипокалиемия	50 мг 2 раза	200	8–10

*При выраженном апноэ во сне ацетазоламид назначается в дозах 250–500 мг ежедневно, за 1 ч до сна; **применение спиронолактона при обострении ХСН вместе с петлевыми диуретиками именно в качестве калийсберегающего диуретика; ***применение неконкурентных антагонистов альдостерона должно ограничиваться лишь случаями гипокалиемии на фоне лечения активными диуретиками при непереносимости (или невозможности использования) спиронолактона; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

- I ФК – не лечить диуретиками;
- II ФК (без клинических признаков застоя) – малые дозы торасемида (2,5–5 мг);
- II ФК (признаки застоя) – петлевые (тиазидные) диуретики + спиронолактон 100–150 мг;
- III ФК (поддерживающее лечение) – петлевые диуретики (предпочтительно торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза, + АМКР (25–50 мг/сут) + ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид по 0,25 г 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 нед).

Лечение диуретиками начинают с применения слабейшего из эффективных лекарственных препаратов у конкретного пациента. При ХСН II ФК следует отдавать предпочтение небольшим дозам петлевого диуретика торасемида (2,5–5 мг) или тиазидным диуретикам, рассматриваемым как стартовые препараты для лечения отечного синдрома. При длительном поддерживающем лечении пациентов со II–IV ФК ХСН применяются петлевые диуретики (фуросемид, торасемид, буметанид), которые являются основой лечения отечного синдрома у пациентов всех возрастных групп и направлены на достижение и поддержание эуволемии при хронической и достижение дегидратации – при острой СН [2, 3].

Около 70% пациентов с острой СН, нуждающихся в госпитализации, принимают петлевые диуретики уже на догоспитальном этапе, и 90% госпитализированных пациентов с декомпенсацией ХСН получают внутривенно петлевые диуретики [4]. Декомпенсация сердечной деятельности нередко обусловлена неадекватной дозой диуретика, низкой чувствительностью организма к петлевым диуретикам, эффектом ускользания действия диуретиков, постдиуретическим накоплением натрия или синдромом «рикошета». Резистентность к диуретикам приводит к нежелательным последствиям, в частности к повторным и длительным госпитализациям. Согласно данным проспективного рандомизированного исследования по оценке выживаемости при приеме амлодипина (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation study), до 25% пациентов имели резистентность к диуретикам, что требовало повышения их дозы для уменьшения признаков застоя жидкости [5]. Резистентность к диуретикам также определяется по их эффективности, а именно по количеству выделенной жидкости в ответ на прием диуретика. Этот метод рассматривается как более точный, чем определение абсолютной дозы диуретика, поскольку низкая эффективность диуретика тесно ассоциируется со смертностью [6, 7].

Перечисленное наряду с сопутствующей патологией, в частности сниженной функцией почек, обуславливает трудности в достижении адекватного диуреза и стабилизации клинического состояния. Даже после интенсивной диуретической терапии при декомпенсации ХСН у многих пациентов на момент выписки из стационара сохраняются признаки застоя жидкости. Такие пациенты не только часто повторно госпитализируются, но и имеют высокий риск летального исхода. Поэтому дегидратация выражается улучшением клинического состояния (уменьшение одышки, отеков) и служит мишенью для оптимизации функционального статуса, предотвращения декомпенсации ХСН и госпитализаций [8].

Клинические рекомендации по ведению пациентов с СН свидетельствуют о том, что эффекты влияния диуретиков на заболеваемость и смертность изучены недостаточно, помимо этого, нет определенных рекомендаций по выбору конкретного петлевого диуретика. На сегодняшний день в клинической практике используются три петлевых диуретика: фуросемид, торасемид и буметанид. Все три лекарственных препарата доступны в пероральной форме и абсорбируются в желудочно-кишечном тракте. Петлевые диуретики подавляют котранспорт $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ в люминальной мембране эпителиальных клеток в восходящем отделе петли Генле, приводя к усилению экскреции натрия хлорида и в дальнейшем – диуреза.

Действие петлевых диуретиков в некоторой степени различается. Так, буметанид и фуросемид дополнительно действуют в области проксимальных извитых канальцев, где реабсорбируется большая часть бикарбонатов и фосфатов. Торасемид не оказывает влияния на эту часть нефрона, в связи с чем при его приеме наблюдается меньшая потеря бикарбонатов, фосфатов и калия с мочой.

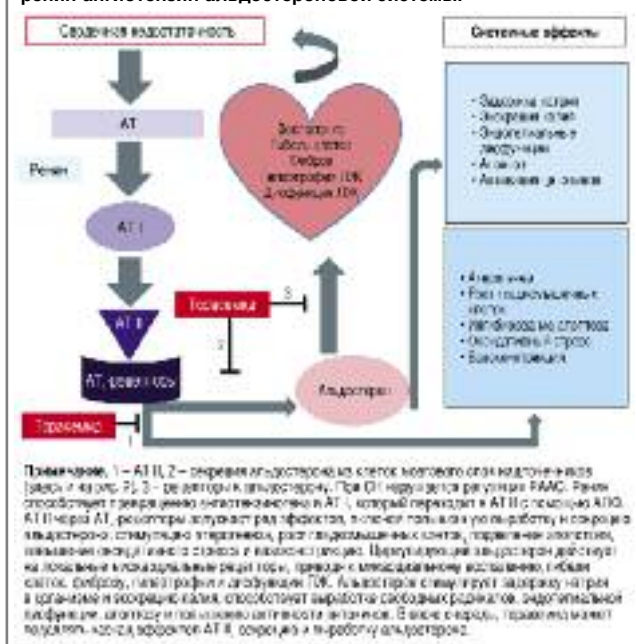
Буметанид и торасемид имеют практически одинаковую стабильную биодоступность (80–100%) в отличие от фуросемида, разброс биодоступности которого колеблется от 10 до 100%, что нередко приводит к непредсказуемости диуреза и типично для лиц с выраженными застойными явлениями (табл. 2) [9].

Биодоступность торасемида составляет 90% у пациентов с почечной недостаточностью, циррозом печени, СН и не меняется с возрастом. В отличие от фуросемида и буметанида, биодоступность торасемида более предсказуема, что обусловлено его большей липофильностью, и не зависит от приема пищи, что позволяет пациенту принимать этот препарат в любое время суток.

Таблица 2. Фармакологические свойства петлевых диуретиков

Свойства	Фуросемид	Торасемид	Буметанид
Относительная активность	1x	2x	40x
Биодоступность, %	10–100	80–100	80–100
Энтеральное/внутривенное введение	2:1	1:1	1:1
Время до начала действия, мин	60	60	30–60
Время достижения пиковой концентрации в сыворотке после перорального приема, ч	1	1	1–2
Влияние приема пищи на эффективность препарата	да	нет	да
Период полувыведения, ч	2	3,5	1–1,5
Продолжительность действия, ч	6–8	6–16	4–66
Снижение выделения калия с мочой	нет	да	нет

Рис. 1. Потенциальные эффекты торасемида в отношении ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.



Пиковая концентрация всех препаратов после приема внутрь достигается через 1–2 ч, но торасемид имеет более длительный период полувыведения, который составляет 3,5 ч, в отличие от 1 ч для буметанида и 2 ч – для фуросемида. Благодаря фармакологическим эффектам торасемида эффект его действия после приема внутрь начинается достаточно быстро и сохраняется на протяжении более длительного периода времени (более 12 ч), в отличие от фуросемида и буметанида (около 4–6 ч). Данное преимущество торасемида улучшает приверженность пациентов приему препарата, что особенно важно для пациентов, наблюдающихся на амбулаторном этапе.

Для короткодействующих петлевых диуретиков (фуросемид и буметанид) типичен так называемый феномен «рикошета»: повышенная экскреция натрия и воды во время диуреза, которая длится около 4–6 ч при однократном приеме диуретика, сменяется задержкой натрия и воды в оставшееся время суток. В отличие от фуросемида и буметанида, данный феномен нехарактерен для торасемида из-за его длительного действия и антиальдостероновой активности [10, 11].

Основной путь выведения торасемида из организма – это метаболизм в печени (до 75–80%). Около 20–25% торасемида, 65% фуросемида и 60% буметанида выводится почками в неизменном виде. Почечный клиренс для торасемида составляет 10 мл/мин, общий – 40 мл/мин. Благодаря двойному пути выведения снижается вероятность накопления торасемида по сравнению с фуросемидом и бу-

метанидом при снижении функции почек, что нередко наблюдается у пациентов, страдающих ХСН [12].

Отек слизистой оболочки кишечника как результат пассивного венозного застоя у пациентов с ХСН обуславливает вариабельность эффектов диуретиков, в частности фуросемида. Существует предположение, что постепенное и постоянное уменьшение кровотока в кишечнике значительно влияет на изменение скорости всасывания лекарственных препаратов. Эти данные поддерживают гипотезу, что фармакологические свойства, присущие фуросемиду, могут быть важнейшим фактором, обуславливающим его диуретический ответ, по сравнению с другими петлевыми диуретиками. К примеру, биодоступность фуросемида из-за ее выраженного разброса колеблется как у пациентов в целом, так и у конкретного пациента в зависимости от состояния его здоровья. В отличие от этого биодоступность торасемида всегда стабильная, составляет около 80%, независимо от стадии заболевания.

Дополнительно к фармакологическим различиям генетические особенности организма также могут частично объяснить разный ответ на прием диуретиков. Анализ генетического полиморфизма, обнаруженный у Na-Cl-переносчика, эпителиальных натриевых каналов, G-нуклеотида β-субъединицы 3, α-аддуцина, предкурсора предсердного натрийуретического пептида и АПФ, помог объяснить до 1/6 межиндивидуальной разницы экскреции электролитов с мочой при приеме петлевых диуретиков. В будущем предстоит уточнить значимость и применимость этих открытий в клинической практике [13].

Безусловным преимуществом торасемида над фуросемидом является его антиальдостероновая и вазодилатирующая активность (рис. 1).

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при ХСН достаточно хорошо изучена и продолжает активно изучаться. РААС регулирует внутрисосудистый объем жидкости и восстановление тканей организма через активацию воспалительных и провоспалительных механизмов. Исходно сниженная перфузия клеток юкстагломерулярного аппарата почек приводит к секреции ренина, который способствует переводу ангиотензиногена в AT I, преобразующийся в AT II благодаря АПФ. AT II – это фактор, стимулирующий синтез альдостерона, способствующий ремоделированию сердца и гипертрофии миокарда, системной вазоконстрикции и росту клеток гладкой мускулатуры сосудов через действие рецепторов 1-го типа AT II (AT₁-рецепторов). Воздействие альдостерона на организм интенсивно изучалось, и на сегодняшний день существуют данные, свидетельствующие о ряде его негативных эффектов на сердечно-сосудистую систему, включая активацию системного воспаления, фиброза, гипертрофии и гибели клеток [14].

Петлевые диуретики принимают активное участие в регуляции РААС. Это было подтверждено в клинических наблюдательных исследованиях и явилось основанием для

Доклинические данные	Клинические данные
<ul style="list-style-type: none"> • Усиление диуреза • Снижение экскреции калия • Снижение экскреции альдостерона • Ингибирование рецепторов альдостерона • Ингибирование эффектов АТ II • Улучшение функции ЛЖ • Снижение коллагена миокарда • Улучшение выживаемости 	<ul style="list-style-type: none"> • Усиленный диурез и снижение массы тела • Снижение выработки альдостерона • Меньшая активность РААС • Снижение коллагена миокарда • Снижение уровня продуктов синтеза коллагена: N-концевого пропептида общего проколлагена III типа и C-концевого пропептида общего проколлагена I типа • Снижение уровня мозгового натрийуретического пептида плазмы • Улучшение функции ЛЖ • Улучшение ФК СН • Улучшение качества жизни • Снижение смертности • Снижение госпитализаций • Снижение длительности госпитализаций по причине СН

объяснения связи длительного приема высокой дозы диуретиков с неблагоприятным прогнозом, что требует дальнейшего изучения, поскольку пациенты с выраженной ХСН нуждаются именно в более высоких дозах диуретиков.

Хроническая активация РААС при СН приводит к патологическому ремоделированию и дисфункции ЛЖ, что послужило основанием для назначения ИАПФ и блокаторов рецепторов АТ II с целью подавления активности РААС у всех пациентов с низкой ФВ ЛЖ [1, 2, 15, 16]. Также рекомендовано добавление к лечению пациентов со II–IV ФК ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ АМКР [17]. Эти группы лекарственных препаратов снижают риск смерти, повторные госпитализации и улучшают клиническое состояние (класс рекомендаций I, уровень доказательности А).

Аналогично рекомендуемым ингибиторам РААС показано положительное влияние торасемида на активность этой системы. При сравнении с другими диуретиками исследователи отметили на моделях животных, что торасемид обеспечивает более длительный диурез и менее выраженное выведение калия с мочой, что было сопоставимо по механизму действия с блокаторами альдостерона. Безусловно, что этот эффект торасемида необходим и полезен в период поддерживающей диуретической терапии пациентов, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических условиях. Эти данные легли в основу дальнейших проектов по оценке потенциального антиальдостеронового эффекта торасемида.

Исследования, проводимые в 1990-х годах, показали, что именно торасемид, а не фуросемид, подавляет связывание альдостерона с его рецепторами на мембранах эпителиальных клеток почечных канальцев крыс, независимо от принимаемой дозы. Также на моделях животных было показано, что торасемид может прямо подавлять секрецию альдостерона клетками надпочечников [18, 19]. Следовательно, полученные данные свидетельствуют, что торасемид оказывает косвенное калийсберегающее действие наряду с прямым калийуретическим эффектом.

Однако данные *in vitro* по изучению антиальдостероной активности торасемида противоречивы. В. Gravez и соавт. [20] не показали возможность торасемида модифицировать транслокацию минералокортикоидных рецепторов в ядро и влиять на экспрессию генов, регулируемых альдостероном (Sgk-1, Orosomucoid-1, Serpina-3, Tenascin-X), при связывании альдостерона с рецептором на мембранах эпителиальных клеток почечных канальцев обезьян. В кардиомиоцитах крыс торасемид также продемонстрировал достаточно слабый ингибирующий антиальдостероновый эффект.

Что касается фуросемида, то на моделях животных было показано, что этот препарат увеличивает циркуляцию альдостерона в крови и ухудшает кардиальную функцию [21]. Потенциальные преимущества торасемида над фуросемидом представлены в табл. 3.

При лечении ХСН начальная доза торасемида составляет от 5 до 20 мг/сут при пероральном применении. При недо-

статочном диуретическом эффекте дозу торасемида удваивают. Максимальная разовая доза препарата обычно не превышает 200 мг/сут. Поскольку биодоступность торасемида приближается к 100% и не уменьшается при тяжелой ХСН, внутривенное введение торасемида не имеет преимуществ перед его пероральным приемом. Помимо этого, прием торасемида *per os* рассматривается в качестве альтернативы внутривенного введения фуросемида при тяжелой ХСН, что позволяет использовать этот препарат в амбулаторных условиях.

Клинические исследования по изучению торасемида свидетельствуют об улучшении функции ЛЖ, переносимости физической нагрузки, повышении ФК, снижении смертности, частоты и длительности госпитализаций у пациентов с СН (табл. 4). В частности, исследование TORIC (TORasemide In Congestive heart failure) было посвящено изучению эффектов применения торасемида, фуросемида и других диуретиков у пациентов с ХСН. В исследовании приняли участие 1377 пациентов (688 женщин, 688 мужчин) с ХСН II–III ФК Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), из которых 778 получали торасемид 10 мг/сут (средняя доза $8,2 \pm 2,4$ мг), 527 – фуросемид 40 мг/сут (средняя доза $35 \pm 7,2$ мг), 72 – другие диуретики (спиронолактон, тиазиды или их комбинация с калийсберегающими диуретиками). Длительность наблюдения составила 9 мес. Все больные получали ИАПФ, β -адреноблокаторы и дигоксин. В группе пациентов, принимавших торасемид, общая смертность снизилась на 51,5%, сердечно-сосудистая смертность – на 59,7%. При лечении торасемидом у 45,8% пациентов улучшился ФК ХСН, в то время как в группе пациентов, принимавших фуросемид и другие диуретики, ФК улучшился у 37,2% пациентов [22].

Доступные существующие данные свидетельствуют о преимуществах торасемида над фуросемидом и предлагают рассматривать его в качестве лучшей альтернативы для лечения отеочного синдрома при ХСН. Однако эти данные неоднозначны и требуют дальнейшего изучения [23]. Торасемид имеет преимущества над фуросемидом по силе действия, степени всасываемости (удобство приема внутрь), длительности действия (лучше переносимость при меньшей частоте мочеиспусканий), положительному влиянию на нейрогормоны (меньше выраженность электролитных нарушений, уменьшение прогрессирования фиброза миокарда и улучшение диастолического наполнения сердца) и достоверно снижает риск повторных госпитализаций в связи с обострением ХСН (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B) [2].

У многих пациентов при первичном обращении к врачу в связи с появлением симптомов СН уже имеется кардиальный фиброз – чрезмерное отложение белков экстрацеллюлярного матрикса, таких как коллаген и фибронектин, приводящее к накоплению волокнистых структур соединительной ткани. Фиброз представляет собой неотъемлемый процесс при восстановлении поврежденных тканей, но его накопление неизбежно приводит к формирова-

нию рубца и дисфункции органов. При многих хронических заболеваниях постоянный фиброзирующий процесс в тканях оказывается пагубным, как, например, при фиброзе почек или печени, что также типично и для СН. В зависимости от причины и анатомической локализации в миокарде фиброз может быть представлен в виде интерстициального, заместительного и периваскулярного. Реактивный интерстициальный фиброз развивается без потери кардиомиоцитов (вне очага инфаркта миокарда) и локализуется в экстрацеллюлярном матриксе, распространяясь по всему миокарду. При периваскулярном фиброзе коллаген накапливается в адвентиции интрамуральных коронарных артерий. Заместительный фиброз развивается при некрозе кардиомиоцитов и представляет собой микро- и макроскопическое рубцевание, интенсивность которого зависит от выраженности некроза. В связи с этим необходимо дополнительное лечение, способное затормозить развитие фиброза и улучшить функцию кардиомиоцитов [24, 25].

Развитие миокардиального фиброза у пациентов с СН опосредуется помимо других факторов миофибробластами, активирующимися в ответ на выработку альдостерона, и происходит за счет повышения синтеза и секреции предшественников коллагена (рис. 2).

Ряд исследований показал как положительные эффекты торасемида в отношении замедления миокардиального фиброза, так и его отсутствие [26, 27]. Рандомизированное исследование с участием 39 пациентов с ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ от 38 до 44%, принимавших торасемид в течение 8 нед в дозе 10–20 мг/сут, показало уменьшение коллагена в межжелудочковой перегородке, что было подтверждено данными эндомиокардиальной биопсии, и более низкую концентрацию С-концевого пропептида общего проколлагена I типа по сравнению с аналогичными показателями в группе пациентов, принимавших фуросемид в дозе 20–40 мг/сут [28]. Исследователи полагают, что у пациентов с ХСН уровень N-концевого пропептида общего проколлагена III типа положительно коррелирует с уровнем альдостерона, а его уменьшение наблюдается при приеме торасемида, что позволяет предположить наличие у него антифибротического эффекта [29].

Помимо этого антифибротические свойства торасемида при ХСН объясняют его способностью влиять на разные этапы синтеза коллагена (подавление активности протеиназы коллагена I типа, уменьшение экспрессии лизилоксидазы, замедление

«сшивания» коллагена) [30]. Эти данные были получены именно при приеме торасемида, в то время как в группе пациентов, принимавших фуросемид, эти изменения обнаружены не были.

В более крупном многоцентровом рандомизированном исследовании TORAFIC [31] с участием 155 пациентов с СН сравнивались эффекты торасемида пролонгированного действия и фуросемида. В предыдущим данным исследователи не обнаружили разницы между двумя группами пациентов по изменению уровня С-концевого пропептида общего проколлагена I типа (97,7 мкг/л в группе приема торасемида против 98,6 мкг/л в группе приема фуросемида, $p=0,73$). Отсутствие разницы в полученных результатах авторы объяснили особенностью популяции включенных пациентов. В исследова-

нии TORAFIC отсутствовали пациенты с IV ФК, но была включена непропорционально большая группа пациентов с легким течением и начальной стадией СН. Исходно у этих пациентов практически не было отечного синдрома, и большинство пациентов соответствовали II ФК ХСН (96,1% пациентов в группе торасемида и 89,7% – в группе фуросемида), средняя ФВ ЛЖ составила 54,4 и 50,7% соответственно. Однако в исследовании V.Lopez 2004 г. [28] 58% пациентов, принимавших торасемид, и 70% пациентов, принимавших фуросемид, имели III–IV ФК и ФВ ЛЖ 40 и 38% соответственно. Возможно, что у пациентов, включенных в исследование TORAFIC, исходно был более низкий уровень С-концевого пропептида общего проколлагена I типа, что не позволило исследователям обнаружить статистически значимых изменений на фоне лечения.

Таблица 4. Исследования, сравнивающие эффекты торасемида и фуросемида на частоту госпитализаций и смертность больных с ХСН						
Исследование, год, страна	Число пациентов	Критерии включения	Дизайн	Период наблюдения	Сравнение	Результаты
TORIC, 2002 г., Испания	1377	<ul style="list-style-type: none"> Средний возраст ~68 лет II–IV ФК NYHA ~50% женщин 	Открытое рандомизированное постмаркетинговое	9,2 мес (~276 дней)	Торасемид, средняя доза 8,2 мг/сут – фуросемид, средняя доза 35 мг/сут + другие диуретики	<ul style="list-style-type: none"> Относительное снижение общей смертности на 51,5% (17 летальных исходов против 27)
Müller и соавт., 2003 г., Швейцария	237	<ul style="list-style-type: none"> Средний возраст ~74 года II–IV ФК NYHA Обязательный прием IАПФ ~57% женщин 	Открытое рандомизированное проспективное	239 дней приема торасемида, 250 дней приема фуросемида	Торасемид: средняя доза 11,36 мг/сут; фуросемид: средняя доза 40,04 мг/сут	<ul style="list-style-type: none"> Нет различий в смертности (8 летальных исходов в группе приема торасемида против 6 – в группе приема фуросемида) Нет различий в количестве госпитализаций по причине СН и других сердечно-сосудистых заболеваний Меньшее количество дней госпитализаций, связанных с ХСН (95 – в группе приема торасемида против 146 – в группе приема фуросемида) Увеличение числа пациентов, перешедших в I ФК NYHA
Mullay и соавт., 2001 г., США	234	<ul style="list-style-type: none"> Средний возраст ~64 года II–III ФК NYHA ~53% женщин 	Открытое рандомизированное проспективное	324 дней приема торасемида; 318 дней приема фуросемида	Торасемид: 72 мг/сут; фуросемид: 136 мг/сут	<ul style="list-style-type: none"> Нет различий в смертности Снижение на 52% повторных госпитализаций в связи с СН Снижение риска повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний на 34% Снижение частоты госпитализаций в связи с СН (106 – в группе приема торасемида против 296 – в группе приема фуросемида)
						<ul style="list-style-type: none"> Нерандомизированное исследование Большее использование других диуретиков в группе фуросемида Небольшое число пациентов применяли стандартную терапию ХСН Нет данных о госпитализации пациентов Небольшой размер выборки как в целом, так и в группах наблюдения В группе фуросемида было больше пациентов с хронической болезнью почек Требовалась терапия IАПФ Данные о госпитализации искажены данными о пациентах, принимавших фуросемид, длительно госпитализированных Отсутствие «ослепления» и субъективность данных Малый размер выборки В группе приема торасемида пациенты чаще госпитализировались по поводу СН за предшествующий год До включения в исследование Высокие дозы петлевых диуретиков



В 2017 г. стартовало рандомизированное многоцентровое открытое исследование TORNADO с параллельными группами, в которое планируется включить 120 госпитализированных пациентов с ХСН и показаниями к приему петлевых диуретиков. Основной целью данного исследования является сравнение эффективности торасемида и фуросемида по влиянию на клинические и биохимические параметры, отражающие гемодинамический и нейрогуморальный статус, а также ремоделирование сердца у пациентов с ХСН. Ремоделирование сердца в данном исследовании оценивается по изменению концентрации биомаркеров и эхокардиографическим параметрам. Предполагается изучение биомаркеров миокардиального фиброза, некроза и воспаления (галектин-3, стимулирующий фактор роста, высокочувствительный тропонин Т, белки коллагена, металлопротеиназы) [32].

На российском рынке торасемид представлен под торговым наименованием Триграмм® (фармацевтическая компания «Акрихин») и выпускается в таблетках по 2,5, 5 и 10 мг. Основными показаниями к его применению являются отечный синдром разного происхождения, включая ХСН, и артериальная гипертензия (в качестве монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными лекарственными препаратами). Препарат Триграмм® соответствует всем требованиям, предъявляемым к качественным генерикам, и биоэквивалентен оригинальному торасемиду фармацевтической компании «Рош» [33, 34].

Заключение

В текущих рекомендациях по ведению пациентов с СН не отдается предпочтения конкретному петлевому диуретику, но, несмотря на существующие различия и сходства, полученные по данным многих клинических исследований и реальной практики, клиницисты чаще используют именно фуросемид. Предпочтение фуросемида торасемиду, возможно, объясняется длительностью его применения (в 1966 г. препарат появился на рынке), а также низкой стоимостью. Торасемид был синтезирован в 1988 г. и до 1993 г. не был одобрен Американским агентством по контролю за продуктами питания и лекарствами, а использовался в основном как препарат резерва у пациентов, резистентных к фуросемиду, а также с почечной недостаточностью или с подозрением на отек слизистой кишечника. Торасемид – петлевой селективный диуретик с более длительным периодом полувыведения, антиальдостероновой активностью, отсутствием синдрома «рикошета», высокими эффективностью, безопасностью и биодоступностью, что позво-

лется рекомендовать торасемид в качестве препарата первого выбора у пациентов с СН.

Литература/References

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (S6): 8–164. / Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. Klinicheskie rekomendatsii OSSN – RKO – RNMOТ. Serdechnaia nedostatochnost': khronicheskaiа (KhSN) i ostraia dekompenirovannaia (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiia. 2018; 58 (S6): 8–164. [in Russian]
2. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 62: e147–239.
3. Mentz R, Kjeldsen K, Rossi G et al. Decongestion in acute heart failure. Eur J Heart Fail 2014; 16 (5): 471–82.
4. Peacock W, Costanzo M, De Marco T et al. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry. Cardiology 2009; 113: 12–9.
5. Neuberger G, Miller A, O'Connor C et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. Am Heart J 2002; 144: 31–8. DOI: 10.1067/mhj.2002.123144
6. Testani J, Brisco M, Turner J et al. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. Circ Heart Fail 2014; 7: 261–70. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000895
7. Aronson D, Burger AJ. Diuretic response: clinical and hemodynamic predictors and relation to clinical outcome. J Card Fail 2016; 22: 193–200. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.07.006
8. Pham D, Grodin J. Dilemmas in the Dosing of Heart Failure Drugs: Titrating Diuretics in Chronic Heart Failure. Cardiac Failure Review 2017; 3 (2): 108–12. DOI: 10.15420/cfr.2017.10:1
9. Buggy J, Mentz R, Pitt B et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. Am Heart J 2015; 169: 323–33.
10. Мареев В.Ю., Выгодина В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением хронической сердечной недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). Сердечная недостаточность. 2011; 12 (3): 3–10. / Mareev V.Iu., Vygodina V.A., Belenkov Iu.N. Diureticheskaia terapiia effektivnymi dozami peroral'nykh diuretikov torasemida (diuvera) i furoseמידa v lechenii bol'nykh s obostreniem khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti (DUEL'-KhSN). Serdechnaia nedostatochnost'. 2011; 12 (3): 3–10. [in Russian]
11. Felker GM. Loop diuretics in heart failure. Heart Fail Rev 2012; 17 (2): 305–11.
12. DiNicolantonio J. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? Future Cardiol 2012; 8 (5): 707–28.
13. Vormfelde S, Brockmoller J. The genetics of loop diuretic effects. Pharmacogenomics J 2012; 12: 45–53.
14. He B, Anderson M. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter. Trends Endocrinol Metab 2013; 24: 21–30.
15. Мареев В.Ю. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). ОССН, РКО. 2016. Сердечная недостаточность. 2017; 1 (18): 3–40. / Mareev V.Iu. i dr. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaiа serdechnaia nedostatochnost' (KhSN). OSSN, RKO. 2016. Serdechnaia nedostatochnost'. 2017; 1 (18): 3–40. [in Russian]
16. Ponikowski P, Voors A, Anker S et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
17. Zannad F, McMurray J, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364: 11–21.
18. Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M et al. Anti-aldosterone effect of torasemide. Eur J Pharmacol 1991; 205: 145–50.
19. Goodfriend T, Ball D, Oelkers W et al. Torsemide inhibits aldosterone secretion in vitro. Life Sci 1998; 63: PL45–50.
20. Gravez B, Tarjus A, Jimenez-Canino R et al. The diuretic torasemide does not prevent aldosterone-mediated mineralocorticoid receptor activation in cardiomyocytes. PLoS One 2013; 8 (9): 1–8.
21. McCurley J, Hanlon S, Wei S et al. Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1301–7.
22. Cosin J, Diez J et al. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002; 4: 507–13.
23. Mentz R, Hasselblad V, DeVore A. Torsemide Versus Furosemide in Patients With Acute Heart Failure (from the ASCEND-HF Trial). Am J Cardiol 2016; 117: 404–11.
24. Piek A, de Boer R, Sillje H. The fibrosis-cell death axis in heart failure. Heart Fail Rev 2016; 21: 199–211.
25. Weber K, Sun Y, Bhattacharya S et al. Myofibroblast mediated mechanisms of pathological remodeling of the heart. Nat Rev Cardiol 2013; 10 (1): 15–26. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.158
26. Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Гиляревский С.Р. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида и фуросемида у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. Сердечная недостаточность. 2013; 14 (2): 55–62. / Ageev F.T., Zhubrina E.S., Giliarevskii S.R. i dr. Sravnitel'naiа effektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primeneniia torasemida i furoseמידa u bol'nykh s kompensirovannoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Vliianie na markery fibroza miokarda. Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 14 (2): 55–62. [in Russian]
27. Trippel T, Van Linthout S, Westermann D et al. Investigating a biomarker-driven approach to target collagen turnover in diabetic heart failure with preserved ejection fraction patients. Effect of torasemide versus furosemide on serum C-terminal propeptide of procollagen type I (DROP-PIP trial). Eur J Heart Fail 2018; 20 (3): 460–70. DOI: 10.1002/ehfj.960
28. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2028–35.
29. Tsutamoto T, Sakai H, Wada A et al. Torasemide inhibits transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2252–3.
30. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A et al. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure. Hypertension 2009; 53 (2): 236–42. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125278
31. Group T. Effects of prolonged-release torasemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded-end point, active-controlled study. Clin Ther 2011; 33: 1204–13.e3
32. Balsam P, Ozierański 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-z
33. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А. Диуретики в лечении артериальной гипертонии. Что нового? Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 13–7. / Baryshnikova G.A., Chorbinskaia S.A. Diuretics in the treatment of arterial hypertension. What's new? Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 13–7.
34. Трухан Д.И. Лечение хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертонии: две цели и один препарат – торасемид. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 79–84. / Trukhan D.I. Treatment of chronic heart failure and arterial hypertension: two aims and one drug – torasemide. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 79–84.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Ларина Вера Николаевна – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: larinav@mail.ru

Место антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности

Н.В.Орлова, Я.Г.Спирякина[✉]

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

[✉]janezo@yandex.ru

Хроническая сердечная недостаточность приобрела масштабы современной эпидемии. В статье рассматриваются вопросы применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов как препаратов, улучшающих выживаемость и качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью, обсуждаются возможные сложности назначения, пути их преодоления, выбор конкретного препарата и возможности повышения приверженности пациентов лечению.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, эплеренон, приверженность терапии.

Для цитирования: Орлова Н.В., Спирякина Я.Г. Место антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 36–40. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.36-40

Review

The place of antagonists of mineralocorticoid receptors in the treatment of chronic heart failure

N.V.Orlova, Ya.G.Spiryakina[✉]

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

[✉]janezo@yandex.ru

Abstract

Chronic heart failure is the modern epidemic. The article discusses the use of antagonists of mineralocorticoid receptors as drugs that improve the survival and quality of life of patients with chronic heart failure, discusses the possible complexity of the appointment, the ways to overcome them, the choice of a particular drug and the possibility of increasing patient adherence to treatment.

Key words: chronic heart failure, antagonists of mineralocorticoid receptors, eplerenone, adherence to therapy.

For citation: Orlova N.V., Spiryakina Ya.G. The place of antagonists of mineralocorticoid receptors in the treatment of chronic heart failure. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 36–40. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.36-40

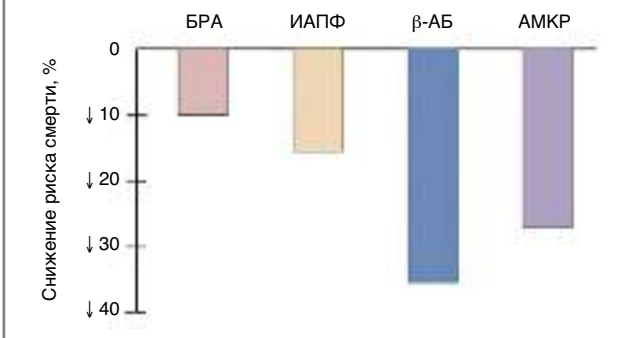
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) приобрела масштабы современной эпидемии. СН страдают около 23 млн человек в мире [1]. В России с этим недугом живут почти 9 млн человек [2]. При этом 1/3 больных с ХСН в нашей стране имеют терминальную стадию заболевания. В то же время каждый 4-й больной с СН в России моложе 60 лет. ХСН является причиной смерти 612 тыс. россиян ежегодно, что почти в 10 раз превышает смертность от инфаркта миокарда. Из 10 человек, которым выставлен диагноз ХСН, в течение 5 лет умрут 5 пациентов, в течение 10 лет – 9 пациентов [3]. При этом каждый 3-й пациент с декомпенсацией СН после выписки из стационара умирает в течение года.

В последние десятилетия отмечается некоторое снижение смертности от ХСН, что многие авторы связывают с широким внедрением в клиническую практику патогенетического подхода к лечению ХСН взамен существовавшему долгие годы лечению препаратами, влияющими на гемодинамику. Сегодня при назначении терапии ХСН целью ставятся не только устранение клинической симптоматики, но и замедление прогрессирования СН, защита органов-мишеней, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов и снижение числа госпитализаций. В основе современных представлений о патогенезе ХСН лежит нейрогуморальная теория, постулирующая ведущую роль гиперактивации нейрогормонов в реализации гемодинамических расстройств. В первую очередь речь идет о гиперактивации симпатoadреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также системы предсердного натрийуретического фактора. Вот почему к основным пре-

паратам, доказавшим способность к снижению заболеваемости и смертности пациентов с ХСН, относятся: блокаторы РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА), антагонисты рецепторов неприлизина, β-адреноблокаторы (β-АБ), ивабрадин и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [2].

Лечение пациентов с ХСН сегодня базируется на «трех китах»: блокаторах РААС, β-АБ и АМКР. С конца 1980-х годов появляются результаты многоцентровых исследований, доказывающих влияние на продолжительность жизни пациентов и клиническую эффективность применения ИАПФ, а затем – в конце 1990-х – и определенных β-АБ при ХСН. Эти классы препаратов занимают ведущее место в клинических рекомендациях, как национальных, так и зарубежных. Исследование RALES, завершившееся в 1999 г., показало положительное влияние антагониста альдостерона спиронолактона на прогноз пациентов с ХСН – препарат достоверно снижал общую смертность (на 30%) и уменьшал число госпитализаций (на 35%), улучшал клиническое течение заболевания. Это исследование показало наличие у калийсберегающего диуретика, известного к тому времени уже почти полвека, функций нейрогуморального модулятора [3]. Следующим шагом признания важной роли АМКР в терапии ХСН стало внесение этой группы препаратов в отечественные и зарубежные клинические рекомендации в качестве основного средства лечения наряду с ИАПФ (или БРА) и β-АБ (класс I, уровень доказанности А). Тройная нейрогормональная блокада – «золотой стандарт» ведения пациентов с ХСН сегодня (рис. 1).

Рис. 1. Препараты, снижающие смертность пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (на основании результатов исследований SOLVD-Treatment, CHARM-Alternative, COPERNICUS, MERIT-HF, CIBIS II, RALES, EMPHASIS-HF) [4].



Альдостерон – это минералокортикоидный гормон, важная составляющая часть РААС. Эффекты альдостерона достаточно хорошо изучены. В настоящее время известны 2 типа минералокортикоидных рецепторов – эпителиальные (почечные) и неэпителиальные (внепочечные). Действие избытка альдостерона на почечные минералокортикоидные рецепторы приводит к нарушению ионного обмена – задержке натрия и жидкости, увеличению экскреции калия и магния, увеличивая тем самым объем циркулирующей крови, повышая артериальное давление. Это

так называемые медленные эффекты альдостерона, реализующиеся в период от нескольких часов до нескольких дней. Воздействие же альдостерона на неэпителиальные рецепторы активирует симпатическую нервную систему, потенцирует снижение активности оксида азота, активацию синтеза коллагена, усиление синтеза коллагеновых волокон, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, увеличению жесткости сосудистой стенки, кардиальному фиброзу и как следствие – ремоделированию миокарда и прогрессированию ХСН, нарушению процессов возбудимости и проводимости в миокарде, а значит, созданию условий для возникновения различных аритмий. Это так называемые быстрые эффекты альдостерона, реализующиеся от нескольких минут до нескольких часов. Таким образом, проявляется негативное воздействие избытка альдостерона на органы-мишени: сердце, сосуды, почки, центральную нервную систему [5–7]. Повышенная концентрация альдостерона в крови является предиктором неблагоприятного течения ХСН и наблюдается почти у 50% пациентов, даже несмотря на применение препаратов, блокирующих РААС (ИАПФ и БРА) [8].

Первый синтезированный и внедренный в клиническую практику АМКР спиронолактон наряду с позитивными эффектами, в частности изученными в исследовании RALES, показал и массу проблем при его применении. Являясь неселективным АМКР, спиронолактон даже в небольших дозах оказывал воздействие на другие стероидные рецепто-

Рис. 2. Эффективность эплеренона у пациентов с ХСН II функционального класса (по данным исследования EMPHASIS-HF).

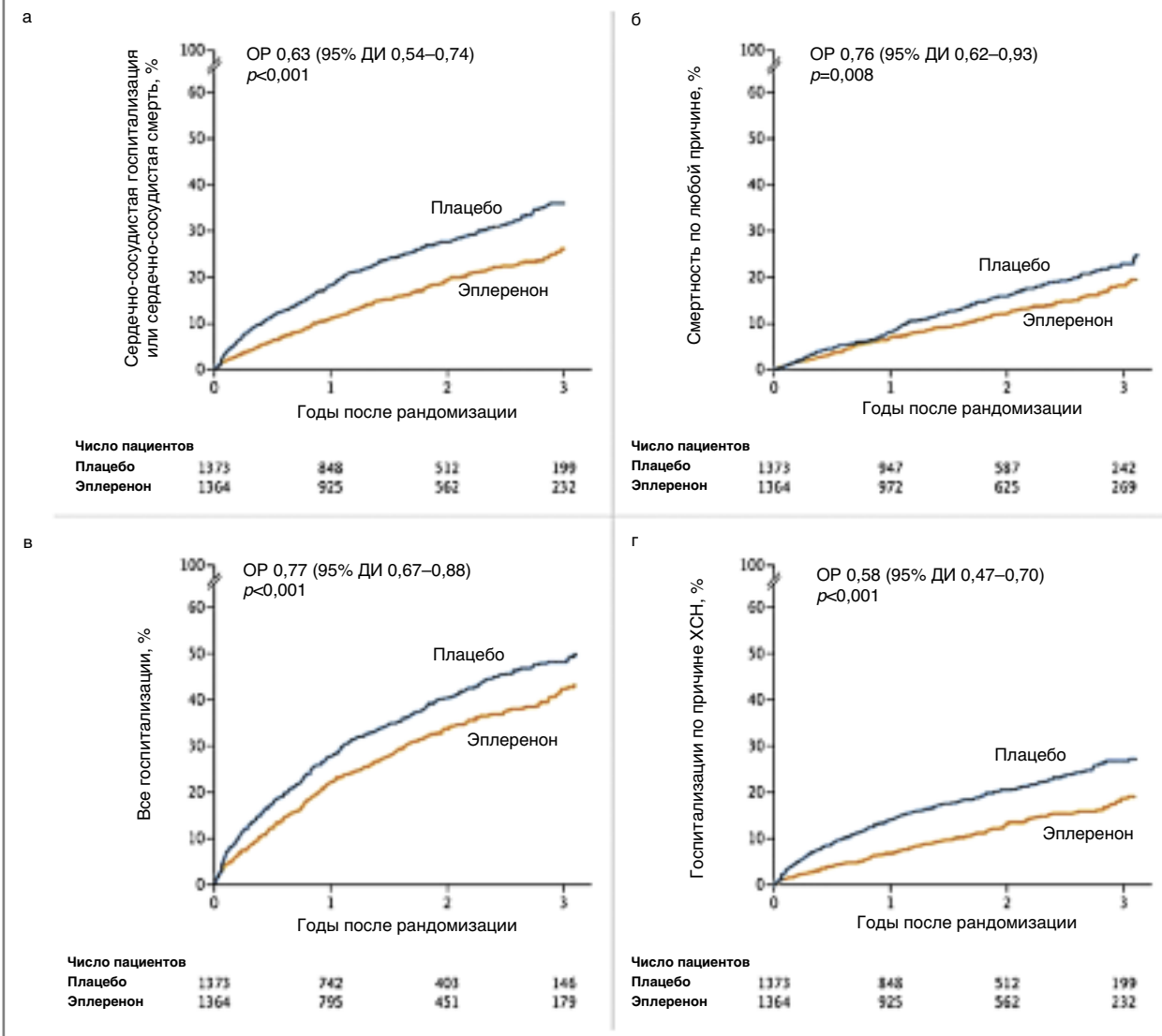


Рис. 3. Основные препятствия в назначении АМКР (S.Dev и соавт.).



ры – прогестероновые рецепторы, рецепторы андрогенов, что зачастую приводило к развитию нежелательных побочных эффектов, таких как гинекомастия, гирсутизм, мастодиния, импотенция, нарушение менструального цикла и как следствие – отказ от терапии спиронолактоном.

Появление на рынке нового препарата, способного селективно блокировать минералокортикоидные рецепторы, открыло новую страницу в истории применения антагонистов альдостерона. В 2003 г. завершилось исследование EPHEMUS (6642 пациента из 37 стран), положившее начало широкому применению эплеренона в клинической практике [9]. В этом исследовании изучались эффекты применения эплеренона в качестве дополнения к стандартной терапии пациентам, перенесшим инфаркт миокарда и имеющим дисфункцию левого желудочка (фракция выброса – ФВ < 40%). Препарат назначался в дозе 25–50 мг в течение 16 мес. Результаты исследования показали, что терапия эплереноном снижает риск общей смертности на 15% по сравнению с плацебо, а риск смерти или госпитализации по причине сердечно-сосудистых заболеваний – на 13%, риск внезапной смерти снижался на 21%.

Другое исследование EMPHASIS-HF, завершившееся досрочно, изучало эффекты длительного приема эплеренона 2737 пациентами с ХСН II функционального класса с систолической дисфункцией (средняя ФВ пациентов в исследовании составила 26,1%). В этом исследовании впервые изучалась эффективность АМКР у пациентов с клинически умеренно выраженной СН. Применение эплеренона у таких пациентов в течение 21 мес в дополнение к стандартной терапии ХСН снижало смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 37% [10]. Кроме того, снижался риск смерти по любой причине на 24% и вследствие прогрессирования ХСН – на 32%, количество госпитализаций снижалось на 23%, госпитализации по причине ХСН – на 42% (рис. 2).

Эплеренон в отличие от спиронолактона, являясь высокоселективным АМКР, лишен многих побочных эффектов второго. Во-первых, эплеренон обладает крайне низким сродством к прогестероновым, глюкокортикоидным и андрогенным рецепторам, следовательно, практически не вызывает эндокринных нарушений и расстройств в половой сфере. Например, у мужчин, принимавших спиронолактон, в 10% случаев выявлялась гинекомастия или мастодиния [3]. У мужчин, принимавших эплеренон, те же нежелательные явления выявлялись значительно реже: в 0,5% случаев (исследование EPHEMUS) и в 0,7% случаев (исследование EMPHASIS-HF). Сродство эплеренона к минералокортикоидным рецепторам практически в 40 раз меньше, чем у спиронолактона. Однако и период полувыведения ($T_{1/2}$) препарата составляет 4–6 ч, в то время как у спиронолактона $T_{1/2}$ его активных метаболитов составляет

до 96 ч, эплеренон практически в 2 раза слабее связывается с белками плазмы. Достаточно короткий $T_{1/2}$ препарата имеет важное значение в клинической практике. Хроническая болезнь почек часто сопутствует ХСН. Пациенты с нарушением функции почек, особенно терминальные пациенты, а также пациенты с нарушением функции печени в случае применения эплеренона более защищены от гиперкалиемии и гиперазотемии. При развитии подобных нарушений у пациентов, принимающих спиронолактон, отмена препарата не дает быстрого и нужного эффекта именно за счет достаточно длительного $T_{1/2}$ активных метаболитов.

Несмотря на доказательства эффективности АМКР и включение их в клинические рекомендации по терапии пациентов с ХСН, не более 1/3 пациентов, которым показан прием этих препаратов, действительно получают их [11].

На рис. 3 представлена схема причин низкой приверженности применению АМКР как со стороны пациента, так и со стороны врачей, предложенная S.Dev и соавт. [11]. Наиболее актуальной причиной отказа от назначения или неукрепления на терапии являются побочные эффекты препарата, а также проблема ведения пациента разными врачами. Например, назначение АМКР в стационаре не всегда бывает продолжено в амбулаторном звене ввиду сложности контроля биохимических показателей, нерешительности врачей или неприверженности самого пациента. Однако в американском исследовании L.Curtis и соавт. показано, что если пациенты получают рекомендацию принимать АМКР при выписке из стационара, то такие пациенты редко прекращают прием этих препаратов в течение последующего года (не более 7,9%), напротив, в случае неполучения рекомендации принимать АМКР при выписке из стационара пациентам практически никогда не назначался препарат этой группы амбулаторно [12].

Одним из грозных побочных эффектов АМКР, препятствующих назначению препарата, особенно у пациентов со скомпрометированной функцией почек, является гиперкалиемия. Гиперкалиемия при приеме эплеренона в клинических исследованиях развивалась у 8% пациентов (против 3,7% у пациентов, принимавших плацебо), гипокалиемия отмечалась в 1,2% случаев приема эплеренона (в группе плацебо – 2,2%) [10]. Риск гиперкалиемии, безусловно, увеличивается при одновременном назначении АМКР и препаратов, блокирующих РААС (ИАПФ, БРА), а также у пациентов с хронической болезнью почек. Однако современные клинические исследования показали, что при повышении уровня калия в крови требовалась коррекция дозы АМКР и практически никогда не требовалась полная отмена препарата. Кроме того, повышение уровня калия в крови не коррелирует с увеличением риска общей смертности [9].

Улучшить приверженность терапии АМКР можно в том случае, когда врач не только хорошо информирован о важности назначения препаратов в конкретных клинических ситуациях, но и четко понимает, как вести пациентов на этих препаратах, а самое главное – каким образом необходимо контролировать безопасность и что делать в случаях, когда показатели анализов выходят за пределы ожидаемых значений. Современные рекомендации предлагают врачам достаточно четкий и структурный план ведения пациентов с ХСН, в котором предусмотрено назначение препаратов АМКР всем пациентам с ХСН II–IV функциональных классов со сниженной ФВ левого желудочка (<40%) для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния, а также пациентам с ХСН и ФВ левого желудочка 40% и более для снижения числа госпитализаций по поводу ХСН. С осторожностью следует назначать АМКР при повышении уровня калия в крови более 5 ммоль/л, при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м², а также при одновременном

назначении с блокаторами РААС, другими калийсберегающими диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, ингибиторами СУРЗА4 (при назначении эплеренона). Соответственно, перед назначением АМКР необходимо проверить функцию почек пациента и уровень калия в крови. Начинать лечение следует с минимальной дозы – 25 мг (как для эплеренона, так и для спиронолактона) с последующей титрацией до 50 мг. Повышать дозу препарата следует через 4–8 нед от начала терапии. Мониторировать уровень калия в крови и почечную функцию следует через неделю после начала терапии или повышения дозы препарата, затем – через месяц, 2 мес, 3, 6, 9 и 12 мес. Через год приема препарата контроль биохимического анализа крови рекомендуется выполнять каждые 4 мес [13]. При повышении уровня калия в крови более 5,5 ммоль/л или снижении СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² дозу препарата следует уменьшить вдвое с последующим контролем биохимических показателей. При повышении уровня калия в крови более 6 ммоль/л или снижении СКФ < 20 мл/мин/1,73 м² прием АМКР должен быть немедленно прекращен.

Проблема низкой приверженности терапии АМКР, связанной с пациентом, возникает в тех случаях, когда пациент недостаточно информирован врачом о необходимости и важности приема препарата, когда развиваются побочные эффекты препарата или пациент придает большое значение возможному развитию нежелательных явлений, а также если пациент принимает достаточно много различных лекарств. Проблема полипрагмазии, безусловно, возникает у тяжелых пациентов, у пожилых пациентов, при наличии сопутствующей патологии. В эту категорию, конечно, входят больные с ХСН. Грамотный выбор терапии, тщательный подбор лекарств с учетом возможных взаимодействий, а также использование при возможности фиксированных комбинаций препаратов и полипильюль помогают преодолеть сложности, связанные с полипрагмазией. Значительно повысить приверженность пациента может правильно установленный контакт с врачом. Несмотря на загруженность врача и частую нехватку времени, пациент всегда должен получить четкие инструкции по приему препарата, объяснения важности и необходимости конкретного лечения, а также информацию о вариантах действия при ухудшении самочувствия. Пациенту необходимо объяснить, что улучшение от приема препарата он почувствует не мгновенно, а лишь спустя несколько недель или даже месяцев

регулярной терапии в адекватной дозе. Большую пользу в повышении комплаенса приносят школы для пациентов. Предотвратить развитие большинства побочных эффектов АМКР можно с помощью правильного подбора препарата. Применение эплеренона доказанно вызывает значительно меньше нежелательных явлений, лучше переносится пациентом, легче поддается управлению при необходимости быстрой коррекции дозы или отмены препарата.

Несмотря на немалые достижения современной медицины в лечении ХСН, проблема смертности и качества жизни таких пациентов до сих пор актуальна. Выживаемость пациентов с ХСН со сниженной ФВ сравнима с выживаемостью при некоторых онкологических заболеваниях. Применение АМКР у пациентов с ХСН, являясь компонентом тройной

нейрогормональной блокады, позволяет значительно снизить количество госпитализаций, улучшить клиническое состояние пациентов, повысить их выживаемость. Блокирующее действие АМКР на концентрацию альдостерона в крови обладает мощным органопротективным действием, защищая такие важные органы-мишени, как сердце, почки, головной мозг, сосуды. При выборе конкретного препарата из группы следует обращать внимание на профиль эффективности, безопасности препарата и его переносимость. Эплеренон, высокоселективный блокатор минералокортикоидных рецепторов, обладающий высокой эффективностью, является максимально безопасным препаратом группы АМКР, лишенным основной массы побочных эффектов своего предшественника спиронолактона. Особенности фармакокинетики эпле-

ренона позволяют отнести его к достаточно легко управляемым препаратам, назначение которых удобно и безопасно у тяжелых коморбидных пациентов, т.е. у большинства больных с ХСН.

Немаловажным моментом для пациентов зачастую становится цена препарата. Особенное значение она имеет для коморбидных пациентов, вынужденных приобретать большое количество различных лекарств. Появление на рынке препаратов-генериков дает выбор пациентам в экономическом плане, позволяя уменьшить затраты на лечение. Например, на российском рынке существует генерическая форма эплеренона – препарат Эспиро («Акрихин»). Если говорить об экономике здравоохранения в целом, то лечение ХСН по своим затратам превосходит лечение многих онкологических заболеваний и составляет порядка 1–2% бюджета всего здравоохранения. По данным многих стран расходы на лечение обострений ХСН в 5–6 раз превосходят затраты на поддерживающее лечение. Поэтому использование препарата, доказанно уменьшающего смертность, количество госпитализаций, замедляющего прогрессирование ХСН, оправдано не только с клинической точки зрения, но и с экономической.

Литература/References

1. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013; 113 (6): 646–59.
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечная недостаточность. 2017; 18 (1): 3–40. / Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' (KhSN). *Serdechnaja nedostatochnost'*. 2017; 18 (1): 3–40. [in Russian]
3. 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.
4. Prabhaskar C Manoria, Pankaj Manoria, Nidhi Mishra. Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibitor for the Treatment of Cardiovascular Diseases: A New Approach. *Hypertension* 2016; 2 (3): 145–52.
5. Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel ER et al. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 327–34.
6. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–65.
7. Chai W, Garrelds IM, de Vries R et al. Nongenomic effects of aldosterone in the human heart: Interaction with angiotensin II. *Hypertension* 2005; 46: 701–6.
8. Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Int Med Res* 2001; 29: 13–21.
9. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
10. Zannad F, McMurray JJV, Henry Krum H et al. for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
11. Dev S, Hoffman TK, Kavalieratos D et al. Barriers to Adoption of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients With Heart Failure: A Mixed-Methods Study. *Am Heart Assoc* 2016; 5: e002493
12. Curtis LH, Mi X, Qualls LG et al. Transitional adherence and persistence in the use of aldosterone antagonist therapy in patients with heart failure. *Am Heart J* 2013; 165: 979–86.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129–200.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Орлова Наталья Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Спирякина Яна Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: janezo@yandex.ru

Эффективность применения каптоприла при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональной патологией

В.В.Евдокимов, А.Г.Евдокимова[✉], Е.В.Коваленко, О.И.Терещенко

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 освещается важность проблемы коморбидной кардиопульмональной патологии с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Представлены результаты собственного исследования по оценке эффективности каптоприла в составе комплексной терапии.

Цель исследования – изучение клинической эффективности применения каптоприла в составе комплексной терапии больных с ХСН с кардиопульмональной патологией.

Материал и методы. Исследованы 44 больных с ХСН II–III функционального класса (ФК) ишемического генеза и хронической обструктивной болезнью легких. Больные распределялись в 2 группы: 1-я (34 больных) принимала каптоприл; 2-я (10 больных) получала терапию без добавления каптоприла. Оценивалась динамика: ФК ХСН, теста с 6-минутной ходьбой, качества жизни (MLHFQ), показателей суточного мониторирования артериального давления и холтеровского мониторирования электрокардиограммы, эхокардиографии, функции внешнего дыхания, агрегации тромбоцитов и вязкости крови.

Результаты и заключение. Применение каптоприла в составе терапии привело к улучшению течения заболевания, достоверно увеличилась толерантность к физической нагрузке. Уменьшилось количество и продолжительность эпизодов ишемии на 24 и 19% соответственно ($p < 0,05$). Отмечено улучшение показателей внутрисердечной и периферической гемодинамики. Так, фракция выброса левого желудочка увеличилась на 19%, давление в легочной артерии снизилось на 17%, улучшились показатели функции внешнего дыхания, агрегации тромбоцитов и реологии крови.

Ключевые слова: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, каптоприл, карведилол, тiotропиум бромид, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, кардиопульмональная патология.

Для цитирования: Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Терещенко О.И. Эффективность применения каптоприла при терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональной патологией. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 41–46. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.41-46

Original research

Captopril effectiveness in treatment of patients with congestive heart failure and cardiopulmonary pathology

V.V.Evdokimov, A.G.Evdokimova[✉], E.V.Kovalenko, O.I.Tereshchenko

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

[✉]Aevdokimova@rambler.ru

Abstract

The article covers the importance of cardiopulmonary pathology and congestive heart failure (CHF) comorbidity. Results of author's study of captopril effectiveness in complex therapy are presented.

Objective: to study clinical effectiveness of captopril use in complex therapy of patients with CHF and cardiopulmonary pathology.

Materials and methods. The study included 44 patients with CHF of II–III functional class (FC) of ischemic genesis comorbid with chronic obstructive pulmonary disease. The patients were divided into 2 groups: group 1 included 34 patients who received captopril, group 2 included 10 patients in whom captopril was not used. The patients' dynamics was assessed with CHF FC, 6 minutes walk test, quality of life (MLHFQ), 24-hour blood pressure monitoring, Holter electrocardiography monitoring, cardiac ultrasound, respiratory function, platelet aggregation, and blood viscosity parameters.

Results and conclusion. Captopril use resulted in disease course improvement and statistically significant physical activity tolerance increase. The amount and duration of ischemia episodes decreased by 24 and 19%, respectively ($p < 0,05$). Improvement of cardiac and periphery hemodynamics parameters was observed. Left ventricular ejection fraction increased by 19%, pulmonary artery pressure decreased by 17%, respiratory function, platelet aggregation, and hemorheology parameters improvement was observed.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitor, captopril, carvedilol, tiotropium bromide, congestive heart failure, ischaemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, cardiopulmonary pathology.

For citation: Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Tereshchenko O.I. Captopril effectiveness in treatment of patients with congestive heart failure and cardiopulmonary pathology. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 41–46. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.41-46

Патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем имеет огромное медико-социальное значение, определяя высокий уровень заболеваемости, инвалидности и смертности во всем мире. Около 90% всех случаев смерти от сердечно-сосудистой патологии приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт, в развитии которых ведущую роль играют атеро-

склероз и артериальная гипертензия (АГ). Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 4-е место в структуре причин смертности, а к 2020 г. ожидается, что это заболевание будет находиться на 3-м месте среди основных причин смерти [1–3].

Сочетание ИБС и ХОБЛ, особенно у курильщиков, – явление распространенное, и в старших возрастных группах

сочетание дыхательной и коронарной недостаточности превосходит частоту любой другой нозологической констелляции, определяя известные трудности в диагностике, требуя более тщательного обследования и затрудняя выбор адекватной терапии. При этом у больных с ИБС выявляются респираторные нарушения в 30–90% случаев, а прогноз таких больных определяет скорость прогрессирования сердечной и легочной недостаточности [4–6].

ХОБЛ и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются двумя взаимоотягощающимися заболеваниями и, по данным разных авторов, сочетание их достигает от 35 до 62%, а смертность составляет в этой группе больных около 50% [7–9]. Таким образом, сочетание ХСН и ХОБЛ требует особого внимания, своевременной диагностики и эффективного лечения, улучшающего качество жизни и прогноз. При таком опасном «тандеме» имеет место развитие кардиопульмонального континуума, в котором ХОБЛ играет роль фактора риска, ухудшающего прогноз ХСН. Установлено, что риск прогрессирования и смерти больных ХОБЛ определяет уровень объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ [6]. С ранних стадий развития ХОБЛ имеет место системное воспаление с повышением уровня С-реактивного белка, фибриногена, лейкоцитов, интерлейкинов (интерлейкин-1 β , -6, -8); фактора некроза опухоли α , молекул межклеточной адгезии (VCAM-1) и прочих, что приводит к эндотелиальной дисфункции с развитием патологических реакций с преобладанием вазоконстрикции вначале на клеточном уровне, затем на полиорганном. Кроме того, активированные нейтрофилы синтезируют избыточное количество свободнорадикальных окислов, которые усиливают дисфункцию эндотелия, поражаются органы-мишени. Таким образом, создаются условия для развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии. При ХОБЛ и ХСН гиперактивируются ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), симпатoadренальная и парасимпатическая системы, которые также играют важную роль в патогенезе указанных заболеваний [10, 11]. Современная терапия ХСН и ХОБЛ основывается на отечественных и международных рекомендациях, и на сегодняшний день нет прямых доказательств того, что больные ХОБЛ должны лечиться иначе при сопутствующей ХСН [12–15].

Эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) прослеживается на всех этапах развития сердечно-сосудистого континуума, начиная с АГ и до развития ХСН. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали их высокую эффективность при разных сердечно-сосудистых заболеваниях, и результаты этих исследований отражены в отечественных и международных рекомендациях. ИАПФ успешно применяются у больных АГ, стабильной ИБС, при остром инфаркте миокарда, постинфарктном кардиосклерозе, диабетической нефропатии и ХСН.

У больных с ИБС и ХСН эффективность ИАПФ в плане клинического течения, прогноза и качества жизни доказана крупномасштабными исследованиями (CONSENSUS, SOLVD, V-HeFT).

Проблема диагностики и лечения ХСН ишемического генеза и ХОБЛ в отдельности изучена достаточно полно. Однако имеются единичные исследования, посвященные ведению больных с сочетанными формами коронарной, сердечной и дыхательной недостаточности.

Известно, что гипоксия у больных ХОБЛ приводит к активации РААС с системной вазоконстрикцией, увеличением нагрузки на сердце, повышением потребности миокарда в кислороде, ишемией почек, задержкой натрия и воды, развитием отечного синдрома, потенцированием активации альдостерона, симпатoadренальной системы, вазопрессина, эндотелина, токсическим повреждающим действием на кардиомиоциты, стимуляцией реакции генети-

ческого ответа и клеточного роста, ведущих к гипертрофии кардиомиоцитов и гиперплазии фибробластов, активации апоптоза. Таким образом, активация РААС участвует в патогенезе легочных и внелегочных проявлений ХОБЛ, способствует ремоделированию легких, деструкции паренхимы и развитию эмфиземы [10, 11]. Выделяемый ангиотензин II стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов альвеолярными клетками 1-го типа, что еще больше вызывает повреждение легочной ткани и способствует развитию фиброза вокруг бронхиол, разрушение легочного сосудистого рисунка с последующими вентиляционно-перфузионными нарушениями. Все перечисленное способствует прогрессированию системной и легочной гипертензии, вызывая структурно-функциональные изменения сердечной мышцы обоих желудочков, ухудшая течение ХСН [6, 7].

Ряд исследований были посвящены стратификации пациентов по полиморфизму гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Были обнаружены генотипы DD>ID>II. Так, генотип DD встречался у курильщиков с ХОБЛ и в 2 раза повышал риск ее развития. Кроме того, при ХОБЛ генотип DD был связан с развитием легочной гипертензии и повышением легочного сосудистого сопротивления. В рандомизированном двойном перекрестном исследовании были изучены эффекты каптоприла у 36 пациентов с ХОБЛ. Было показано, что у больных, принимавших каптоприл с генотипом ID и II, отмечалось улучшение в показателях давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления на фоне циклических физических упражнений и терапии ИАПФ, что может зависеть от АПФ-генотипа [16].

Исходя из этого, патогенетически оправданно применение ИАПФ в терапии больных с сочетанной кардиопульмональной патологией.

Мы оценили эффективность включения каптоприла (Капотен, АО «Акрихин») – липофильного ИАПФ в комплексную терапию ХСН у больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ. Каптоприл обладает класс-эффектами ИАПФ. В отличие от большинства ИАПФ, каптоприл имеет дополнительный механизм антиоксидантной защиты за счет наличия в химической структуре препарата сульфгидрильной группы. Препарат способствует торможению перекисного окисления липидов, увеличению оксида азота и содержанию магния внутри клетки, что способствует выраженному кардиопротективному, вазопротективному и антиишемическому эффектам, препятствует развитию толерантности к нитратам, оказывает нефропротективное действие. Благодаря увеличению продукции простагландина E₂, улучшению связывания инсулина с рецепторами каптоприл положительно влияет на углеводный обмен, уменьшая инсулинорезистентность. Непродолжительный эффект (период полувыведения в плазме крови составляет 2–3 ч) каптоприла обеспечивает его высокую безопасность на этапах титрования доз у больных с ХСН.

При ХСН каптоприл одним из первых показал свою эффективность у больных с дисфункцией левого желудочка – ЛЖ (фракция выброса – ФВ \leq 40%) после перенесенного инфаркта миокарда. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) каптоприл повышал выживаемость, снижал частоту осложнений и смерти от них [17]. Применение каптоприла способствовало достоверному уменьшению смертельных и несмертельных осложнений на 21%, смертности от прогрессирующей ХСН – на 36%, риска развития повторного инфаркта миокарда – на 25%, частоты развития тяжелой ХСН – на 37% и частоты декомпенсаций, потребовавших госпитализации, – на 22%. Полученные результаты исследований, которые подтвердились и в исследовании ELIT II [18], позволили оставить ИАПФ на стартовой позиции при лечении больных с ХСН, связанной с

систолической дисфункций ЛЖ, с возможным переходом на блокаторы рецепторов ангиотензина.

Каптоприл более 40 лет существует на фармацевтическом рынке и до настоящего времени не потерял своей актуальности. Поэтому представляется интересным применение каптоприла в терапии больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ.

Цель исследования – изучение клинической эффективности применения каптоприла в составе комбинированной терапии (β -адреноблокатор, М-холинолитик тиотропиум бромид; диуретики, сердечные гликозиды и нитрат, ингаляционные глюкокортикостероиды – ИГКС в стабильно низких дозах по потребности), его влияния на качество жизни, показатели ишемии миокарда, внутрисердечной гемодинамики, ремоделирования сердца, тромбоцитарный гемостаз, реологические свойства крови и липидный спектр у больных с ХСН II–III функционального класса (ФК) на фоне ИБС в сочетании с ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 44 больных (34 мужчин и 10 женщин) в возрасте 45–75 лет (средний возраст $64,1 \pm 2,7$ года) с ХСН II–III ФК по NYHA, на фоне постинфарктного кардиосклероза с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ и ХОБЛ II–III стадии (GOLD, 2013 г.) с дыхательной недостаточностью I–II степени. Легочный процесс был вне обострения.

Критерии исключения: в исследовании не включались больные, имевшие ХСН IV ФК, острый инфаркт миокарда в течение 6 мес, предшествующих включению в исследование, пороки сердца (врожденные и приобретенные), дилатационную и гипертрофическую кардиомиопатию, артериальную гипотонию с систолическим артериальным давлением менее 90 мм рт. ст., обострение ХОБЛ, бронхиальную астму.

Пациенты поступали в стационар ГБУЗ ГКБ №52 для подбора адекватной терапии и включались в исследование после добровольного подписания информированного согласия. Исследование было простым открытым контролируемым и предварительно было одобрено локальным этическим комитетом больницы.

Исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе, в условиях стационара, достигались стабилизация клинического состояния больного, положительный диурез, не возобновлялись приступы кардиальной астмы и возникала возможность эффективной терапии *reg os*. На этом этапе методом случайной выборки пациенты распределялись в 2 группы.

Первую группу составили 34 пациента, 25 мужчин и 9 женщин, в возрасте $63,1 \pm 4,6$ года, из них 21 (62%) – курильщики. Больные I-й группы получали каптоприл (Капотен, АО «Акрихин») в дополнение к комплексной терапии. Подбор дозы препарата проводился методом титрования с начальной дозы 6,25 мг, под контролем клинического состояния пациента, артериального давления и суточного диуреза. Клинически эффективная средняя доза после титрования составила $35,8 \pm 5,1$ мг/сут.

Карведилол (Акридилол, АО «Акрихин») титровался медленно с этапами титрования через 2 нед, начиная с $3,25$ мг/сут, до клинически эффективной, средняя доза составила $24,2 \pm 2,4$ мг/сут. Сердечные гликозиды назначались 15 (44%) больным с тахисистолической формой мерцательной аритмии. ИГКС получали 8 больных.

Стенокардия II–III ФК была определена у 9 (26%) больных.

Вторая группа (контрольная) – 10 человек, средний возраст $64,3 \pm 3,1$ года, 9 мужчин и 1 женщина, из них 7 были курильщиками, которым назначалась стандартная терапия ИБС и ХОБЛ без добавления каптоприла (из-за непереносимости ИАПФ). Карведилол к концу периода титрования больные получали в средней дозе $22,5 \pm 2,5$ мг/сут. Дигоксин получали 5 (50%) больных с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардию II–III ФК имели 4 (40%) человек. ИГКС получали 3 (30%) больных. Период наблюдения составлял 6 мес.

Базисную терапию ХОБЛ проводили всем пациентам путем назначения тиотропиума бромида (Спирива, «Берингер Ингельхайм») в дозе 18 мкг/сут ингаляционно, эффективность и безопасность которого

Показатель	1-я группа (n=34)		2-я группа (n=10)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
ФК ХСН (NYHA)	2,6±0,2	1,9±0,1*	2,4±0,1	2,2±0,1
Качество жизни (MLHFQ), баллы	55±5,2	32±6,4**	53±6,0	50±5,8
Тест 6-минутной ходьбы, м	300±30	395±25*	325±25	375±25

Здесь и далее в табл. 2, 3: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достоверность изменений относительно исходных значений.

Показатель	1-я группа (n=34)		2-я группа (n=10)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
ИКДО, мл/м ²	121,5±10,4	103,4±6,7*	123,8±12,4	117,4±10,3
ИКСО, мл/м ²	83,0±8,5	68,6±5,3*	86,4±9,3	77,8±9,1
ФВ, %	35,5±0,7	42,4±3,2*	32,8±4,3	35,4±4,0
ПЖ, мм	3,01±0,02	2,8±0,05*	3,1±0,08	3,0±0,06
ИММ, г/м ²	134,8±8,6	115,9±6,7*	136,3±10,1	129,7±9,4
СДЛА, мм рт. ст.	22,2±0,8	18,5±1,0**	21,0±0,5	19,8±0,7
ОПСС, динхс/см ⁵	1371,9±69,8	1221,1±65,2*	1348,1±89,3	1301,5±87,2

Примечание. ИКДО – индекс конечного диастолического объема; ИКСО – индекс конечного систолического объема; СДЛА – сердечное давление в легочной артерии.

доказана в глобальном, продолжительном 4-летнем исследовании UPLIFT ((Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium). Согласно рекомендациям ОССН (2016 г.) и GOLD (2017 г.) назначение пролонгированных антихолинергических препаратов имеет преимущества у больных ХОБЛ в сочетании с ХСН.

Больные обеих групп исходно по основным характеристикам не отличались, что позволило сравнивать их в дальнейшем.

Клиническая эффективность разных схем терапии изучалась на основании динамики ФК ХСН. Толерантность к физической нагрузке определялась в пробе с 6-минутной ходьбой. Качество жизни пациентов оценивалось с помощью опросника Миннесотского университета (MLHFQ). Исследование параметров центральной гемодинамики, ремоделирования ЛЖ осуществлялось на аппарате VOLUSON 730 Expert (General Electric, США), с использованием двухмерной (В-режим), одномерной (М-режим) эхокардиографии и доплерографии. Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась на спирометре открытого типа Spiro USB, работающем с компьютерной программой Spida 5.

Для оценки эпизодов ишемии миокарда проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) на портативном регистраторе ЭКГ и артериального давления (осциллометрическим методом) CardioTens (Meditech, Венгрия). Тромбоцитарный гемостаз изучался по методу Борна в модификации В.Г.Лычева. Реологические свойства крови и плазмы определялись на вискозиметре ротационного типа АКР-2. Показатели липидного спектра крови определяли ферментативным методом. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 5.1 (StatSoft, США). Описание изучаемых параметров в группах производилось путем расчета средних значений и стандартной ошибки. Парные групповые сравнения проводились непараметрическим методом Манна–Уитни и параметрическими методами с использованием t-критерия для относительных величин. За величину значимости различий принято $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Каптоприл хорошо переносился больными. Отказов от приема препарата не было. За время наблюдения в обеих группах отмечалось улучшение клинического течения за-

болевания, качества жизни, увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение ФК ХСН, однако положительная динамика показателей была более выраженной в 1-й группе на фоне сочетанного применения каптоприла и карведилола и носила достоверный характер (табл. 1).

К концу наблюдения на фоне приема каптоприла и карведилола достоверно уменьшились систолическое и диастолическое артериальное давление на 9,5 и 8,2% соответственно, при этом средние показатели не выходили за пределы нормальных значений, что важно у больных с ХСН, склонных к гипотонии.

По данным суточного мониторирования ЭКГ эпизоды ишемии миокарда исходно зарегистрированы у 24 (71%) больных. К завершению наблюдения на фоне приема каптоприла и $\beta_{1,2}$, α_1 -адреноблокатора (карведилола) отмечалось достоверное уменьшение количества и продолжительности эпизодов ишемии миокарда на 24 и 19% соответственно. В контрольной группе динамика указанных показателей составила 18% и 16%. Полученные результаты подтверждают антиишемический эффект проводимой терапии, связанный с эффектами каптоприла: вазопротективными свойствами за счет уменьшения гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток, улучшения функции эндотелия в результате снижения ангиотензина II, альдостерона, вазопрессина и повышения брадикинина, простагландинов и предсердно-натрийуретического фактора. Дополнительный вклад внес неселективный карведилол с α_1 -блокирующей активностью, обладающий антиишемическими, вазодилатирующими и антипролиферативными эффектами.

По результатам эхокардиографии у больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ наблюдаются выраженные процессы дезадаптивного ремоделирования обоих желудочков, снижение сократительной функции миокарда ЛЖ. При прогрессировании ХСН у больных с кардиопульмональной патологией еще больше нарастает нагрузка на сердце, обусловленная повышением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), сопротивления легочных и коронарных сосудов, что приводит к дальнейшей гипертрофии миокарда [19]. Прогрессирующая альвеолярная гипоксия выступает как самостоятельный фактор формирования легочной гипертензии.

К концу периода наблюдения в 1-й группе терапия каптоприлом и карведилолом способствовала уменьшению

Таблица 3. Динамика показателей ФВД на фоне терапии (M±sd)

Показатель (%)	1-я группа (n=34)		2-я группа (n=10)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
ФЖЕЛ	64,4±4,2	69,3±3,9	63,3±3,9	70,1±4,0*
МОС 25	63,2±3,0	72,5±3,0*	65,1±3,2	72,1±4,0
МОС 50	53,8±3,0	61,8±2,7*	51,6±2,0	60,2±2,5*
МОС 75	39,5±2,5	64,9±2,4*	42,8±2,3	65,2±2,0*
ОФВ ₁	48,4±2,8	55,6±2,0*	47,8±1,5	54,7±1,8*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	72,9±3,4	80,2±3,1*	74,0±3,5	80,1±2,9

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; МОС – максимальные объемные скорости экспираторного потока.

размеров ЛЖ и правого желудочка (ПЖ), индекса массы миокарда (ИММ), улучшению систолической функции ЛЖ. Отмечалось увеличение ФВ ЛЖ в среднем на 20,1%, по сравнению с контролем (12,5%); уменьшение степени легочной гипертензии в группе каптоприла составило 16,7%, а в контрольной группе – 5,7%, что свидетельствует о способности каптоприла влиять на структурно-функциональное состояние сердца (табл. 2).

Таким образом, каптоприл с карведилолом оказывают более выраженное положительное влияние на центральную и периферическую гемодинамику, уменьшая пред- и постнагрузку, снижают давление в артериях большого и малого кругов кровообращения по сравнению со 2-й группой больных, не принимавших ИАПФ.

В группах больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ были резко снижены максимальные объемные скорости выдоха, что свидетельствует об обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей. Кроме того, отмечалось снижение жизненной емкости легких, что может быть обусловлено рестриктивными процессами в легких.

При оценке динамики показателей ФВД в обеих группах под влиянием терапии наблюдалось их улучшение, однако в 1-й группе отмечалась более выраженная положительная динамика основных параметров ФВД, так, прирост ОФВ₁ составил 14,8%, а во 2-й группе – 12,6% (табл. 3).

Положительная динамика показателей ФВД по данным спирометрии на фоне приема ИАПФ и карведилола с вазодилатирующим эффектом, пролонгированного бронходилататора – тиотропиума бромида, по-видимому, обусловлена коррекцией бронхообструктивного синдрома и снижением давления в легочной артерии, что приводит к улучшению капиллярно-альвеолярных взаимоотношений и повышению эластичности бронхолегочной ткани. Следует отметить, что в течение 1-го месяца применения карведилола в обеих группах отмечалось незначительное ухудшение показателей ФВД, исчезнувшее в процессе дальнейшего лечения.

Через 6 мес комплексной терапии в 1-й группе отмечено достоверное снижение исходно повышенной спонтанной и индуцированной агрегационной активности тромбоцитов на 25,8 и 18,0% соответственно. Во 2-й группе изменения указанных показателей не достигли статистической значимости.

Вязкость крови на больших и средних скоростях сдвига (200 и 100 об/с), характеризующая состояние в артериях крупного и среднего калибра, изначально умеренно повышенная, в 1-й группе уменьшалась на 8,3 и 8,2% соответственно. Во 2-й группе отмечалось менее выраженное уменьшение этих показателей – на 4,9 и 5,1% соответственно. На скорости сдвига 20 об/с, характеризующей состояние микроциркуляторного русла, исходно в обеих группах отмечалось существенное увеличение вязкости крови. После 6 мес лечения в 1-й группе произошло более выраженное уменьшение этого показателя (23%). Одновременно наблюдалось улучшение исходно нарушенных показателей агрегации эритроцитов на 9,3%. Увеличилась деформируемость эритроцитов на 4,0%, что, по-видимому, свя-

зано с улучшением вязкоэластических свойств мембран клеток. Однако в целом показатели вязкости крови не достигли нормальных величин ни на одной из скоростей сдвига.

Изменения агрегационной активности тромбоцитов и реологических свойств крови, по-видимому, можно объяснить как улучшением показателей центральной гемодинамики, так и антиагрегационными эффектами карведилола [19] и каптоприла, который связан с угнетением активности циклооксигеназы тромбоцитов и способностью тормозить деградацию брадикинина.

К окончанию периода наблюдения ни в одной из групп не выявлено значимых изменений липидного профиля. Однако в 1-й группе наблюдалась благоприятная тенденция в виде снижения общего холестерина (ОХС) на 6,7%, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 3,6, 2,5 и 6,7% соответственно, повысилась содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 8,1%. Во 2-й группе отмечалась тенденция к негативным изменениям показателей липидов крови. Уровень ОХС, ЛПНП и ЛПОНП повысился на 4,2, 3,1% и 2,4% соответственно, ЛПВП и триглицериды остались без изменений. Таким образом, отсутствие негативных изменений липидного спектра у больных с ИБС с исходным нарушением липидного обмена и получающих постоянную терапию диуретиками мы сочли проявлением благоприятного влияния каптоприла.

Заключение

Включение ИАПФ каптоприла (Капотен, АО «Акрхин») в состав комплексной терапии ХСН на фоне ИБС и ХОБЛ повышает эффективность лечения, улучшая клиническое состояние больных, их качество жизни, повышая толерантность к физической нагрузке, уменьшает количество и продолжительность эпизодов ишемии миокарда, способствует улучшению показателей центральной и периферической гемодинамики, параметров структурно-функционального состояния сердца, уменьшает выраженность легочной гипертензии, улучшает показатели ФВД, тромбоцитарного звена гемостаза и реологических свойств крови.

Литература/References

1. Карпов Р.С., Дудко В.А., Кляшев С.М. Сердце-легкие. Томск: STT, 2004. / Karpov R.S., Dudko V.A., Klyashev S.M. Serdce-legkie. Tomsk: STT, 2004. [in Russian]
2. Чучалин А.Г. Руководство по респираторной медицине. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. / Chuchalin A.G. Rukovodstvo po respiratornoj medicine. T. 2. M.: GEOTAR-Media, 2007. [in Russian]
3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011).
4. O'Kelly N, Robertson W, Smith J et al. Short-term outcomes in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the community. World J Cardiol 2012; 4 (3): 66–71.
5. Selvaraj GL, Gurm HS, Gupta R et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2005; 96: 756–9.
6. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ХОБЛ: место кардиоваскулярной патологии. Пац. фармакотерапия в кардиологии. 2009; 4: 9–16. / Karoli N.A.,

- Rebrov A.P. Komorbidnost u bolnyh HOBL: mesto kardiovaskulyarnoj patologii. Rac. farmakoterapiya v kardiologii. 2009; 4: 9–16 [in Russian]
7. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. Chest 2002; 121: 127–30.
 8. Григорьев Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума. Сердце. 2012; 2 (64): 120–2. / Grigorev N.Yu., Kuznetsov A.N., Sharabrin E.G. Mesto hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih v razvitiy serdechno-sosudistogo kontinuum. Serdce. 2012; 2 (64): 120–2. [in Russian]
 9. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Федорова Т.В., Теблов К.И. Особенности лечения больных с кардиопульмональной патологией. Мед. алфавит. 2016; 2 (16): 46–50. / Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Fedorova T.V., Tebloev K.I. Osobennosti lecheniya bolnyh s kardiopulmonalnoy patologiej. Med. alfavit. 2016; 2 (16): 46–50. [in Russian]
 10. Чучалин А.Г., Айсанов А.З. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. Под ред. Г.П.Арутюнова. М., 2017. / Chuchalin A.G., Aj-sanov A.Z. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkih i serdechno-sosudistaya komorbidnost. Pod red. G.P.Arutyunova. M., 2017. [in Russian]
 11. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В. и др. Применение карведилола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца с хронической обструктивной болезнью легких. Сердечная недостаточность. 2010; 2 (58): 89–91. / Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Kovalenko E.V. i dr. Primenenie karvedilola v kompleksnoj terapii hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti u bolnyh ishemicheskoy boleznyu serdca s hronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkih. Serdechnaya nedostatochnost. 2010; 2 (58): 89–91. [in Russian]
 12. 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 / 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 [in Russian]
 13. Авдеев С.Н., Айсанов З.П., Белевский А.С. Клинические рекомендации Российского респираторного общества: алгоритм ведения больных ХОБЛ. Терапия. 2017; 4 (14): 102–6. / Avdeev S.N., Ajsanov Z.P., Belevskij A.S. Klinicheskie rekomendacii Rossijskogo respiratornogo obshhestva: algoritm vedeniya bolnyh HOBL. Terapiya. 2017; 4 (14): 102–6. [in Russian]
 14. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2017.
 15. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (XCH). Сердечная недостаточность. 2017; 18 (1): 3–40. / Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. Klinicheskie rekomendacii. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost (HSN). Serdechnaya nedostatochnost. 2017; 18 (1): 3–40 [in Russian].
 16. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Effects of captopril administration on pulmonary haemodynamics and tissue oxygenation during exercise in ACE gene subtypes in patients with COPD: a preliminary study. Torax 2003; 58: 629–31.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Евдокимов В.В., Коваленко Е.В., Евдокимова А.Г. и др. Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с кардиопульмональной патологией. CardioСоматика. 2018; 9 (1): 32–39. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.1.32-39 / Evdokimov V.V., Kovalenko E.V., Evdokimova A.G. et al. Features of structural and functional changes in the cardiovascular system and their correction in patients with chronic heart failure in combination with cardiopulmonary pathology. Cardiosomatics. 2018; 9 (1): 32–39. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.1.32-39 [in Russian].
 20. Campo G, Pavaasini R, Malagu M et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. Cardiovasc Drug Ther 2015; 29 (2): 147–57.
 21. Bonten T. Effect of b-blockers on platelet aggregation: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2014; 78 (5): 940–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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

Евдокимова Анна Григорьевна – проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», заслуженный врач России. E-mail: Aevdokimova@rambler.ru

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

Терещенко Ольга Игоревна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Влияние никорандила на качество жизни и течение заболевания у пациентов с сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца

М.В.Макаровская^{✉1}, А.С.Рязанов², А.А.Кудрявцев², К.И.Капитонов¹

¹ГБУЗ «Клинико-диагностический центр №4» Департамента здравоохранения г. Москвы. 121609, Россия, Москва, ул. Крылатские холмы, д. 3;

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

✉marja.makarovska@mail.ru

Цель исследования – влияние никорандила на качество жизни и отдаленные исходы у пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии.

Материалы и методы. Проанализирована доказательная база никорандила. В длительное амбулаторное наблюдение на базе Клинико-диагностического центра №4 г. Москвы включены 175 человек с сочетанием ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, которым дополнительно был назначен никорандил. Определяли частоту возникновения ангинозных приступов, изменение функционального класса сердечной недостаточности, изменение качества жизни.

Результаты. Длительность наблюдения составила 13 мес. Число пациентов с I функциональным классом увеличилось на 45%, с III функциональным классом – уменьшилось на 38%. У 71% пациентов снизилась потребность в короткодействующих нитратах. Выявлена связь между приемом никорандила и улучшением качества жизни, повышением толерантности к нагрузкам. Изучена степень приверженности лечению.

Заключение. Дополнительное использование никорандила к основной антиангинальной терапии улучшает качество жизни пациентов с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца и положительно влияет на отдаленные исходы.

Ключевые слова: сердечная недостаточность ишемической этиологии, никорандил, антиангинальная эффективность.

Для цитирования: Макаровская М.В., Рязанов А.С., Кудрявцев А.А., Капитонов К.И. Влияние никорандила на качество жизни и течение заболевания у пациентов с сердечной недостаточностью при ишемической болезни сердца. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 47–52. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.47-52

Original research

Effect of nicorandil on the quality of life and course of the disease in patients with heart failure in ischemic heart disease

M.V.Makarovskaya^{✉1}, A.S.Ryazanov², A.A.Kudryavtsev², K.I.Kapitonov¹

¹Clinical and Diagnostic Center №4 of the Moscow City Health Department. 121609, Russian Federation, Moscow, ul. Krylatskie kholmy, d. 3;

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

✉marja.makarovska@mail.ru

Abstract

Objective: to assess the effect of nicorandil on the quality of life and on the long-term outcomes in patients with cardiac insufficiency of ischemic etiology.

Materials and methods. The evidence base of nicorandil is analyzed. In a long-term out-patient observation, 175 people with a combination of coronary heart disease and heart failure, who were additionally assigned to nicorandil, were included in the Clinic-Diagnostic Center №4 in Moscow. They determined the incidence of anginal attacks, changes in the functional class of heart failure, and changes in the quality of life.

Results. The follow-up was 13 months. The number of patients with I functional class increased by 45%, with III functional class decreased by 38%. In 71% of patients, the need for short-acting nitrates decreased. The connection between the reception of nicorandil and the improvement of the quality of life was revealed, and the tolerance to loads was increased. The degree of adherence to treatment was studied.

Conclusion: the additional use of nicorandil to the main antianginal therapy improves the quality of life of patients with heart failure and coronary heart disease and has a positive effect on long-term outcomes.

Key words: ischemic heart failure, nicorandil, antianginal efficacy.

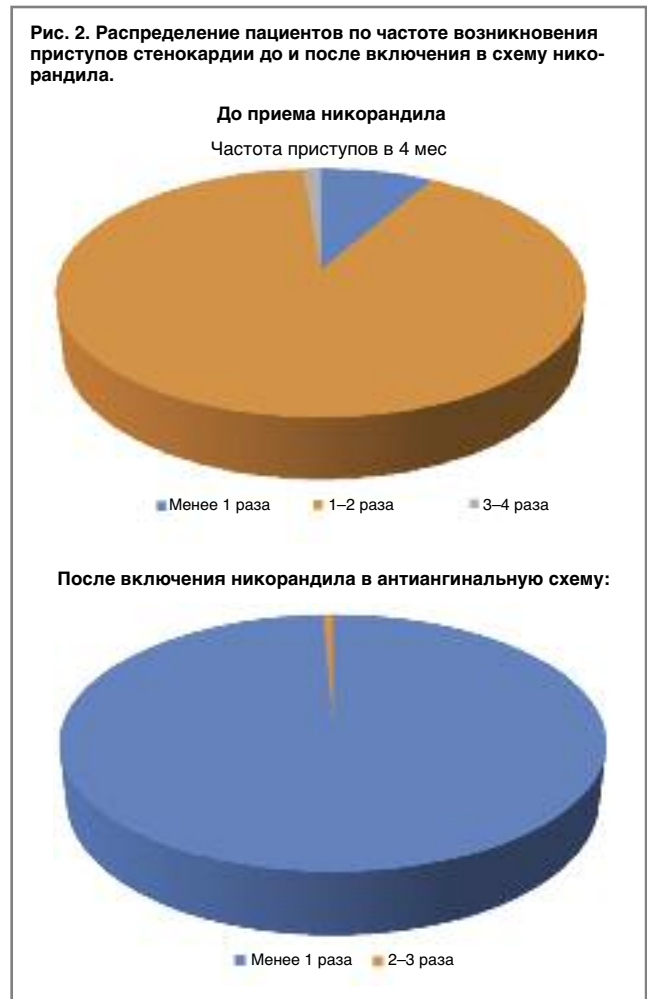
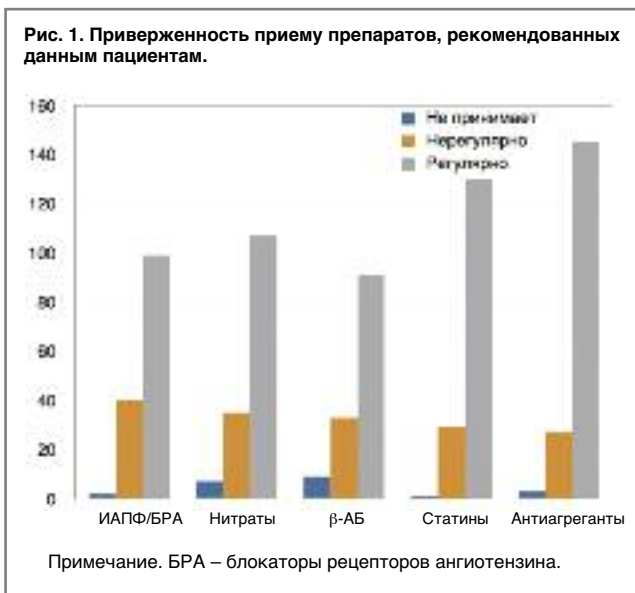
For citation: Makarovskaya M.V., Ryazanov A.S., Kudryavtsev A.A., Kapitonov K.I. Effect of nicorandil on the quality of life and course of the disease in patients with heart failure in ischemic heart disease. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 47–52. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.47-52

Число случаев сердечной недостаточности (СН) во всем мире приближается к показателям эпидемии, о чем свидетельствуют постоянное увеличение числа госпитализаций больных с СН, увеличение расходов на их лечение и растущие показатели смертности от этого заболевания. У российских больных СН – осложнение ишемической болезни сердца (ИБС) в 77,5% случаев. Основными целями лечения СН являются облегчение симптоматики, увеличение выживаемости, улучшение качества жизни и предотвращение прогрессирования заболевания. Одно из важнейших значений для качества жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями наряду с изменением об-

раза жизни имеет использование современных препаратов, способных эффективно убирать симптомы стенокардии и обеспечивающих долгосрочную кардиопротекцию. Таким образом, основной целью в лечении является улучшение прогноза. Согласно стандартам лечения СН в первую очередь из терапевтических препаратов используются β-адреноблокаторы (β-АБ) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Эти препараты значительно улучшают качество жизни у пациентов с СН ишемической этиологии, но большинство последних исследований, изучавших попытки применения дополнительной нейрогормонально-цитокиновой блокады к данной основ-

Клиническая характеристика отобранных пациентов (n=175)			
	Мужчины (n=100)	Женщины (n=75)	p
Возраст, лет	63,2±12,3	66,4±10,1	<0,05
ИМТ, кг/см ³	27,5±4,6	25,8±4,2	<0,05
САД, мм рт. ст.	133,4±30,1	137,5±25,7	<0,05
ДАД, мм рт. ст.	77,8±20,1	81,4±11,2	<0,05
ЧСС, уд/мин	81,2±22,8	79,3±11,9	н.зн.
ФВ ЛЖ,%	44,7±13,7	45,6±13,3	<0,05
Курение, n (%)	65 (37,1)	25 (14,3)	<0,05
Гипертония, n (%)	78 (44,6)	41 (23,4)	<0,05
СД, n (%)	41 (23,4)	19 (10,9)	н.зн.
ПИКС, АКШ в анамнезе, n (%)	33 (18,9)	21(12,0)	н.зн.
Дислипидемия	88 (50,3)	71 (40,6)	н.зн.
III ФК СН, n (%)	5 (2,9)	3 (1,7)	н.зн.

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.



ной терапии, были безуспешными. В перечень этих неудач входит и добавление определенных антагонистов эндотелина, фактора некроза опухоли и нейтральных ингибиторов эндопептидазы [1]. Приобретенный опыт показывает потенциальные границы применения нейрогормональной блокады и свидетельствует о необходимости поиска других подходов к разработке препаратов. С другой стороны, все более широко внедряются в клиническую практику инвазивные методы (чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование – АКШ), которые используются и там, где возможности фармакотерапии далеко не исчерпаны. Если обратиться к клиническим рекомендациям по лечению стабильной ИБС, существуют антиангинальные препараты 1 и 2-й линии. Их эффективность, особенно препаратов 1-й линии, достаточно хорошо изучена в крупных клинических исследованиях, и информация представлена в научной литературе. Отдельного внимания заслуживает препарат 2-й линии никорандил.

Никорандил – антиангинальный препарат, способный положительно влиять на прогноз хронической ИБС и качество жизни у данных пациентов. По химической структуре он является эфиром никотинамида, в его составе есть амид никотиновой кислоты и нитратная группа. Никорандил – донатор оксида азота; как и нитраты, он вызывает выраженную дилатацию венозного русла, обладает коронаролитическим действием. Фрагмент витамина РР в составе никорандила

вызывает активацию аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимых калиевых каналов в митохондриях – другой важный компонент механизма действия никорандила, в результате чего снижается периферическое сосудистое сопротивление и тонус коронарных резистивных артериол. Таким образом как антиангинальный препарат никорандил уменьшает пред- и посленагрузку при минимальном влиянии на гемодинамику и увеличивает доставку кислорода к миокарду. При длительном применении никорандила отсутствует развитие толерантности. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с перекрестным дизайном измерения скоро-

сти потока крови в плечевой вене с участием 11 здоровых добровольцев было показано, что прием никорандила в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 8 дней не вызывал развития гемодинамической толерантности [2].

Доказательная база никорандила

Если обратиться к истории использования никорандила, то впервые препарат был синтезирован и запатентован в Японии в 1976 г. С 1984 г. он используется как антиангинальное средство. С 1994 г. применяется в Европе, с 2009 г. – в России. В 2002 г. длительное исследование IONA (the Impact of Nicorandil in Angina) впервые показало способность активаторов калиевых АТФ-каналов, таких как никорандил, уменьшать число клинически значимых исходов (снижать частоту коронарных событий). Данное исследование было проведено для того, чтобы изучить возможность использования активаторов калиевых АТФ-каналов для индуцирования состояния прекодиционирования миокарда, похожего на то, которое возникает при предынфарктной стенокардии. IONA – крупномасштабное рандомизированное двойное слепое и плацебо-контролируемое исследование. Оно включало 5126 больных со стабильной стенокардией, из которых 66% – с перенесенным инфарктом миокарда. Было показано, что смерть от ИБС/нефатального инфаркта миокарда или внеплановую госпитализацию никорандил уменьшал на 17% ($p=0,014$), риск развития острого коронарного синдрома – на 21% ($p=0,028$) и все сердечно-сосудистые осложнения – на 15% ($p=0,021$) [3].

В другом проспективном наблюдательном исследовании OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study) с 1846 больными с острым инфарктом миокарда (87% больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST), подвергнутыми чрескожному коронарному вмешательству, было продемонстрировано, что назначение никорандила в дополнение к стандартной терапии при выписке из стационара способствовало снижению риска смерти от любых причин на 50,5% ($p=0,0393$) [4].

В 2005 г. была также проведена сравнительная оценка влияния длительной терапии никорандилом и изосорбида динитратом на эндотелиальную функцию и развитие атеросклероза у больных с ИБС: проспективное рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах; длительность наблюдения – 3 мес. Пациенты с ангиографически подтвержденной ИБС, включая перенесших острый инфаркт миокарда более

чем за 28 дней до скрининга, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 50% и более, без сахарного диабета (СД) 1-го типа, возраст 58 ± 5 лет, $n=42$. Группу контроля составили здоровые добровольцы без ИБС и факторов риска, $n=12$. Никорандил (5 мг 3 раза в сутки; $n=21$) и изосорбида динитрат (20 мг 2 раза в сутки; $n=21$) назначали перорально. Результаты исследования показали, что никорандил улучшает эндотелиальную функцию у больных с ИБС и препятствует развитию атеросклероза в отличие от изосорбида динитрата [5].

В 2007 г. была выполнена оценка эффективности и безопасности пероральной терапии никорандилом у больных со стабильной ИБС: проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в 10 исследовательских центрах длительностью 2 нед. Пациенты со стабильной ИБС – старше 18 лет на терапии: β -АБ (32,3%), статинами (23%), антиагрегантами (46%), без применения блокаторов кальциевых каналов (0%), пролонгированных

нитратов (0%); $n=232$. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа принимала никорандил по 5 мг 3 раза в сутки ($n=115$), 2-я – изосорбида динитрат по 20 мг 2 раза в сутки ($n=117$). Было показано, что никорандил эффективнее снижает частоту приступов стенокардии: по сравнению с изосорбида динитратом он увеличивает на 20,3% число пациентов со стабильной ИБС, у которых частота приступов стенокардии уменьшилась более чем на 50% через 2 нед терапии [6].

В 2011 г. в исследовании JCAD (Japanese Coronary Artery Disease) было изучено влияние никорандила на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС. Это многоцентровое когортное наблюдательное исследование в параллельных группах из более чем 13 тыс. отобранных пациентов с ИБС и ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом (органический стеноз 75% и более хотя бы одной ветви коронарной артерии), со стабильной стенокардией (14,8%), с острым коронарным

синдромом (21,4%), с инфарктом миокарда в анамнезе (28,3%); средний возраст – 67 (27–94) лет. Средняя продолжительность наблюдения в исследовании – 2,7 года. Среднесуточная доза назначенного никорандила – 15 ± 5 мг/сут. Оказалось, что в группе никорандила риски смерти от всех причин и сердечной смерти были достоверно ниже на 35 и 56% соответственно. Причем эти изменения уже регистрировались в период от полугода до года от начала терапии никорандилом [7].

В 2012 г. в исследовании OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study) по оценке влияния пероральной терапии никорандилом на прогноз пациентов после острого инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства с момента выписки из стационара было показано, что при добавлении к стандартной терапии никорандил эффективно улучшает прогноз у таких пациентов; он одинаково эффективен у пациентов с острым инфарктом миокарда при любом результате чрескожного коронарного вмешательства и может рассматриваться в качестве препарата 1-й линии у всех перенесших острый инфаркт миокарда больных, особенно с гипертензией, моложе 75 лет и мужчин [4].

В 2013 г. было проведено сравнение клинической эффективности, переносимости и показателей качества жизни при длительной терапии никорандилом (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия) и изосорбида-5-мононитратом у больных с ИБС со стабильной стенокардией III функционального класса (ФК): рандомизированное открытое контролируемое исследование длительностью 12 мес; пациенты со стабильной стенокардией напряжения III ФК, возраст от 50 до 59 лет, $n=100$. Пациенты были рандомизированы на 2 группы по 50 человек: 1-я группа принимала никорандил по 10 мг 3 раза в сутки, 2-я – изосорбида-5-мононитрат по 50 мг/сут. Результаты исследования показали, что никорандил эффективнее снижает частоту приступов стенокардии и количество принимаемых нитратов короткого действия, а также увеличивает толерантность к физической нагрузке по сравнению с изосорбида-5-мононитратом [5].

В отличие от β -АБ никорандил не «маскирует» состояние гипогликемии, не влияет на углеводный обмен – может назначаться больным СД. В проспективных контролируемых исследованиях было показано, что лечение стабильной стенокардии никорандилом в течение 6–12 нед сопоставимо с лечением β -АБ (атенолол, пропранолол, метопролол), нитратами (изосорбида мононитрат, изосорбида динитрат) и блокаторами медленных кальциевых каналов (дилтиазем, нифедипин, амлодипин) по безопасности и эффективности в отношении подавления симптомов, переносимости физических нагрузок и улучшения качества жизни пациентов.

В 2016 г. было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование КВАЗАР по оценке эффективности и безопасности применения никорандила у больных со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, принимающих метопролола тартрат по 50 мг 2 раза в сутки, с положительным результатом пробы на переносимость физической нагрузки на тредмиле, $n=120$: при участии 12 исследовательских центров, длительностью наблюдения до 8 нед. Было показано, что никорандил усиливает антиангинальную терапию β -АБ начиная со 2-й недели и защищает миокард от ишемии в течение 12 ч после приема [8].

В 2017 г. в Медицинском университете Фукусимы в нерандомизированном ретроспективном исследовании было проверено влияние никорандила у пациентов с СН на показатель сердечной смертности: между 2009 и 2014 г. 334 пациента с СН ишемической этиологии были отобраны и разделены на 2 группы – 116 пациентов, принимавших никорандил, и 218 участников, не принимавших его. Все пациенты наблюдались вплоть до 2016 г. Данные пациентов учиты-

вались на этапе госпитализации, без учета изменений медицинских параметров и лечения после выписки. Учитывались случаи сердечной смерти из-за фибрилляции желудочков, острого коронарного синдрома, прогрессирования СН. Учитывались такие факторы, как возраст, пол, ФВ ЛЖ, наличие поражения ствола левой коронарной артерии, трехсосудистое поражение, случаи чрескожного коронарного вмешательства или АКШ, наличие СД и хронической почечной недостаточности, применение диализа и β -АБ, статинов, антиагрегантных препаратов и нитратов, параметры натрийуретического белка, общего белка, С-реактивного белка, натрия. В исследовании показано, что пероральный прием никорандила ассоциирован с более низкой смертностью от сердечно-сосудистой патологии у больных с СН с ИБС. Но полученные результаты не установили причинно-следственную связь между использованием никорандила и улучшением показателей сердечной смертности [4]. В пилотном исследовании с изучением эффективности никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) у больных со стабильно протекающей ИБС, осложненной хронической СН с низкой ФВ ЛЖ, прием никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) по 10 мг 3 раза в сутки к 48-й неделе снизил конечно-систолический объем ЛЖ на 12,3% ($p<0,05$), ФВ ЛЖ возросла на 14,5% ($p<0,05$), отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков Е/А увеличилось на 12,5% ($p<0,05$). В группе плацебо достоверных изменений не было. Кординик не вызвал серьезных нежелательных явлений [12].

В 2017 г. в России в наблюдательном многоцентровом исследовании применения никорандила у больных со стабильной ИБС с высоким сердечно-сосудистым риском НИКЕЯ (Изучение влияния дополнительной терапии НИКорандилом на течение ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую терапию) продемонстрировано повышение показателей качества жизни через 3 мес наблюдения за пациентами, принимавшими никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в условиях реальной клинической практики [9].

Материалы и методы

Пациенты, включенные в данное длительное амбулаторное наблюдение, обследовались с 2016 по 2017 г. Всего в исследование были включены 175 человек: 100 мужчин и 75 женщин; возраст от 51 до 75 лет – средний возраст $63,5 \pm 7$ лет. Критериями включения были: доказанная хроническая СН ишемической этиологии (т.е. ИБС в анамнезе) на основе перенесенного острого инфаркта миокарда и АКШ (около 30%), сниженной ФВ по данным эхокардиографического исследования, положительной пробы на тредмил-тесте. Поводом для обращения всех пациентов послужило ухудшение течения СН ишемической этиологии на фоне плановой терапии (см. таблицу). Критериев исключения, таких как острый инфаркт миокарда давностью менее 3 мес, тяжелые нарушения ритма и проводимости, выраженная артериальная гипотония, анемия, гиперкалиемия, не было. Все пациенты имели хроническую ИБС в анамнезе, некорректируемую базисной амбулаторной терапией (как правило, β -АБ и нитраты), и отличались высокой приверженностью приему препаратов (рис. 1). Большинство пациентов имели высокий риск по Фремингемской шкале, в том числе около 68% курили; более 1/2 (62%) пациентов отмечали, что для них характерен низкий уровень физической активности; около 40% с СД; у 98 пациентов наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям была отягощена.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с помощью статистического пакета программного обеспечения (SSPS версия

20.0 IBM, Армонк, США) с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок и нормального распределения данных и U-критерия Манна–Уитни – при отсутствии нормального распределения данных. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое для всех сравнений.

Результаты

Исследование длилось 13 мес. Для профилактики приступов стенокардии пациентам к основной терапии был добавлен никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в дозе 10 мг 3 раза в сутки (с последующим увеличением дозы до 20 мг 3 раза в сутки у пациентов, у которых сохранялась высокая частота ангинозных приступов). Кроме никорандила, β -АБ и нитратов пациенты принимали антиагреганты, статины и ИАПФ. Всем были проведены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования (электрокардиограмма, эхокардиограмма, холтеровское мониторирование, по показаниям – тредмил-тест). Критерием эффективности являлось антиангинальное действие никорандила, определяемое как уменьшение приступов стенокардии (рис. 2) в сравнении с исходными показателями. Завершили исследование в соответствии с протоколом 155 человек. У них удалось снизить число приступов стенокардии в неделю с 17 до 4 к 4-му месяцу наблюдения, а затем до 0–1 в неделю – к 13-му. Изначально из 175 человек I ФК СН имели 30 пациентов, II – 100 и III – 45. К концу 13-го месяца применения никорандила удалось добиться увеличения числа пациентов с I ФК на 45%, уменьшения числа пациентов с III ФК – на 38%. Уменьшение потребности в короткодействующих нитратах мы увидели у 71% пациентов. При регулярном приеме никорандила по указанной схеме, т.е. у пациентов с высокой приверженностью выполнению врачебных рекомендаций, качество жизни улучшилось: уменьшилось число приступов стенокардии; повысилась физическая толерантность к нагрузкам у 77% пациентов; по опроснику SAQ (Seattle Angina Questionnaire) на 67% повысилась доля больных, отметивших качество жизни как «отличное»; также около 89% больных отметили хорошую переносимость никорандила в указанных дозировках. Около 5% отказались от дальнейшего приема никорандила по экономическим соображениям.

Обсуждение

В настоящем исследовании мы прежде всего показали, что в условиях реальной клинической практики никорандил – антиангинальный препарат с благоприятным прогностическим эффектом; он положительно влияет на качество жизни. В медицине термин «качество жизни» отражает оценку здоровья человека, а также косвенно зависящие от него показатели. Для оценки эффекта терапии на качество жизни в клинических условиях нами использовался известный опросник SAQ, в результате по сравнению с исходными данными, по нашим наблюдениям, увеличилась доля больных с улучшением качества жизни при условии высокой приверженности лечению никорандилом: в первую очередь, значительно снизилась частота ангинозных приступов, повысился уровень физической активности. Пероральный прием никорандила в виде 10–20 мг 3 раза в сутки предотвращает ремоделирование ЛЖ (при сниженной ФВ ЛЖ); положительно влияет на насосную функцию сердца и на ФК СН. Наличие сопутствующей патологии – СД, артериальная гипертензия, дислипидемия; отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, курение в анамнезе и мужской пол – не явились помехой для достижения ожидаемого эффекта при приеме никорандила. Наши результаты отчасти совпадают с данными таких исследований, как IONA, JCAD, KVAZAP, НИКЕЯ. Доказано, что никорандил может быть не только добавлен к основной терапии стабильной ИБС (Европей-

ская организация по качеству–2013, класс рекомендаций Па, уровень доказательности В), но и выступать в качестве средства 1-й линии (Европейская организация по качеству–2013, класс рекомендаций I, уровень доказательности С) [5, 10]. Никорандил имеет кардиопротективный эффект и положительно влияет на процессы ишемического прекодиционирования. Он способен уменьшать частоту возникновения аритмий, мало влияет на частоту сердечных сокращений (ЧСС), снижать агрегацию тромбоцитов, стабилизировать атеросклеротическую бляшку, способствовать снижению выраженности свободнорадикального окисления, нормализовать функцию эндотелия и симпатическую нервную активность в сердце, не оказывает значимого влияния на артериальное давление, не влияет на показатели липидного и углеводного обмена, не удлиняет интервал QT, может назначаться при синдроме слабости синусового узла. При длительном применении никорандила отсутствует развитие толерантности.

Заключение

Полученные нами результаты позволяют сделать заключение о дополнительном и клинически значимом вкладе никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА), назначаемого по 10–20 мг 3 раза в сутки, как эффективно, хорошо переносимого антиангинального препарата 2-й линии терапии лечения пациентов с СН ишемической этиологии. По результатам нашего длительного амбулаторного наблюдения использование никорандила в комплексной терапии СН с ИБС позволяет достигнуть улучшения качества жизни без развития толерантности.

Мы считаем, что необходима дальнейшая оценка отдаленного прогноза заболевания и жизни у данных пациентов с большей выборкой и рандомизацией, и наше исследование на данный момент требует изучения снижения смертности, соответственно, за более длительный срок наблюдения.

Конфликт интересов и финансовая заинтересованность авторов отсутствуют.

Литература/References

1. Болезни сердца по Браунвальду. Т. 3. М.: Логосфера, 2013. / *Bolezni serdtsa po Braunval'du. T. 3. M.: Logosfera, 2013. [in Russian]*
2. Верткин Ф.Л., Кнорринг Г.Ю. За рамками инвазивной кардиологии. *Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 43–8. / Vertkin A.L., Knorrin G.Yu. Beyond the scope of invasive cardiology. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 43–48. [in Russian]*
3. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomized trial. *Lancet 2002; 359 (9314): 1269–75.*
4. Ешихиса А., Сато Ю., Ватанабе С. и др. Снижение смертности у больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии, принимающих никорандил. *Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 74–8. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.74-78 / Yoshihisa A., Sato Y., Watanabe S. et al. Decreased cardiac mortality with nicorandil in patients with ischemic heart failure. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 74–8. DOI: 10.26442/2075-1753_19.10.74-78 [in Russian]*
5. Task Force, Montalescot G, Sechtem U et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J 2013; 34 (38): 2949–3003.*
6. Zhu WL et al. Double-blind, multicenter, active controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China. *Circ J 2007; 71 (6): 826–33.*
7. Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan. *Circ J 2006; 70 (10): 1269–75.*
8. Воронина В.П., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Оценка антиишемического и антиангинального эффектов никорандила с помощью нагрузочных тестов на тредмиле в рамках исследования KVAZAP. *Рос. кардиол. журн. 2017; 2 (149): 91–7. / Voronina V.P., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. i dr. Otsenka antiishemicheskogo i antianginal'nogo effektivov nikorandila s pomoshch'yu nagruzochnykh testov na tredmyle v ramkakh issledovaniia KVAZAP. Ros. kardiolog. zhurn. 2017; 2 (149): 91–7. [in Russian]*

9. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Наблюдательное многоцентровое исследование применения никорандила у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким сердечно-сосудистым риском (НИКЕЯ): дизайн, первые результаты. Рос. кардиол. журн. 2017; 9 (149): 75–82. / Martsevich S.Iu., Lukina Iu.V., Kutishenko N.P. i dr. Nabludatel'noe mnogotsentrovoe issledovanie primeneniia nikorandila u bol'nykh stabil'noi ishemicheskoi bolezni'iu serdtsa s vysokim serdechno-sosudistym riskom (NIKEIa): dizain, pervye rezul'taty. Ros. kardiolog. zhurn. 2017; 9 (149): 75–82. [in Russian]
10. ВНОК. Рациональная фармакотерапия больных ССЗ. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (6; Прил. 4): 12. / VNOK. Ratsional'naiia farmakoterapiia bol'nykh SSZ. Rossiiskie rekomendatsii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2009; 8 (6; Pril. 4): 12. [in Russian]
11. Luo B, Wu P, Bu T et al. All-cause mortality and cardiovascular events with nicorandil in patients with IHD: systematic review and metaanalysis of the literature. Int J Cardiol 2014; 176 (3): 661–9.
12. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильников Ю.А. и др. Дополнительные возможности в лечении ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Сердечная недостаточность. 2016; 17 (1): 3–9. / Ryabihin E.A., Mozhejko M.E., Krasil'nikov Yu.A. i dr. Dopolnitel'nye vozmozhnosti v lechenii ishemicheskoi bolezni serdca, oslozhennoj hronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu s nizkoj frakciej vybrosa levogo zheludochka. Serdechnaya nedostatochnost'. 2016; 17 (1): 3–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Макаровская Мария Владимировна – врач отделения функциональной диагностики ГБУЗ КДЦ №4. E-mail: maria.makarovska@mail.ru

Рязанов Алексей Сергеевич – проф., ИПО каф. общей врачебной практики ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Кудрявцев Алексей Афанасьевич – ассистент, ИПО каф. общей врачебной практики ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Капитонов Константин Иванович – канд. мед. наук, зав. отделением функциональной диагностики ГБУЗ КДЦ №4

Триметазидин (обзор последних зарубежных публикаций)

E.В.Акатова✉

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

✉akev@list.ru

Обзор последних данных рандомизированных исследований, метаанализов и экспериментальных работ, доказывающих эффективность применения триметазида при сердечно-сосудистых заболеваниях и коморбидной патологии.

Ключевые слова: триметазидин, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Акатова Е.В. Триметазидин (обзор последних зарубежных публикаций). Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 53–58. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.53-58

Review

Trimetazidine (review of the latest foreign publications)

E.V.Akatova✉

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

✉akev@list.ru

Abstract

Review of the latest data of randomized studies, meta-analyses and experimental studies proving the effectiveness of trimetazidine in cardiovascular diseases and comorbid pathology.

Key words: trimetazidine, coronary heart disease, congestive heart failure.

For citation: Akatova E.V. Trimetazidine (review of the latest foreign publications). Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 53–58. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.53-58

Метаболический миокардиальный цитопротектор триметазидин (ТМЗ) – официально рекомендуемый препарат для лечения стабильной стенокардии (СС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) в американских и европейских руководствах и один из представителей нового класса препаратов, известных как ингибиторы 3-кетоацил-КоА-тиолазы (КАТ). Благодаря селективному подавлению длинноцепочечной КАТ ТМЗ повышает активность метаболизма глюкозы в сердце путем переключения преимущественного источника энергии с окисления жирных кислот на окисление глюкозы. В отличие от традиционных антиангинальных препаратов ТМЗ восстанавливает доставку кислорода к миокарду и как следствие – баланс между потребностью миокарда в энергии и ее образованием не за счет изменений гемодинамики, а путем селективного ингибирования длинноцепочечной 3-КАТ, в связи с чем частично подавляет β-окисление жирных кислот, стимулирует метаболизм глюкозы и увеличивает переносимость ишемии миокардом. Исследования показали, что лечение ТМЗ ассоциируется с функциональным улучшением и устранением симптомов у пациентов с впервые выявленной стенокардией и больных с коронарной болезнью, резистентной к препаратам с гемодинамическим типом действия. ТМЗ в комбинации с последними обеспечивает полную аддитивную эффективность при сохранении переносимости терапии.

ТМЗ и ишемическая болезнь сердца

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются основной причиной смертности в большинстве развитых стран мира, составляя в Европе 49% смертности от всех причин (и 30% всех преждевременных смертей в возрасте до 65 лет). За последние десятилетия был достигнут определенный прогресс в лечении данных заболеваний благодаря более ши-

рокому использованию современной медикаментозной терапии и инвазивных методов лечения, что привело к значительному улучшению прогноза и качества жизни больных с сердечно-сосудистой патологией. Однако заболеваемость и смертность от ИБС, в особенности в России, остаются крайне высокими, в связи с чем разрабатываются новые и оптимизируются уже имеющиеся подходы к лечению ИБС.

В экспериментальной работе «The Anti-Anginal Drug Trimetazidine Reduces Neutrophil-Mediated Cardiac Reperfusion Injury» I.Tritto и соавт. [1] показали, что ТМЗ может блокировать активацию нейтрофилов и предотвращать нейтрофил-опосредованное повреждение в постишемическом сердце. В эксперименте *in vitro* доказано ингибирующее действие ТМЗ на функцию нейтрофилов. С другой стороны, в модели нейтрофильного повреждения сердца введение ТМЗ заметно улучшает систолическую и диастолическую функции. Защитные влияния ТМЗ были продемонстрированы на экспериментальной модели сердца крысы с перфузией нейтрофилами и плазмы. Наличие нейтрофилов во время ишемического некроза связано с повреждением миокарда, который сопровождается нейтрофильной инфильтрацией. Таким образом, постишемический некроз является следствием активации нейтрофилов. В соответствии с этим механизмом и по результатам данной работы при применении ТМЗ в модели поражения миокарда значительно уменьшается активация нейтрофилов.

Ретроспективный анализ влияния ТМЗ на клинические исходы в дополнение к стандартному лечению у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) провели корейские исследователи [2]. В анализ были ретроспективно включены 13 733 пациента с ОИМ, зарегистрированных в корейском Регистре ОИМ с 2005 по 2008 г. Больные были разделены на 2 группы: группу приема ТМЗ во время госпитализации и группу контроля. Первичными конечными

точками стали: смерть в стационаре, смерть в течение года и нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы. Из 13 733 пациентов, включенных в анализ, 271 (2%) принимал ТМЗ во время стационарного лечения ОИМ. Базовые клинические и ангиографические характеристики больных были сопоставимы. Клинические исходы в стационаре выявили тенденцию к снижению госпитальной смертности в группе пациентов, принимавших ТМЗ, по сравнению с группой контроля (0,8% против 2,8%; $p=0,056$). При анализе через 12 мес было продемонстрировано, что в группе ТМЗ значительно ниже общая летальность (2,3% против 6,4%; $p=0,010$) и общий риск сердечно-сосудистых осложнений – ССО (2,3% против 9,5%; $p=0,001$), чем в группе без ТМЗ. Однако частота нефатальных инфарктов миокарда – ИМ (0% против 0,4%; $p=0,59$) и аортокоронарного шунтирования (0% против 0,5%; $p=0,59$) была сопоставима в обеих группах. Было показано, что прием ТМЗ улучшает клинические исходы у пациентов с ОИМ путем значительного уменьшения госпитальной смертности и развития ССО в течение 12 мес и более. В отличие от доказанного применения ТМЗ у больных со стабильной ИБС значение ТМЗ в лечении острого коронарного синдрома еще подлежит обсуждению.

Целью другого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования (TRIMPOL II) была оценка антиишемического эффекта и переносимости ТМЗ в комбинации с метопрололом у пациентов со СС [3]; 347 человек (179 – ТМЗ, 168 – плацебо) были включены в исследование и успешно завершили его. Группы плацебо и ТМЗ были сопоставимы по исходным показателям, продолжительности анамнеза стенокардии и наличию сопутствующих заболеваний, наиболее распространенными из которых были: гиперлипидемия (34%), гипертоническая болезнь (29%) и сахарный диабет (СД) 2-го типа (5%). В этом 12-недельном исследовании применения ТМЗ в комбинации с метопрололом отмечено значительное улучшение переносимости физической нагрузки пациентами, снижение клинических симптомов стенокардии напряжения. Это было достигнуто без дополнительного назначения препаратов, влияющих на гемодинамику. В добавление к антиангинальному эффекту ТМЗ показал хорошую переносимость. В предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что ТМЗ, используемый как в моно-, так и в комбинированной терапии, уменьшает симптомы СС, снижает частоту приступов стенокардии и улучшает переносимость физической нагрузки (TRIMPOL I). TRIMPOL II – четвертое крупное исследование у пациентов со СС с проведением нагрузочной пробы в качестве конечной точки. Результаты показывают, что у больных со СС комбинированная терапия ТМЗ с метопрололом привела к значительным улучшениям по данным нагрузочного тестирования по сравнению с монотерапией метопрололом.

Один из крупных метаанализов был проведен китайскими учеными [4], которые на основании многочисленных литературных источников изучали эффективность ТМЗ в комбинации со стандартными антиангинальными средствами в лечении СС по сравнению с применением только стандартных средств. Было проанализировано 13 исследований ($n=1628$). Результаты подтвердили эффективность ТМЗ в снижении частоты приступов стенокардии и частоты использования нитроглицерина, а также в увеличении времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и продолжительности переносимости максимальной нагрузки у пациентов со СС. В то время как большинство антиангинальных средств действует за счет влияния на гемодинамику, эффективность ТМЗ при СС связана с его метаболическим воздействием. ТМЗ оптимизирует метаболизм в миокарде, что приводит к лучшей переносимости ишемии. В клинической практике его можно использовать

в виде монотерапии или в комбинации со стандартными антиангинальными средствами. Благоприятные эффекты ТМЗ, обнаруженные в этом исследовании в отношении симптомов стенокардии и показателей нагрузочной пробы, согласуются с предыдущими наблюдениями. У 53 пациентов со СС, недостаточно контролируемой на фоне приема пропранолола, добавление ТМЗ ассоциировалось с большей антиангинальной эффективностью, чем добавление изосорбида динитрата. По сравнению с последним применение ТМЗ достоверно продлеvalo время без приступов стенокардии, увеличило продолжительность физической нагрузки, время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и объем выполненной работы при оценке по данным нагрузочной пробы на велоэргометре. В исследовании Manchanda и Krishnaswami у 64 пациентов со СС, имевших частичный ответ на дилтиазем, было показано, что дополнительное назначение ТМЗ в течение 28 дней привело к клинически значимому улучшению. Механизм противоишемической эффективности ТМЗ может включать в себя защиту миокарда, проявляющуюся:

- а) в улучшении сократимости сердечной мышцы и уменьшении зоны ишемии;
- б) сокращении степени закисления клеток миокарда и увеличении синтеза аденозинтрифосфата;
- в) уменьшении агрегации нейтрофилов, подавлении свободнорадикального повреждения клеток миокарда и увеличении переносимости ими гипоксического стресса;
- г) поддержании нормальной функции митохондрий, сокращении образования радикалов кислорода внутри клеток и подавлении инфильтрации нейтрофилами ткани миокарда.

ТМЗ, как в отдельности, так и в комбинации с другими антиангинальными препаратами, хорошо переносится пациентами со СС. Однако следует проявлять осторожность при экстраполировании выводов, сделанных в данном исследовании, на всех больных со СС. В плане дальнейшего изучения этой проблемы все еще имеется значительная потребность в рандомизированных клинических исследованиях более высокого качества, с применением двойного слепого метода и участием сравнительно большего числа пациентов. В заключение данный метаанализ подтверждает эффективность ТМЗ в лечении СС по сравнению со стандартными антиангинальными средствами. ТМЗ может служить одним из ценных альтернативных препаратов первого ряда для терапии пациентов с коронарным атеросклерозом как на краткосрочном этапе, так и при длительном применении.

Эффективность ТМЗ на эндотелиальную дисфункцию продемонстрирована в исследовании Kuoung-Ha Park и соавт. [5]. Проведение трансрадиальной ангиографии коронарной артерии (transradial coronary artery angiography – TRCAG) оказывает нежелательное воздействие на лучевую артерию, используемую в качестве проводника. Целью исследования было оценить влияние ТМЗ на функциональное восстановление лучевой артерии у пациентов, перенесших TRCAG с проточно-опосредованной дилатацией (ПОД). Шестьдесят человек, которым проведена TRCAG с помощью 5Fr-оболочки, были рандомизированы в группы ТМЗ или контроля. Базовый уровень оценивали после процедуры (менее 24 ч после TRCAG) и 10-недельного последующего ПОД. В контрольной группе данный уровень ПОД составил 11,4–3,5%, но после TRCAG ПОД снижался до 4,2–2,9% ($p<0,01$). При 10-недельном наблюдении уровень ПОД все еще снижался по сравнению с исходным (11,4±3,5% против 5,9±3,3%; $p<0,01$). В группе ТМЗ разница в ПОД между базовым и пост-TRCAG была значительной (11,3±3,5% против 6,3±4,0%; $p<0,01$). Однако при 10-недельном наблюдении ПОД выросла до 10,4% против 3,4%, и не было никакой разницы в ПОД между исходным и 10-недельным наблюдением (11,3±3,5% против

10,4±3,4%; $p=0,26$). Анализ отклонений повторных измерений подтвердил значимость различий в ПОД между группой ТМЗ и контрольной группой ($p<0,01$). Таким образом, терапия ТМЗ после TRCAG снизила эндотелиальную дисфункцию лучевой артерии. Применение ТМЗ может иметь положительное влияние на эндотелиальную дисфункцию лучевой артерии после аортокоронарного шунтирования.

Частота возникновения рестеноза стента (РС) растет, поэтому все большее число пациентов подвергаются лечению с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. В следующем исследовании авторы поставили цель изучить, приводит ли длительное лечение ТМЗ к снижению частоты возникновения РС. С января 2009 по декабрь 2011 г. в Китайской больнице общей практики PLA были отобраны и рандомизированы 768 пациентов в группу лечения ТМЗ ($n=384$) и группу контроля ($n=384$) [6]. После имплантации стентов с лекарственным покрытием все больные получали стандартное медикаментозное лечение. В группе терапии ТМЗ назначали в дозировке 20 мг 3 раза в день в течение не менее 30 дней. У всех участников проводили контрольную ангиографию через 9–13 мес после выписки из стационара. В исследовании регистрировали основные неблагоприятные сердечные и цереброваскулярные события. В окончательный анализ были включены данные для 635 пациентов (группа терапии – $n=312$; группа контроля – $n=323$). РС возник у 49 (7,7%) человек. В группе лечения частота возникновения РС была меньше, чем в группе контроля (4,2% против 11,1%; $p=0,001$). В конце 30-дневного периода наблюдения фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) была выше в группе терапии, чем в группе контроля (65,4±10,7 против 63,1±10,4; $p=0,006$). Частота возникновения ССО также была ниже в группе лечения через 1 год наблюдения (6,1% против 10,8%; $p=0,032$). Последующий многофакторный

анализ выявил, что лечение ТМЗ было предиктором РС (отношение рисков – ОР 0,376; 95% доверительный интервал – ДИ 0,196–0,721; $p=0,003$). Терапия ТМЗ у пациентов, которым был имплантирован стент с лекарственным покрытием, эффективно снизила частоту РС и основных неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий через 1 год наблюдения.

В июне 2018 г. в зарубежной печати опубликованы данные российского исследования «Антиангинальная эффективность и переносимость ТМЗ модифицированного высвобождения 80 мг один раз в сутки (Предуктал® ОД 80 мг, Сервье®) у больных стабильной стенокардией в реальной практике» [7]. Целью работы явилась оценка в реальных клинических условиях эффективности и переносимости ТМЗ 80 мг 1 раз в день, а также приверженность пациента со СС лечению. Ода – 3-месячное обсервационное многоцентровое, проспективное исследование, проведенное с марта по июнь 2017 г. в реальных клинических условиях. В общей сложности 350 врачей привлекли к анализу в среднем по 10 пациентов каждый. В исследование были включены больные с подтвержденным диагнозом ИБС и СС с клиническими проявлениями, несмотря на проводимую терапию. Сведения собрали в течение 3 визитов: исходно, через 1 мес (М1) и 3 мес (М3). Во время каждого из визитов участников были отобраны данные о количестве приступов стенокардии, потреблении нитратов короткого действия в течение недели, предшествующей визиту, оценке симптоматического статуса (симптомы стенокардии), самооценке пациентом своей ежедневной активности и приверженности текущему антиангинальному лечению. В исследование были включены 3066 больных со СС. Средний возраст – 62,8±7,3 года, 1470 (47,9%) – мужчины, 980 (31,9%) пациентов имели в анамнезе ИМ, 641 (20,9%) – СД. Базовая терапия состояла из статинов (70%), ингиби-

торов ангиотензинпревращающего фермента (56%), блокаторов рецепторов ангиотензина (23%), β -адреноблокаторов – β -АБ (83%), блокаторов кальциевых каналов (42%), нитратов (29%) и ТМЗ 3 раза в день или 2 раза в день (37%). Назначение ТМЗ 80 мг (первично ТМЗ 80 мг либо переход от ТМЗ 3 раза в день или 2 раза в день) привело к значительному снижению частоты еженедельных приступов стенокардии с $4,7 \pm 3,5$ до $2,2 \pm 2,4$ при М1 ($p=0,001$) и до $0,9 \pm 1,3$ – при М3 ($p=0,001$). Среднее потребление нитроглицерина в неделю снизилось с $4,5 \pm 3,9$ в исходных условиях до $1,9 \pm 2,5$ при М1 ($p=0,001$) и до $0,7 \pm 1,3$ – при М3 ($p=0,001$). Кроме того, произошел сдвиг в сторону улучшения функционального класса стенокардии напряжения до 83% пациентов со II классом и до 17% – с III, который на базовом уровне составлял 68% от всех больных. Таким образом, упрощение режима приема лекарств могло бы обеспечить способ повышения приверженности, и новая формула ТМЗ 80 мг может быть полезной в этом отношении.

ТМЗ и хроническая сердечная недостаточность

Число больных с ХСН в Российской Федерации превышает 5 млн, и ежегодно около 1 млн больных выписываются из стационара с таким диагнозом, в связи с чем данное заболевание становится все более актуальной проблемой здравоохранения. Непрерывно накапливающиеся знания о патофизиологических звеньях ХСН становятся научным обоснованием для разработки принципов лечения этого сложного заболевания. В течение последних 20 лет отмечен существенный прогресс в терапии ХСН, который был связан с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов альдостерона, β -АБ и ресинхронизирующей терапии. Однако, несмотря на это, во всем мире ХСН остается одной из основных причин инвалидности и смертности. На ранних стадиях ХСН метаболизм миокарда может быть нормальным, но по мере ее прогрессирования окислительный метаболизм в митохондриях снижается, а процессы гликолиза усиливаются одновременно со снижением окисления глюкозы и жирных кислот. В частности, имеющиеся данные позволяют предположить, что при ХСН перевод метаболизма с преимущественного окисления жирных кислот на более интенсивное окисление углеводов позволяет улучшить сократительную функцию миокарда, за счет этого может замедляться прогрессирование заболевания и улучшаться прогноз.

ТМЗ успешно применяется для лечения ишемической кардиомиопатии, однако его терапевтический потенциал при ХСН еще следует установить. В то время как кардиопротекторное действие ТМЗ было связано с ингибированием окисления свободных жирных кислот (FAO) с помощью 3-KAT, были предложены дополнительные механизмы. Целями данного исследования являлись систематическая оценка влияния ТМЗ на метаболизм кальция и функцию митохондрий на модели кролика с неишемической ХСН и определение клеточных механизмов кардиопротекторного действия ТМЗ [8]. Препарат защищает кардиомиоциты с цитозольными $\text{Ca}(2+)$ -перегрузками при электрической и β -адренорецепторной (изопроterenол) стимуляции. Этот эффект показал способность ТМЗ защищать кардиомиоциты от открытия пор, перехода митохондриальной проницаемости путем уменьшения продукции активных форм кислорода митохондриальной электронной транспортной цепью (ETC) и несвязанной митохондриальной синтазы оксида азота (mtNOS). При ХСН возникает потеря электронов из активированного комплекса. ТМЗ снижает потерю электронов на уровне митохондрий, что позволяет восстановить окислительно-восстановительный баланс и мембранный потенциал митохондрий при ХСН.

Результаты следующего исследования демонстрируют, что ТМЗ улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию у пациентов с ишемической кардиомиопатией и ХСН, и этот эффект коррелирует как со снижением уровня в плазме MDA и LOOHs, так и повышением функциональной нагрузки [9]. Кроме того, ТМЗ улучшает функциональные возможности сердечно-сосудистой системы, показанные в результате теста с физической нагрузкой. Это первый опыт применения ТМЗ для улучшения эндотелиальной вазомоторной функции при ХСН. За 4 нед увеличение RAD было сильнее выраженным у больных, получавших ТМЗ с более чем двумя факторами риска, которые имели более высокие показатели MDA и LOOHs, чем пациенты с одним или без факторов риска. Возможный механизм: ТМЗ ингибирует высвобождение эндотелина-1 по мере уменьшения ишемии. Этот эффект может улучшать вазорелаксацию. С другой стороны, ТМЗ способен оказывать прямое влияние на эндотелиальные клетки, действуя в качестве липидного барьера проницаемости хелатора металла, защищая эндотелий от свободных радикалов. Это действие может иметь особое значение у больных СД и в условиях высокого окислительного стресса, в котором окисленные липопротеидов низкой плотности и окислительное повреждение ДНК могут напрямую негативно воздействовать на эндотелиальные клетки и приводить к нарушению экспрессии генов и измененной сигнальной трансдукции.

Интересны результаты международного многоцентрового ретроспективного когортного исследования, в котором в общей сложности оценивались 720 пациентов с систолической дисфункцией при ХСН ($\text{EF} < 45\%$), классы II–IV NYHA [10]. Период набора был достаточно продолжительным – с января 2002 по июнь 2010 г. Никто из больных не участвовал в других исследованиях. Гипертоническая болезнь считалась основной причиной поражения сердца, если при этом не было документально подтвержденной другой сердечно-сосудистой патологии. Наличие и тяжесть основного заболевания оценивались по истории заболевания, а также проводилось клиническое и эхокардиографическое обследование. ФВ определяли по данным эхокардиографии на момент исследования у всех пациентов и по крайней мере один раз во время наблюдения. Клинические и лабораторные данные были собраны из стационарных выписок или во время амбулаторных посещений. Пациенты с показаниями к хирургическому лечению не включались, тогда как больные с тяжелыми клапанными пороками были включены, если оперативное лечение проведено или имелись противопоказания для его проведения. Все пациенты получали стандартную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II, β -АБ, нитратами длительного действия, дигоксином, диуретиками, антагонистами альдостерона и антиагрегантную терапию при необходимости. Распределены в группу терапии ТМЗ и группу контроля 669 человек, вошедших в статистический анализ. В течение последующего периода пациенты наблюдались кардиологами в амбулаторных условиях в плановом порядке 2 раза в год. Среднее время наблюдения составляло $38,76 \pm 15,66$ мес в группе ТМЗ и $40,17 \pm 15,53$ мес – в контрольной. За период наблюдения умерли 54 больных из группы контроля и 35 – в активном лечении. Анализ Каплана–Мейера для общей смертности показал 11,3% улучшение выживаемости в течение 5 лет ($p=0,015$) и 8,5% – по причинам ССЗ ($p=0,050$) в группе ТМЗ. Препарат также показал хороший профиль снижения риска ССЗ как причины смерти (нескорректированное ОР 0,052, 95% ДИ 0,017–0,154; $p=0,0001$). ТМЗ также эффективен в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости. Анализ Каплана–Мейера продемонстрировал сокращение количества госпитализаций на 10,4% в группе ТМЗ с увеличением безрецидивной выживаемости на 7,8 мес ($p=0,0005$). Ре-

грессия Кокса подтвердила уменьшение риска госпитализации по причине сердечно-сосудистых событий у пациентов, принимавших ТМЗ (ОР не отрегулировано – 0,502, 95% ДИ 0,367–0,687; $p=0,001$). Это исследование показывает, что ТМЗ может быть эффективным в снижении как общей, так и сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с ХСН. ТМЗ следует рассматривать как потенциальное дополнительное лекарственное средство к стандартной медицинской терапии у пациентов с ХСН.

Далее рассмотрим результаты 17 исследований – наблюдения 955 пациентов по данным литературного поиска [11]. Терапия ТМЗ значительно увеличивала ФВ ЛЖ у пациентов как с сердечной недостаточностью ишемического генеза (средневзвешенная разность – WMD – с плацебо 7,37%; 95% ДИ 6,05–8,70; $p<0,01$), так и неишемической (WMD 8,72%; 95% ДИ 5,51–11,92; $p<0,01$). На фоне применения ТМЗ отмечались уменьшение конечно-диастолического объема ЛЖ (WMD 10,37; 95% ДИ 15,46–5,29; $p<0,01$), улучшение функционального класса ХСН (WMD 0,41; 95% ДИ 0,51–0,31; $p<0,01$), лучшая переносимость физической нагрузки (WMD 30,26; 95% ДИ 8,77–51,75; $p<0,01$). На фоне приема ТМЗ отмечены снижение общей смертности (ОР 0,29; 95% ДИ 0,17–0,49; $p<0,00001$), а также уменьшение количества сердечно-сосудистых событий и госпитализаций (ОР 0,42; 95% ДИ 0,30–0,58; $p<0,00001$). В результате данного анализа авторы делают заключение об эффективности применения ТМЗ в лечении ХСН. Поднимается вопрос о необходимости проведения больших многоцентровых рандомизированных клинических исследований для уточнения влияния ТМЗ на ХСН.

В следующий анализ дополнительного применения ТМЗ у больных с ХСН были включены 459 пациентов с назначенным ТМЗ, 425 – контрольная группа [12]. У всех больных была сниженная ФВ. В целом лечение ТМЗ хорошо переносилось. Результаты показали, что смертность от всех причин в группе ТМЗ была не ниже контрольной (относительный риск 0,47; $p=0,27$). Получены данные, что дополнительная терапия ТМЗ превосходит стандартную с улучшением ФВ ЛЖ (WMD 6,46%; $p=0,0001$). Кроме того, отмечено уменьшение конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ (WMD -6,67 мм; $p=0,0001$) и конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ (WMD -0,61; $p=0,02$). Терапия ТМЗ привела к снижению конечно-диастолического объема ЛЖ (WMD 0,38; $p\leq 0,10$). Преимущества лечения ТМЗ были показаны на обоих функциональных классах NYHA за счет увеличения продолжительности физической нагрузки. В подгруппе пациентов с ФВ меньше 30% эти эффекты более показательны. Частота сердечных сокращений в группе ТМЗ была несколько ниже, чем в контрольной группе (WMD 2,62 уд/мин; $p=0,04$), показатели артериального давления не менялись. Уровень натрийуретического пептида В-типа снизился в группе ТМЗ (WMD -203,40 пг/мл; $p=0,0002$), тогда как высокочувствительный С-реактивный белок не изменился (WMD 2,45 мг/л; $p\leq 0,10$). Основные выводы этого метаанализа заключаются в том, что дополнительное использование ТМЗ не уменьшает смертность больных с ХСН, но оказывает благотворное влияние на увеличение ФВ ЛЖ и общей продолжительности времени физической нагрузки, также отмечено сокращение сроков пребывания в стационаре по причине декомпенсации ХСН, снижение класса NYHA, КДР ЛЖ и КСР ЛЖ, уровня натрийуретического пептида В-типа сыворотки крови. Причем упомянутые положительные эффекты гемодинамически нейтральны. Дополнительное использование ТМЗ у пациентов с ХСН может оказывать положительное влияние не только на улучшение клинических симптомов, но и на геометрию левых отделов сердца, их функции, снижение частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам.

Влияние ТМЗ на рецидивирующую стенокардию и структуру ЛЖ у пожилых больных с ИБС, СД, с многососуди-

стым поражением после имплантации стента с медикаментозным покрытием проанализировано в следующем исследовании. По завершении скрининговой оценки 1186 пациентов (700 – с СД 2-го типа) после проведенной ангиографии были рандомизированы [13]. Обе группы хорошо подобраны. Почти 1/3 больных составили женщины. Примерно у 1/3 пациентов – гипертоническая болезнь, более чем у 1/2 – гиперхолестеринемия. Исходные эхокардиографические показатели были одинаковые в обеих группах. В течение 2-летнего наблюдения больные в группе ТМЗ продемонстрировали снижение частоты возникновения стенокардии – 72 (28,2%) пациента против 96 (37,6%) пациентов в контрольной группе ($p=0,024$). В конце исследования по сравнению с исходными данными показатели ФВ ЛЖ, КДР и КСР в группе ТМЗ были относительно стабильны, а в контрольной группе они значительно ухудшились (ФВ ЛЖ 66,07±4,04% против 61,94±3,05%; КДР 48,07±4,43 мм против 51,25±3,57 мм; КСР 30,81±4,27 мм против 33,48±3,02 мм; все $p=0,01$). Е/А у пациентов, получавших ТМЗ, и в контрольной группе уменьшилась через 2 года; отношение Е/А в группе терапии ТМЗ было немного лучше, чем в контрольной группе (0,84±0,25 против 0,79±0,29; $p=0,170$). После 2-летнего наблюдения отмечена тенденция в снижении частоты конечных точек у пациентов на фоне лечения ТМЗ. Терапия ТМЗ (20 мг 3 раза ежедневно) хорошо переносилась, и не было случаев возникновения серьезных побочных эффектов в течение 2-летнего наблюдения.

Также следует отметить многочисленные работы отечественных авторов, проводимых с целью оценки эффективности ТМЗ при разных заболеваниях сердечно-сосудистой системы и коморбидных состояниях. В российских рекомендациях по реабилитации и вторичной профилактике ССЗ ТМЗ может быть рассмотрен для назначения в качестве препарата 2-й линии контроля стенокардии. Антиишемическое действие ТМЗ при его добавлении к терапии β-АБ превосходит таковой эффект комбинации пролонгированных нитратов с антагонистами кальция. При этом выраженность положительного эффекта ТМЗ возрастает по мере увеличения продолжительности лечения. Имеются данные положительного влияния ТМЗ пролонгированного высвобождения после перенесенного ИМ на снижение смертности, предупреждение появления ССО, в том числе повторных ИМ, реваскуляризации, госпитализации и улучшение качества жизни.

Литература/References

1. Tritto I, Wang Pe, Kuppusamy P. The Anti-Anginal Drug Trimetazidine Reduces Neutrophil-Mediated Cardiac Reperfusion Injury. *Cardiovasc Pharmacol* 2015; 46 (1): 89–98.
2. Jeong Su Kim, Chang Hoon Kim, Kook Jin Chun. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *Clin Res Cardiol*. DOI 10.1007/s00392-013-0611-0
3. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol Results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *Eur Heart J* 2011; 22: 2267–74.
4. Song Peng, Min Zhao, Jing Wan. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2014; 177: 780–5.
5. Kyoung-Ha Park, Woo Jung Park, Min-Kyu Kim. Effects of Trimetazidine on Endothelial Dysfunction After Sheath Injury of Radial Artery 2010 Elsevier Inc. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1723–7.
6. Jinsong Chen, Shanshan Zhou, Jing Jin. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: A 1-year prospective follow-up study. DOI: 10.3892/mmr.2016.5773
7. Glezer MG, Vygodin VA. Anti-Anginal Effectiveness and Tolerability of Trimetazidine Modified Release 80 Mg Once Daily in Stable Angina Patients in Real-World Practice. On behalf of ODA investigators. *Adv Ther*. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0756-3/>
8. Dedkova EN, Seidlmayer LK, Blatter LA. Mitochondria-mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2013. pii: S0022-2828(13)00054-0. DOI: 10.1016/j.jmcc.2013.01.016

9. Belardinelli R, Solenghi M, Volpe L. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. Online publish-ahead-of-print 24 April 2007.
10. Fragasso G, Rosano G, Baek SH. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: Results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.123>
11. Dengfeng Gao, Ning Ning, Xiaolin Niu. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97: 278–86.
12. Lei Zhang, Yizhou Lu, Hong Jiang. Additional Use of Trimetazidine in Patients With Chronic Heart Failure A Meta-Analysis. *J Am Col Cardiol* 2012; 59 (10).
13. Xiaohan Xu, Weijun Zhang, Yujie Zhou. Effect of Trimetazidine on Recurrent Angina Pectoris and Left Ventricular Structure in Elderly Multivessel Coronary Heart Disease Patients with Diabetes Mellitus After Drug-Eluting Stent Implantation: A Single-Centre, Prospective, Randomized, Double-Blind Study at 2-Year Follow-Up. Springer International Publishing Switzerland 2014. *Clin Drug Invest*. DOI 10.1007/s40261-014-0170-9

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Акатова Евгения Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: akev@list.ru

Пропафенон в лечении фибрилляции предсердий у пациента пожилого возраста: клинический случай и литературный обзор

A.V.Сыров^{1,2}, Н.В.Стуров²

¹ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №6» Департамента здравоохранения г. Москвы. 127474, Россия, Москва, Керамический пр., д. 49б;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

✉ syrman2002_1@yahoo.com

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением сердечного ритма, требующим лечения, от нее страдают 2–3% взрослого населения. ФП приводит к увеличению риска развития инсульта в 5, сердечной недостаточности – в 3, деменции и летальности – в 2 раза. Проводимое лечение позволяет существенно снизить этот риск. Важным вопросом лечения являются восстановление синусового ритма при пароксизме ФП и проведение плановой антиаритмической терапии. Антиаритмический препарат 1С класса пропафенон является эффективным и безопасным препаратом для фармакологической кардиоверсии и проведения плановой антиаритмической терапии для профилактики рецидивов ФП у пациентов без выраженного органического поражения сердца.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пропафенон, медикаментозная кардиоверсия, антиаритмическая терапия.

Для цитирования: Сыров А.В., Стуров Н.В. Пропафенон в лечении фибрилляции предсердий у пациента пожилого возраста: клинический случай и литературный обзор. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 59–64. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.59-64

Case reports

Propafenone in treatment of atrial fibrillation in elderly patient: case report and source review

A.V.Syrov^{1,2}, N.V.Sturov¹

¹Advisory-Diagnostic Center №6 of the Department of Health of Moscow. 127474, Russian Federation, Moscow, Keramicheskii pr., d. 49b;

²People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6

✉ syrman2002_1@yahoo.com

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia requiring treatment, which affects 2–3% of the adult population. AF leads to an increased risk of stroke 5 times, heart failure 3 times, dementia and lethality 2 times. Treatment can significantly reduce this risk. An important issue of treatment is the restoration of sinus rhythm in the paroxysm of AF and the provision of planned antiarrhythmic therapy. Antiarrhythmic drug 1C of the class of propafenone is an effective and safe drug for pharmacological cardioversion and routine antiarrhythmic therapy for the prevention of recurrent AF in patients without serious cardiac damage.

Key words: atrial fibrillation, propafenone, medical cardioversion, antiarrhythmic therapy.

For citation: Syrov A.V., Sturov N.V. Propafenone in treatment of atrial fibrillation in elderly patient: case report and source review. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 59–64. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.59-64

Клинический пример (начало описания)

Пациентка Н., 66 лет, на консультации у кардиолога. Предъявляет жалобы на перебои в работе сердца и сердцебиение, появившиеся утром в день обращения. В анамнезе у пациентки артериальная гипертензия (АГ) более 10 лет. Фибрилляция предсердий (ФП), персистирующая форма, 3 года. Документированной ишемической болезни сердца (ИБС), хронической болезни почек в анамнезе нет. Пароксизмы ФП 1 раз в 2–3 мес. За последний год приступы ФП трижды купировались по скорой медицинской помощи (СМП) внутривенным введением прокаинамида. Еще 2 раза пациентка госпитализировалась. По данным выписок из стационаров, ФП была купирована внутривенной инфузией амиодарона. Последние полгода принимает соталол 160 мг/сут и ривароксабан 20 мг/сут, гипотензивную терапию, статины. На фоне лечения при контроле артериального давления (АД) в домашних условиях на уровне 130/80 мм рт. ст. пульс около 60 уд/мин. Во время осмотра состояние удовлетворительное. Частота дыхания 14 в минуту, в легких хрипов нет. Тоны сердца аритмичные, средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) 120 уд/мин. АД 150/90 мм рт. ст. На электрокардиограмме (ЭКГ) определяется тахисистоличе-

ская форма ФП (рис. 1). На эхокардиограмме (по данным выписки из стационара) фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 65%, размер левого предсердия (ЛП) 42 мм. Гипертрофия задней стенки ЛЖ (12 мм), межжелудочковая перегородка (МЖП) 13 мм.

ФП является наиболее распространенным нарушением сердечного ритма, требующим лечения, – страдают 2–3% взрослого населения. Частота напрямую зависит от возраста, составляет около 1% у пациентов до 60 лет и достигает 12% в возрасте 75 лет и старше [1]. По нашим собственным данным, пациенты с ФП составляют от 6 до 8,5% (2015–2017 гг.) амбулаторных приемов врача-кардиолога. ФП приводит к увеличению риска развития инсульта в 5, сердечной недостаточности – в 3, деменции и летальности – в 2 раза, что определяет чрезвычайную актуальность проводимого лечения [1]. Имеет тенденцию к прогрессированию от пароксизмальной формы (длящейся менее 7 дней) к персистирующей (более 7 дней), длительно персистирующей (более 1 года) и постоянной. ФП считается постоянной, если восстановление синусового ритма невозможно или нецелесообразно [2, 3]. Распространенность ФП и высокий риск развития осложнений являются частой причиной вызова скорой помощи и госпитализации.

Рис. 1. Пациентка Н., 66 лет. Пароксизм ФП, тахисистолия. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.



Проблемы диагностики ФП

Вопросы первичной диагностики ФП продолжают оставаться достаточно острыми, что значительно облегчается с помощью применения недельных, 30-дневных мониторов и имплантируемых петлевых регистраторов для длительного мониторинга ЭКГ, которые, к сожалению, недоступны в нашей реальной клинической практике. Возможны случаи, когда клинически мы подозреваем наличие пароксизмов ФП, однако не можем зарегистрировать аритмию, в том числе при суточном мониторинге ЭКГ. При ФП жалобы могут отсутствовать, такой пациент к врачу не обращается, и первым проявлением может стать развитие эмболического инсульта или транзиторной ишемической атаки. При впервые зарегистрированном пароксизме ФП пациент должен быть госпитализирован для неотложного обследования. ФП может быть первым проявлением других заболеваний и состояний, требующих неотложного лечения (острый коронарный синдром, осложнение кардиомиопатий, тиреотоксикоз, выраженная анемия и т.д.). Ключевыми вопросами являются выбор тактики лечения, проведение антиаритмической или пульсурежающей терапии.

Выбор тактики лечения

В первую очередь при пароксизме ФП врач должен принять решение о целесообразности восстановления синусового ритма и при положительном решении выбрать метод лечения. При принятии решения о купировании пароксизма ФП врач должен руководствоваться следующими соображениями:

- 1) наличием осложнений, связанных с пароксизмом ФП;
- 2) длительностью пароксизма и риском тромбоэмболических осложнений;
- 3) безопасностью применяемого антиаритмического препарата;
- 4) вероятностью удержания синусового ритма после восстановления;
- 5) переносимостью аритмии пациентом.

Если при пароксизме ФП развиваются угрожающие жизни пациента осложнения – острый коронарный синдром, острая сердечная недостаточность, очаговая неврологическая симптоматика, клинически значимая гипотония (АД < 90/60 мм рт. ст.), то необходимы экстренная госпитализация и восстановление синусового ритма электрической кардиоверсией (ЭК).

При наличии выраженных органических поражений сердца (ВОПС), к которым, применительно к купированию ФП, мы должны отнести нестабильное течение ИБС, выраженное снижение систолической функции ЛЖ (ФВ < 40%) и гипертрофию ЛЖ с толщиной стенки МЖП или задней стенки более 14 мм, вероятность удержания синусового ритма мала, что и определяет предпочтитель-

Таблица 1. Индекс для оценки симптомов, связанных с ФП (EHRA) [2, 3]

Класс EHRA	Проявления
I	Симптомов нет
II	Легкие симптомы, не нарушающие повседневной активности
III	Выраженные симптомы, ограничивающие повседневную активность
IV	Тяжелая симптоматика, нормальная повседневная активность невозможна

ность сохранения ФП и проведения пульсурежающей терапии. Кроме того, у пациентов с ВОПС имеются значительные ограничения в назначении антиаритмических препаратов для плановой терапии. В арсенале врача фактически остаются только β -адреноблокаторы и амиодарон. Плановое назначение антиаритмических препаратов IC класса (пропафенон, этацинин, аллапинин) этим пациентам противопоказано [1–3].

Действующие европейские и российские рекомендации предлагают применять индекс EHRA – European Heart Rhythm Association (табл. 1) для определения тактики лечения на основании переносимости аритмии [2, 3]. При удовлетворительном самочувствии (I–II классы EHRA) могут быть предпочтительными сохранение ФП и проведение пульсурежающей терапии. У пациентов в возрасте старше 65 лет тактика удержания синусового ритма не имеет преимуществ перед сохранением ФП с проведением пульсурежающей терапии [4–8].

Критерии принятия решения о купировании пароксизма ФП:

1. Частота пароксизмов ФП. При пароксизмах несколько раз в год – восстановление синусового ритма, при пароксизмах 1 раз в месяц и чаще – проведение пульсурежающей терапии.
2. Оценка безопасности и эффективности предыдущей антиаритмической терапии. При ВОПС, плохой переносимости антиаритмической терапии или осложнениях на фоне плановой антиаритмической терапии – сохранение ФП и проведение пульсурежающей терапии.
3. Возраст пациента старше 65 лет. Удержание синусового ритма не имеет преимуществ перед сохранением ФП и проведением пульсурежающей терапии.
4. Переносимость ФП (оценка по индексу EHRA). I–II класс говорит в пользу сохранения ФП, более высокий класс – в пользу восстановления синусового ритма.
5. Приверженность лечению и желание пациента.

Медикаментозная кардиоверсия

Обязательным условием для восстановления синусового ритма при пароксизме ФП является срок манифеста пароксизма ФП менее 48 ч или постоянный прием оральных антикоагулянтов (в этом случае срок не регламентирован). Не должно быть неустраняемых причин ФП. Угрожающие жизни осложнения при пароксизме ФП требуют экстренного восстановления синусового ритма с помощью ЭК с одновременным назначением антикоагулянтов [1–3].

Всех пациентов с пароксизмами ФП мы должны разделить на 2 группы: с и без ВОПС. У пациентов с ВОПС применять препараты IC класса (пропафенон, прокаинамид) нельзя [1–3]. С другой стороны, при ВОПС целесообразность восстановления синусового ритма, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, вообще сомнительная [4, 6, 9, 10]. Если пароксизм ФП протекает без существенных осложнений, следует решать вопрос о сохранении аритмии и проведении пульсурежающей терапии [4–8].

Вопрос догоспитального восстановления синусового ритма при пароксизме ФП является крайне важным, так

как он сопряжен с вызовами скорой помощи, увеличением частоты госпитализаций и, как следствие, снижением качества жизни. По проведенному нами опросу пациентов при пароксизме ФП они, как правило, вызывают скорую помощь. Если внутривенное введение прокаинамида и/или амиодарона не купирует приступ, пациент госпитализируется. По анализам выписных эпикризов в стационарах чаще всего проводится внутривенная инфузия амиодарона, а при неэффективности – ЭК [11].

До настоящего времени вне широкой лечебной практики остается применение такого эффективного препарата, как пропafenон, несмотря на имеющуюся доказательную базу и действующие рекомендации, которые позволяют применять препарат для восстановления синусового ритма при пароксизме ФП в амбулаторных и домашних условиях «таблетка в кармане». [1–3, 12–15]. Собственный опыт многолетнего применения препарата, в том числе в условиях дневного стационара амбулаторного центра, показал высокую эффективность и безопасность препарата [11].

Пропafenон

Пропafenон относится к антиаритмическим препаратам IC класса по классификации Воган-Вильямса. Является препаратом выбора для купирования пароксизма ФП у пациентов без ВОПС [1–3]. Имеющаяся доказательная база подтверждает высокий уровень безопасности, эффективности и скорости действия препарата [12–15].

Важные данные по применению пропafenона были получены в российском исследовании ПРОМЕТЕЙ [13], которое подтвердило высокую эффективность и безопасность препарата при купировании пароксизмов ФП. Эффективность 600 мг пропafenона (Пропанорма) при купировании пароксизма ФП составила 83,5%, а время восстановления синусового ритма составило 220 ± 60 мин при продолжительности пароксизма на момент приема препарата 22 ± 12 ч [13]. При назначении препарата в течение первого часа (36 ± 93 мин) от момента возникновения пароксизма ФП эффективность препарата еще выше и составила 94% в течение 6 ч в исследовании P.Alboni и соавт. [14]. Наличие двух форм пропafenона (Пропанорма), пероральной и внутривенной, дает возможность применять препарат самостоятельно пациентом («таблетка в кармане»), врачами амбулаторного, стационарного звена и скорой помощи.

По данным целого ряда плацебо-контролируемых исследований, однократный пероральный прием 450–600 мг пропafenона является эффективным и безопасным при купировании пароксизма ФП. В исследовании G.Bogiani и соавт. эффективность перорального приема пропafenона для купирования пароксизма ФП составила 76%; препарат продемонстрировал высокий профиль безопасности [16]. Высокий уровень безопасности пропafenона в дозе 450–600 мг при купировании пароксизма ФП был подтвержден в исследовании A.Sarucci и соавт. [17]. В метаанализе I.Khan [18] эффективность однократного перорального приема пропafenона в дозе 600 мг составила 56–83% и зависела от длительности пароксизма ФП. Внутривенная форма пропafenона была более эффективна в течение первых 2 ч после введения, а в дальнейшем эффективность пероральной и внутривенной формы существенно не различались. В метаанализе V.Deneer и соавт. [19] сравнивалась эффективность перорального приема нагрузочной дозы амиодарона, соталола и пропafenона при купировании пароксизмов ФП. Было показано достоверное преимущество перорального приема 600 мг пропafenона при восстановлении синусового ритма в течение первых 4 ч. В исследовании D.Antonelli и соавт. [20] изучался оптимальный режим перорального приема пропafenона для восстановления синусового ритма. Пациенты были рандомизированы в 3 группы и получали различные дозы пропafenона (перорально 150, 300 и 600 мг). Наиболее эффективной стала доза препарата 600 мг – через 8 ч синусовый ритм восстановился у 77% пациентов. Получены данные по высокой эффективности и безопасности применения внутривенной формы препарата (Пропанорм®) бригадами скорой помощи: эффективность пропafenона при купировании пароксизма ФП через 1 ч после введения составила 73% [16].

Для купирования пароксизма ФП пропafenон назначается внутрь в дозе 450–600 мг. Обычно синусовый ритм восстанавливается в течение 2–6 ч. Внутривенно препарат вводится болюсно или на разведении 5% раствором глюкозы в дозе 140 мг (2 мг/кг) в течение 10 мин. Если синусовый ритм не восстановился, через 1,5–2 ч препарат вводится повторно в прежней дозе. Внутривенное введение препарата позволяет получить более быстрый результат в сравнении с пероральной формой. Синусовый ритм восстанавливается в течение периода времени от 30 мин до 2 ч. Пропafenон обладает слабой β -адреноблокирующей активностью, поэтому целесообразно избегать его применения

Рис. 2. Алгоритм купирования неосложненного пароксизма ФП длительностью менее 48 ч у пациентов без ВОПС. У пациентов, плано­во получающих оральные антикоагулянты, возможно восстановление синусового ритма при любой длительности пароксизма.



у пациентов с выраженным синдромом бронхообструкции. Первое использование препарата рекомендовано под контролем врача.

Показания для обязательной госпитализации при пароксизме ФП:

1. Впервые зарегистрированный пароксизм ФП.
2. Развитие осложнений (артериальная гипотония, ангинозные загрудинные боли, признаки ишемии миокарда на ЭКГ, острая сердечная недостаточность, неврологическая симптоматика и т.п.).
3. Высокая ЧСС (более 150 уд/мин).

Противопоказания к применению пропафенона:

1. Снижение систолической функции ЛЖ (ФВ<50%).
2. Нестабильное течение ИБС.
3. Выраженная гипертрофия ЛЖ (более 14 мм).
4. Удлинение на ЭКГ скорректированного интервала $QT_c > 460$ мс.
5. Дисфункция синусового узла.
6. Нарушения проводимости.
7. Бронхообструктивные заболевания.
8. Гликозидная интоксикация.

Схема применения пропафенона для купирования пароксизма ФП

В домашних условиях («таблетка в кармане»):

1. Измерение АД и пульса до приема пропафенона. При пульсе менее 70 уд/мин и АД менее 110/70 мм рт. ст. прием препарата не рекомендуется.
2. Принять 300 мг пропафенона.
3. Постельный режим после приема препарата в течение 6 ч.
4. Через 1 ч провести контроль АД и пульса.
5. Если синусовый ритм не восстановился, а показатели АД и пульса не выходят за рамки описанных выше критериев, принять еще 300 мг пропафенона.
6. Если пароксизм ФП не купирован в течение 6 ч, следует самостоятельно обратиться к врачу (прием или вызов на дом) для определения дальнейшего лечения или вызвать бригаду скорой помощи.
7. При эффективности и хорошей переносимости препарата в дальнейшем по согласованию с лечащим врачом рекомендуется однократный прием пропафенона в дозе 600 мг для купирования пароксизма ФП. Обра-

щается внимание на необходимость контроля АД и пульса и соблюдения постельного режима после приема препарата.

В условиях поликлиники:

1. ЭКГ для подтверждения ФП.
2. Пропафенон 600 мг однократно при массе тела 70 кг и выше, если масса тела менее 70 кг – 450 мг [1, 3, 4].
3. Наблюдение в условиях дневного стационара в течение 4 ч.
4. При восстановлении синусового ритма – повторное снятие ЭКГ, контроль АД.
5. Если пароксизм ФП не купирован – решение вопроса о дальнейшей тактике: госпитализации для восстановления синусового ритма в стационаре или назначении пульсурежающей терапии.
6. Независимо от риска тромбоэмболических осложнений назначаются антикоагулянты на 4 нед. Проводится оценка риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA_2DS_2-VASc . Плановое назначение антикоагулянтов при риске 2 балла является обязательным. При риске 1 балл (не учитывается женский пол) назначение антикоагулянтов является предпочтительным, но окончательное решение остается за лечащим врачом.
7. Оценка риска геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED. При риске 3 балла или больше проводится коррекция тактики лечения, например, назначение противоязвенной терапии и отмена препаратов, повышающих риск кровотечения.
8. При стабильном состоянии пациент покидает поликлинику с рекомендациями по плановой антиаритмической и антикоагулянтной терапии.

В стационарных условиях:

1. ЭКГ для подтверждения ФП.
2. Пропафенон в дозе 2 мг на 1 кг массы тела (140 мг) внутривенно в течение 10 мин болюсно или на разведении 5% раствором глюкозы. Если пароксизм ФП не купирован, повторное введение препарата через 1,5–2 ч в прежней дозе.
3. Если пароксизм ФП не купирован в течение 4 ч после введения препарата – решение вопроса о проведении электроимпульсной терапии.
4. Оценка риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Назначение плановой антиаритми-

Таблица 2. Результаты исследования ПРОСТОР [11]

Причина госпитализации	Пропанорм® (n=203)		Амиодарон (n=101)	
	исходно	12 мес	исходно	12 мес
Сердечно-сосудистые события, n (%)	167 (82,3)	84 (41,4)	87 (86,1)	40 (39,6)
Госпитализация по поводу пароксизмов ФП, n (%)	198 (97,5)	59 (29,1)	83 (82,2)	26 (25,7)
Декомпенсация ХСН, n (%)	46 (22,7)	17 (8,4)	35 (34,7)	8 (7,9)
Декомпенсация АГ, n (%)	114 (56,2)	7 (3,4)	49 (48,3)	4 (3,96)
Декомпенсация ИБС, n (%)	7 (31,8)	1 (4,5)	12 (35,3)	2 (5,9)

Рис. 3. Пациентка Н., 66 лет. Восстановление синусового ритма после приема пропafenона.



ческой (при восстановлении синусового ритма) или пульсурежающей (при сохранении ФП) и антикоагулянтной терапии.

Принимая во внимание все изложенное, предлагаем алгоритм для купирования неосложненных пароксизмов ФП у пациентов без ВОПС (рис. 2). Необходимо помнить, что у пациентов, не принимающих оральные антикоагулянты, все этапы восстановления синусового ритма при пароксизме ФП не должны занимать более 48 ч. Амбулаторное купирование ФП на догоспитальном этапе при длительности пароксизма ФП более 48 ч нецелесообразно.

Плановая антиаритмическая терапия

Пропафенон рекомендован для плановой профилактики ФП у пациентов без ВОПС [1–3]. Начальная доза составляет 150 мг 3 раза в сутки, желательна комбинация с β -адреноблокаторами или верапамиллом, не допуская выраженной брадикардии менее 50 уд/мин. Возможно увеличение дозы до 300 мг 2 раза в сутки, максимальная суточная доза пропафенона составляет 900 мг. После начала лечения (или увеличения дозы пропафенона) необходимо оценить на ЭКГ интервалы PQ, QRS – при их удлинении более чем на 25% нужно уменьшить дозу или отменить препарат. Пропафенон существенно не удлиняет интервал QT.

Высокая эффективность и безопасность пропафенона при плановой антиаритмической терапии ФП были показаны в исследованиях F.Bellandi и соавт. [21], T.Meinertz и соавт. [22], а также в российском исследовании ПРОСТОР [12]. В исследовании ПРОСТОР приняли участие 304 пациента (средний возраст 57 лет) с пароксизмальной или персистирующей ФП и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ \geq 50%), АГ, стенокардией напряжения I–III функционального класса (ФК), ХСН I–III ФК. Критериями исключения являлись острый коронарный синдром, перенесенный инфаркт миокарда, ХСН IV ФК, ФВ ЛЖ <50% и заболевания (кроме ИБС и АГ), являющиеся причиной ФП, – ревматизм, пороки сердца, кардиомиопатии и т.д. Проводилась плановая терапия пропафенонем (Пропанормом) или амиодароном (Кордароном) для профилактики пароксиз-

мов ФП. Частота удержания синусового ритма в течение 12 мес составила для пропафенона 55,7%, а для амиодарона – 56,4%. Частота госпитализаций как по поводу пароксизмов ФП, так и по поводу декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний между группами пациентов, принимающих пропафенон и амиодарон, не различалась, но была достоверно ниже, чем до лечения (табл. 2). Общая частота нежелательных явлений при приеме пропафенона составила 1,97% (только брадикардия), а при приеме амиодарона – 33,7% (состояние гипо- и гипертиреоза, фотодерматоз, повышение трансаминаз, удлинение интервала QT).

Клинический пример (завершение)

Состояние пациентки стабильное, ВОПС и показаний для госпитализации нет. С учетом достаточно редких пароксизмов ФП и эффективности антиаритмических препаратов в анамнезе показано восстановление синусового ритма. Назначен пропафенон (Пропанорм®) 600 мг однократно. Наблюдение в дневном стационаре. Через 3 ч отмечается восстановление синусового ритма, АД 130/80 мм рт. ст., жалоб нет (ЭКГ – рис. 3).

Даны рекомендации: отменить соталол, планово начать прием пропафенона 150 мг 3 раза в сутки, при возникновении пароксизма ФП принять 600 мг пропафенона однократно, а очередной плановый прием препарата пропустить, чтобы не превышать максимально разрешенную суточную дозу препарата, которая составляет 900 мг/сут.

Проведена стратификация риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED. В связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений в 3 балла (АГ, возраст, женский пол) рекомендовано продолжить постоянный прием оральных антикоагулянтов. Риск по шкале HAS-BLED составил 2 балла, что подтверждает умеренный риск геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии.

Литература/References

- 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические Рекомендации. Всероссийского Научного Общества специалистов по клинической электрофизиологии, Аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским Кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ). 2017 г. / Diagnostika i lechenie fibrilljacji predserdij. Klinicheskie Rekomendacii. Vserossijskogo Nauchnogo Obshestva specialistov po klinicheskoj jelektrofiziologii, Arimologii i jelektrokardijostimuljaciji (VNOA) v sotrudnichestve s Rossijskim Kardiologicheskim obshhestvom (RKO) i Associacii serdechno-sosudistyh hirurgov Rossii (ASSH). 2017 g. [in Russian]
- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).
- AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347: 1825–33.
- Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL et al. AFFIRM Investigators The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (7): 1201–8.

6. Karamichalakis N, Letsas K, Vlachos K et al. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 555–62.
7. Van Gelder I, Hagens V, Bosker H et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834–40.
8. Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667–77.
9. Wyse DG. Pharmacotherapy for rhythm management in elderly patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2009; 25 (1): 25–9.
10. Kerzner R, Rich M. Atrial fibrillation in the elderly. *J Ger Cardiol* 2005; 2 (2): 68–73.
11. Сыров А.В. «Таблетка в кармане», за и против. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 45–8. / Syrov A.V. "Pill in the pocket": the pros and cons. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 45–48. [in Russian]
12. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона (пропанорма®) и амиодарона (кордарона®) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Многоцентровое открытое рандомизированное, проспективное, сравнительное исследование ПРОСТОП. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 4: 56–72. / Miller O.N., Starichkov S.A., Pozdnjakov i dr. Jefferktivnost' i bezopasnost' primeneniya propafenona (propanorma®) i amiodarona (kordarona®) u bol'nykh s fibrilliaciej predserdij na fone arterial'noj gipertonii, ishemichejskoj bolezni serdca i hronicheskoj serdečnoj nedostatočnosti s sohranennoj sistolichejskoj funkciej levogo zheludochka. Mnogo-centrovoe otkrytoe randomizirovannoe, prospektivnoe, sravnitel'noe issledovanie PROSTOR. *Ros. kardiol. zhurn.* 2010; 4: 56–72. [in Russian]
13. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Вертлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4 (4): 66–9. / Fomina I.G., Tarzimanova A.I., Vertluzhskii A.V. i dr. Propafenon pri vosstanovlenii sinusovogo ritma u bol'nykh s persistiruiushchei formoi fibrillatsii predserdii. "PROMETEJ" – otkrytoe, multitsentrovoe, pilotnoe issledovanie v Rossijskoj Federatsii. *Kardiovaskuliarnaia terapija i profilaktika*. 2005; 4 (4): 66–9. [in Russian]
14. Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill in pocket" approach. *N Engl J Med* 2004; 351: 2384–91.
15. Лукьянова И.Ю., Кузнецов А.В., Комарницкий В.М., Козырева А.Г. Изучение эффективности и безопасности препаратов для медикаментозной кардиоверсии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе. *Скорая медицинская помощь*. 2017; 4: 43–7. / Luk'janova I.Iu., Kuznetsov A.V., Komarnitskii V.M., Kozyreva A.G. Izuchenie effektivnosti i bezopasnosti preparatov dlja medikamentoznoi kardioversii u bol'nykh s paroksizmal'noi formoi fibrillatsii predserdii na dogospital'nom etape. *Skoraia meditsinskaia pomoshch'*. 2017; 4: 43–7. [in Russian]
16. Boriani G, Capucci A, Lenzi T et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. *Chest* 1995; 108: 355–8.
17. 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.
18. Khan I. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (2): 542–7.
19. Deneer V, Borgh M, Kingma J et al. Oral antiarrhythmic drugs in converting recent onset atrial fibrillation. *Pharm World Sci* 2004; 26 (2): 66–78.
20. Antonelli D, Darawsha A, Rimbrot S et al. Propafenone dose for emergency room conversion of paroxysmal atrial fibrillation. *Harefuah* 1999; 136 (11): 857–9.
21. Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 88 (6): 640–5.
22. Meinertz T, Lip GY, Lombardi F et al. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rhythm/Rhythmnorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFIT] Study). *Am J Cardiol* 2002; 90 (12): 1300–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сыров Андрей Валентинович – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением ГБУЗ КДЦ №6, ассистент каф. общей врачебной практики ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: syrman2002_1@yahoo.com
Стуров Николай Владимирович – канд. мед. наук, доц., зав. каф. общей врачебной практики ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: sturov_nv@rudn.university

Место фиксированной комбинации периндоприла и бисопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Г.А.Барышникова[✉], С.А.Чорбинская, И.И.Степанова, О.Е.Блохина

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21

[✉]bargalan@mail.ru

В обзоре предоставлена информация о фиксированной комбинации β -адреноблокатора бисопролола и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. Подробно рассмотрены достоинства каждого из препаратов, вошедших в препарат Престилол, механизм действия, органопротективные эффекты и влияние на прогноз. Рассмотрены также клинические ситуации, в которых использование подобной фиксированной комбинации окажется наиболее оптимальным и эффективным.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированная комбинация, бисопролол, периндоприл, Престилол.

Для цитирования: Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Блохина О.Е. Место фиксированной комбинации периндоприла и бисопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 65–71. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.65-71

Review

Fixed combination of perindopril and bisoprolol in cardiovascular disease treatment

G.A.Baryshnikova[✉], S.A.Chorbinskaya, I.I.Stepanova, O.E.Blochina

Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. 121359, Russian Federation, Moscow, ul. Timoshenko, d. 21

[✉]bargalan@mail.ru

Abstract

The review presents information on fixed combination of β -adrenoblocker bisoprolol and angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril. Advantages of each drug included in Prestilol, its mechanism of action, organo-protective effect and prognosis influence are reviewed in detail. Also we discuss clinical cases where use of such fixed combination is more optimal and effective.

Key words: arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, fixed combination, bisoprolol, perindopril, Prestilol.

For citation: Baryshnikova G.A., Chorbinskaya S.A., Stepanova I.I., Blochina O.E. Fixed combination of perindopril and bisoprolol in cardiovascular disease treatment. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 65–71. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.65-71

Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность являются одной из наиболее важных проблем современного здравоохранения. Следует отметить, что за период с 1990 по 2013 г. в мире выросла распространенность артериальной гипертензии (АГ) на 113%, ишемической болезни сердца (ИБС) – на 65% и хронической сердечной недостаточности (ХСН) – на 96% [1]. При этом АГ остается основным фактором риска развития таких тяжелых осложнений, как ишемический и геморрагический инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), застойная сердечная недостаточность (СН), почечная недостаточность, поражение периферических артерий. Неудивительно, что ИБС и ХСН очень часто сопутствуют АГ, что требует особых подходов к лечению указанных заболеваний.

Снижение риска сердечно-сосудистой смертности и частоты осложнений при лечении АГ связаны прежде всего со снижением артериального давления (АД), однако немаловажное значение имеют и дополнительные индивидуальные свойства антигипертензивных препаратов (АГП), выбор которых во многом зависит от сопутствующих заболеваний и состояний.

Как известно, монотерапия часто оказывается неэффективной в отношении достижения целевых уровней АД. Около 75% больных АГ для достижения целевого уровня АД нуждаются в комбинированной антигипертензивной терапии. По данным метаанализа 354 исследований [2], монотерапия стандартными дозами АГП любого класса приводит только к умеренному снижению АД (около 8,5–10,3/4,4–5,9 мм рт. ст.). Более поздний метаанализ более 40 исследований также показал, что комбинация 2 пре-

паратов из любых 2 классов АГП значительно эффективнее монотерапии даже при максимальной дозе выбранного для монотерапии препарата [3]. Помимо более высокой эффективности комбинированной терапии при ее применении отмечаются более мощное органопротективное действие и лучшая переносимость (за счет нивелирования возможных побочных эффектов и возможности использовать меньшие дозы) [4]. В частности, при комбинации β -адреноблокаторов (β -АБ) с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) риск развития сахарного диабета (СД) снижался на 13%, в то время как при их комбинации с диуретиками – увеличивался на 25% [5].

Рекомендации по лечению АГ предлагают широкий спектр комбинаций АГП, выбор которых зависит от клинических характеристик пациента [6], включая коморбидные состояния.

Важной проблемой при использовании нескольких препаратов является низкая приверженность пациента лечению. Было показано, что приверженность лечению обратно пропорциональна количеству назначенных АГП: приверженность при назначении 1, 2, 3 или 4 препаратов составляла соответственно 77,2, 69,7, 62,9 и 55,0% [7]. Напротив, применение фиксированных комбинаций повышает приверженность лечению на 24% по сравнению со свободными комбинациями в эквивалентных дозах [8] и, соответственно, обеспечивает лучший контроль АГ.

Современные рекомендации по диагностике и лечению АГ настоятельно призывают, главным образом, назначать фиксированные комбинации АГП, обеспечивающие лучшую приверженность терапии [6, 9]. Показано, что начало

Совокупность эффектов компонентов препарата Престилол (периндоприл в комбинации с бисопрололом)		
Действующее вещество	Бисопролол	Периндоприл
	Высокоселективный β_1 -АБ	Высоколипофильный ИАПФ
Механизм действия	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение гиперсимпатикотонии • Снижение ЧСС и ударного объема сердца • Снижение выработки ренина 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение уровня ангиотензина II • Увеличение содержания брадикинина с последующим увеличением образования оксида азота и сосудорасширяющих простагландинов
Специфичность	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая кардиоселективность без внутренней симпатомиметической активности • Отсутствие влияния на уровни холестерина и глюкозы в плазме крови 	<ul style="list-style-type: none"> • Тканевая селективность благодаря высокой липофильности • Высокий коэффициент соотношения брадикинин/ангиотензин I • Противовоспалительное действие в отношении сосудистой стенки

лечения больных АГ сразу с фиксированных комбинаций позволяет улучшить контроль за АД и добиться нормализации АД в течение 1 года у 68% больных, что значимо больше, чем при использовании монотерапии или свободных комбинаций (59% больных) [10]. Стартовое назначение фиксированных комбинаций у пациентов с АГ позволяет сократить период титрации, повысить приверженность лечению, обеспечить длительный контроль АД и снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений.

Существует много фиксированных комбинаций ИАПФ и сартанов с диуретиками и антагонистами кальция (АК). К числу хорошо известных и часто назначаемых ИАПФ относится периндоприл. Известны фиксированные комбинации периндоприла с диуретиком индапамидом (Нолипрел) и дигидропиридиновым АК амлодипином (Престанс). Совсем недавно появилась комбинация периндоприла с β -АБ бисопрололом под названием Престилол. Это первая и единственная на нашем фармацевтическом рынке комбинация ИАПФ с β -АБ, обладающая совокупностью взаимодополняющих благоприятных эффектов в отношении сердечно-сосудистых осложнений (см. таблицу). Будет ли востребована эта фиксированная комбинация, и если да, то у каких категорий больных?

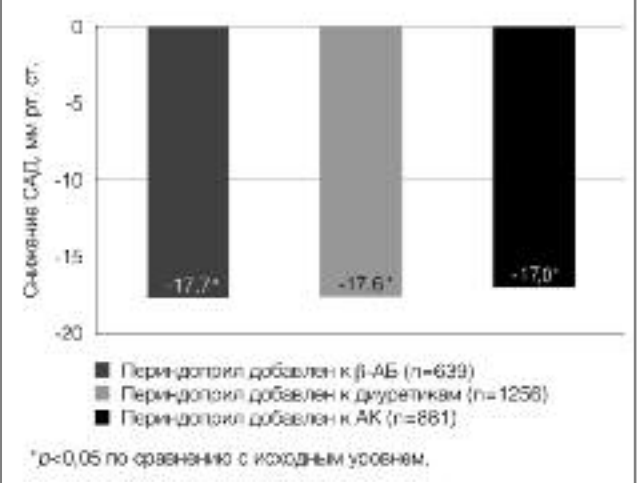
Активация симпатической нервной системы является одним из ведущих патогенетических механизмов повышения АД. Тахикардия и симпатическая активация ассоциированы с поражением органов-мишеней, а также более высоким риском неблагоприятных исходов у больных АГ. Существует мнение, что увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) способствует развитию эндотелиальной дисфункции за счет более выраженной механической нагрузки на эндотелий [11].

Ответ очевиден: существует большое число больных, нуждающихся именно в этой фиксированной комбинации. Давайте рассмотрим каждый из компонентов Престилола по отдельности.

Периндоприл – высоколипофильный ИАПФ, обладающий доказанным органопротективным действием и способностью улучшать прогноз при АГ, ИБС, цереброваскулярных заболеваниях, СД. Как и другие ИАПФ, периндоприл снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), уменьшает образование ангиотензина II, что сопровождается снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), уменьшением образования альдостерона с уменьшением задержки натрия и воды со снижением объема циркулирующей крови. Благодаря высокой липофильности периндоприл подавляет активность не только циркулирующей, но и тканевой РААС (в миокарде, стенке сосуда, почках), что при длительном применении означает уменьшение поражения органов-мишеней и улучшение прогноза, это и было подтверждено в многочисленных исследованиях.

В продолжительном исследовании, включавшем 856 пациентов с диастолическим АД (ДАД) в пределах 125–95 мм рт. ст., больным назначали плацебо на протяжении 1 мес, а затем периндоприл в качестве монотерапии или в комбинации. Длительность лечения – 12–36 мес.

Рис. 1. Эффективность добавления периндоприла к другим АГП у пациентов с нелеченой АГ либо с неадекватно подобранной антигипертензивной терапией в исследовании CONFIDENCE [15].



Нормализация АД (ДАД в положении сидя ниже 90 мм рт. ст.) была достигнута у 76% пациентов на протяжении 3 мес лечения, у 78% – через 12, у 83% – через 24 и у 92% – через 36 мес лечения [12]. Во Франции было проведено крупномасштабное (более 47 тыс. пациентов) открытое исследование эффективности периндоприла. Через 1 год целевой уровень АД был достигнут у 80% больных, среднее снижение систолического АД (САД) составляло 28, ДАД – 18 мм рт. ст. [13]. Причем известно, что периндоприл обеспечивает стабильный антигипертензивный контроль в течение 24 ч после приема препарата [14].

В Канаде в обсервационном многоцентровом исследовании CONFIDENCE, выполненном в условиях клинической практики, оценивали антигипертензивную эффективность и безопасность периндоприла у 8298 пациентов с АГ, у 56% из которых имелись СД, болезнь почек или протеинурия [15]. Добавление периндоприла к другим АГП, таким как β -АБ, диуретики или АК, эффективно снижало САД (рис. 1) с достижением через 12 нед целевых уровней АД у 50% пациентов. Добавление периндоприла к β -АБ приводило к более эффективному контролю АД по сравнению с добавлением к АК.

Периндоприл уменьшает массу левого желудочка и улучшает диастолическую функцию сердца [16, 17], увеличивает эластичность сосудов [18] и восстанавливает функцию эндотелия [19]. Доказано нормализующее влияние периндоприла на агрегацию тромбоцитов, фибринолитическую систему, уровень фибриногена [20, 21].

Существуют многочисленные доказательства эффективности периндоприла при ИБС. Многоцентровое (400 центров в 24 странах, 12 407 больных с верифицированной ИБС, не имеющих СН) двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование EUROPA (The European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators) пока-

Рис. 2. Снижение сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ и остановки сердца в зависимости от добавления к терапии периндоприла или плацебо в исследовании EUROPA [22].

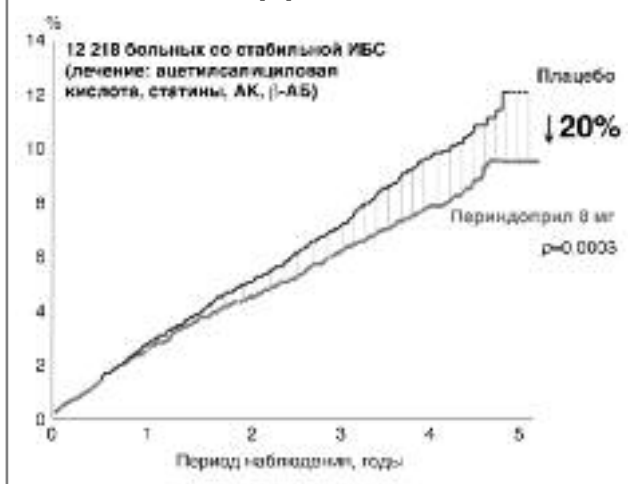
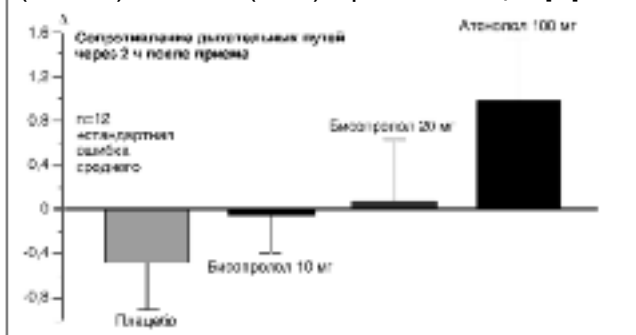


Рис. 3. Влияние на бронхиальную проходимость бисопролола (10 и 20 мг) и атенолола (100 мг) в сравнении с плацебо [39].



зало, что добавление периндоприла к традиционной терапии (антиагреганты, статины, β -АБ, АК) достоверно снижает сердечно-сосудистые риски у пациентов со стабильной ИБС, что проявилось снижением частоты комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией) на 20% (рис. 2), при этом риск развития фатального и нефатального ИМ снизился на 24% [22]. Основанием для выбора периндоприла для проведения данного исследования послужили имеющиеся доказательства его действия на течение атеросклероза, фибринолитические процессы, функцию эндотелия, сосудистое воспаление и сердечно-сосудистое ремоделирование [23].

Значительный интерес вызвали результаты исследования, в котором у пациентов с ХСН, длительно получавших лечение эналаприлом, считающимся «золотым стандартом» в лечении этого тяжелого заболевания, после перевода на периндоприл было отмечено значительное улучшение клинического и функционального статуса (более чем у 1/2 пациентов констатирован переход в более легкий функциональный класс СН по классификации New York Heart Association – NYHA) [24]. Следует отметить, что периндоприл в сравнении с эналаприлом значительно реже вызывает эффект первой дозы [25].

Целью исследования PEP-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) являлась оценка эффективности периндоприла по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте 70 лет и старше с клинически выраженной застойной СН и сохранной систолической функцией левого желудочка, госпитализацией за последние 3 мес до включения в исследование. В течение 1 года наблюдения в группе периндоприла реже приходилось незапланированно госпитализировать больных (компонент первич-

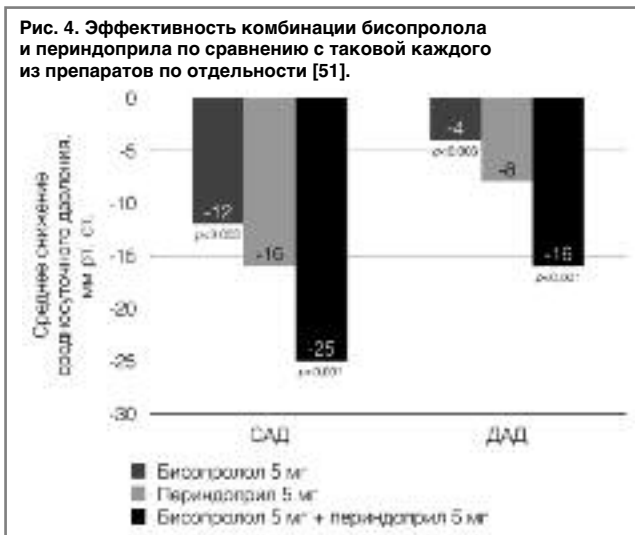
ной комбинированной конечной точки) по сравнению с группой плацебо (8,0% против 12,4%, $p=0,033$). Сочетание сердечно-сосудистой смерти или незапланированной госпитализации в течение 1 года, по данным post hoc-анализа, происходило достоверно реже в группе периндоприла (9,4% против 14,8%, $p=0,018$). Класс NYHA также чаще улучшался в группе периндоприла, чем в группе плацебо ($p<0,03$) [26, 27].

У больных АГ и СД 1 и 2-го типа периндоприл не только снижал АД, но и уменьшал экскрецию альбумина с мочой [28, 29].

Было показано, что у пациентов с АГ периндоприл снижает смертность от всех причин [30]. Это было подтверждено в метаанализе [31], по результатам которого лечение периндоприлом снижает риск основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с разной сердечно-сосудистой патологией.

Бисопролол – один из самых высокоселективных β -АБ длительного действия (степень кардиоселективности по индексу ci/b_2 к ci/b_1 составляет 1:75) [32, 33]. Как и другие β -АБ, он снижает адренергическую стимуляцию сердечной мышцы и водителей ритма, что приводит к уменьшению объема выброса крови и ЧСС, а также подавлению секреции ренина почками. Считается, что селективные β -АБ обладают более выраженным гипотензивным эффектом, чем неселективные [34]. Высокая селективность бисопролола сопровождается уменьшением количества нежелательных эффектов, которые обычно возникают вследствие блокады β_2 -адренорецепторов (бронхоспазм, вазоконстрикция, повышение ОПСС с развитием неблагоприятных метаболических эффектов: нарушением углеводного и липидного видов обмена). Клиническое использование бисопролола для лечения АГ хорошо изучено. Открытое многоцентровое исследование IV фазы показало, что у большинства больных (96,4%) через 12 нед монотерапии бисопрололом наблюдается достоверное уменьшение САД, ДАД и ЧСС. Авторы отметили высокую эффективность и хорошую переносимость бисопролола: умеренные побочные эффекты отмечались лишь у 1,9% пациентов, серьезных побочных эффектов и потребности в отмене препарата зафиксировано не было [35]. По данным Испанского регистра суточного мониторирования АД, включавшего 22 617 больных АГ, получавших монотерапию разными АГП, 3514 (15,5%) принимали разные β -АБ. Бисопролол оказался одним из наиболее эффективных β -АБ, не уступив таким препаратам, как карведилол и небиволол [36]. В сравнении с атенололом бисопролол не только снижает АД на плечевой артерии, но и достоверно в большей степени (14 мм рт. ст. против 6 мм рт. ст., $p=0,007$) снижает центральное аортальное давление, оказывая также (в отличие от атенолола) благоприятное влияние на периферическое сосудистое сопротивление [37]. Было показано, что антигипертензивная эффективность бисопролола не зависит от возраста и составляет 95% в группе пациентов моложе 60 лет и 91% – у больных старше 60 лет [38]. Будучи высокоселективным β -АБ, бисопролол не оказывал влияния на бронхиальную проходимость (рис. 3) [39], при длительной терапии проявлял метаболическую нейтральность, не ухудшал состояние липидного и углеводного обмена и достоверно улучшал качество жизни [40–43]. В целом отличная эффективность и переносимость бисопролола продемонстрированы в большом числе исследований [44–46].

Необходимо отметить, что бисопролол является одним из 4 β -АБ, применяемых при ХСН. Его эффективность доказана в исследованиях CIBIS (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) [47, 48]. В исследовании CIBIS II в группе бисопролола отмечено снижение частоты госпитализаций из-за прогрессирования ХСН на 36% ($p<0,0001$), частоты внезапной смерти – на 44% ($p<0,0006$), общей смертности – на 34% ($p<0,0001$) [48].



Важную роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний отражает тот факт, что в 2015 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала β-АБ для лечения АГ, ИБС и СН [49].

Фиксированная комбинация периндоприла с бисопрололом у пациентов с АГ

Добавление бисопролола в фиксированную комбинацию с периндоприлом позволяет существенно расширить спектр действия препарата Престилол при АГ. Известно, что нередко при АГ выявляется гиперсимпатикотония с сопутствующей тахикардией и увеличением сердечного выброса [50]. β-АБ бисопролол позволяет у таких пациентов устранить тахикардию и усилить присущее периндоприлу кардиопротективное действие. Комбинация ИАПФ периндоприла с бисопрололом у таких пациентов рациональна, поскольку позволяет предупредить развитие фиброза миокарда и разорвать порочный круг кардиоренального континуума.

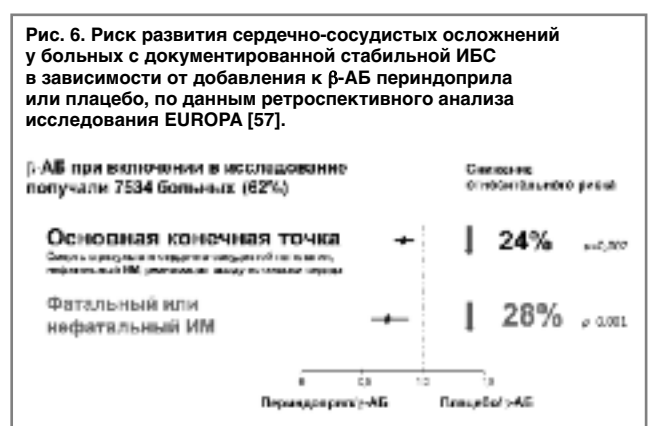
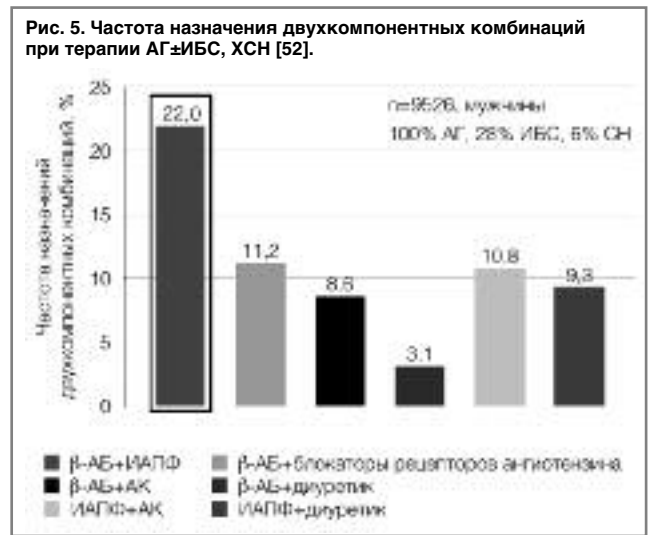
Эффективность комбинации периндоприла с бисопрололом в снижении АД была подтверждена в небольшом исследовании с участием 67 пациентов с мягкой и умеренной АГ, в котором через 1 мес наблюдения комбинация периндоприла с бисопрололом привела к достоверно большему снижению АД (на 25/16 мм рт. ст.) по данным суточного мониторинга, чем каждый из ее компонентов по отдельности (рис. 4) [51]. В этом же исследовании было обнаружено при назначении комбинации периндоприла и бисопролола снижение способности моноцитов продуцировать провоспалительные цитокины.

По данным международного исследования (26 стран) I-SEARCH, включавшего 9526 мужчин, страдающих АГ (у 28% имела место ИБС, у 6% – ХСН), монотерапия проводилась у 30% больных, 2 препарата получали 40% больных, 3 и более препаратов – 30% больных. Чаще всего комбинация 2 препаратов была представлена сочетанием ИАПФ и β-АБ (22%); рис. 5 [52], т.е. эта комбинация является весьма часто назначаемой.

Особую роль препарат Престилол способен сыграть при лечении пациентов с осложненной АГ, сочетающейся с ХСН, ИБС, перенесенным ИМ, фибрилляцией предсердий, при этом важна долгосрочная эффективность каждого из компонентов на протяжении 24 ч. Учитывая распространенность сочетанной патологии, востребованность данной фиксированной комбинации трудно переоценить.

Фиксированная комбинация периндоприла с бисопрололом у пациентов со стабильной ИБС и перенесенным ИМ

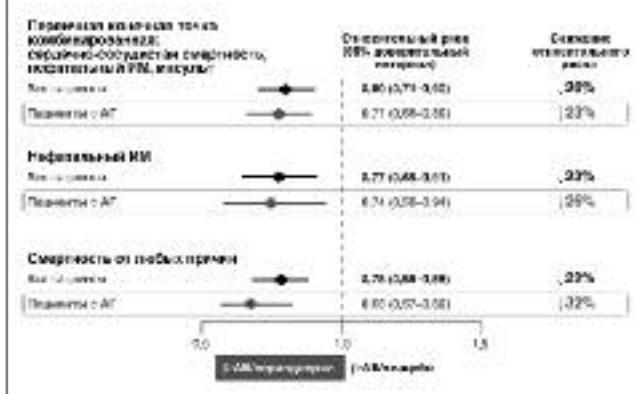
При лечении пациентов со стабильной ИБС необходимо уменьшить симптоматику заболевания (уменьшить частоту приступов стенокардии, улучшить переносимость физических нагрузок) и предупредить развитие основных сердечно-сосудистых событий. Как известно, β-АБ являются базовыми препаратами для лечения разных форм ИБС, включая стабильную стенокардию, безболевою ишемию миокарда, состояние после перенесенного ИМ. Опубликован метаанализ 37 рандомизированных клинических исследований, который показал, что при терапии β-АБ снижается риск сердечно-сосудистых событий у лиц с ИБС на 29% [53]. β-АБ снижают смертность пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома [54]. Имеются доказательства эффективности β-АБ во вторичной профилактике у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования [55].



В перечне препаратов, используемых для улучшения прогноза у пациентов со стабильной ИБС (особенно при сопутствующих АГ и ХСН), помимо антиагрегантов и статинов имеются ИАПФ. Следует отметить, что при АГ в сочетании с ИБС сложнее добиться контроля над уровнем АД по сравнению с пациентами с АГ без сопутствующих заболеваний (у 50% против 65%) [56].

Периндоприл имеет обширную доказательную базу для лечения пациентов со стабильной ИБС, о чем говорилось выше. В исследовании EUROPA была продемонстрирована способность периндоприла при его добавлении к стандартной терапии снизить риск развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией) на 20%, риск развития фатального и нефатального ИМ – на 24%. В 2015 г. был проведен ретроспективный субанализ исследования EUROPA, целью которого было сравнить у пациентов, которые при рандомизации принимали β-АБ (7534 из 12 407 больных), эффективность и безопасность комбинации β-АБ с периндоприлом и комбинации β-АБ с плацебо.

Рис. 7. Кумулятивная частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ, инсульт), нефатального ИМ, смертности от всех причин в зависимости от добавления к β -АБ ИАПФ периндоприла или плацебо [60].



Оказалось, что комбинация периндоприла и β -АБ снизила риск развития первичной конечной точки на 24% ($p=0,002$), фатального и нефатального ИМ – на 28% ($p=0,001$), госпитализации по поводу СН – на 45% ($p=0,0025$) по сравнению с терапией β -АБ и плацебо (рис. 6) [57], т.е. комбинация периндоприла с β -АБ оказалась эффективнее, чем комбинация периндоприла с другими антиишемическими препаратами.

Длительное рутинное применение периндоприла у пациентов после перенесенного ИМ обосновано данными исследования PREAMI. В нем было доказано, что терапия периндоприлом пациентов пожилого возраста с перенесенным ИМ снизила риск первичной конечной точки (смерть, госпитализация по поводу СН, ремоделирование левого желудочка) на 22% ($p<0,001$) [58].

Фиксированная комбинация периндоприла с бисопрололом у пациентов с ХСН

К важным целям лечения больных с ХСН относятся улучшение прогноза и уменьшение частоты госпитализаций из-за ухудшения течения основного заболевания. В современных рекомендациях по ведению пациентов с ХСН назначение ИАПФ и β -АБ является обязательным компонентом терапии, поскольку позволяет предупредить развитие фиброза и прогрессирование течения ХСН.

Исследование SIBIS II [59] показало, что бисопролол, назначенный в виде комбинации с ИАПФ, снижает уровень смертности от всех причин и уровень заболеваемости у пациентов с ХСН. В исследовании EUROPA назначение периндоприла приводило к достоверному снижению частоты госпитализаций вследствие ХСН на 16% [22]. Комбинированная терапия периндоприлом и бисопрололом у пациентов с ХСН способна привести к улучшению качества жизни и увеличению выживаемости, что позволяет достичь основных целей терапии данной патологии. Наличие широкого выбора дозировок препарата Престидол и выпуск в виде делимых таблеток позволяют проводить титрацию обоих компонентов препарата, что практически всегда необходимо у данной категории пациентов. Поэтому фиксированную комбинацию периндоприла с бисопрололом целесообразно использовать в терапии пациентов с ХСН, что улучшит прогноз и качество жизни таких больных, а также позволит оптимизировать терапию и улучшить приверженность лечению, поскольку в лечении СН выбор доступных фиксированных комбинаций является довольно ограниченным.

Несомненный интерес вызывают результаты ретроспективного объединенного анализа данных 3 крупнейших клинических исследований, целью которого было оценить эффективность добавления периндоприла к β -АБ у боль-

ных с высоким сердечно-сосудистым риском: с сопутствующими ИБС (исследование EUROPA – 12 218 пациентов со стабильной ИБС), СД 2-го типа (исследование ADVANCE – 11 440 пациентов с СД 2-го типа), цереbro-васкулярными заболеваниями в анамнезе (исследование PROGRESS – 6105 пациентов с перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой). Из 29 463 больных из этих 3 исследований 11 418 пациентов (из них у 51% – АГ) получали базовую терапию β-АБ, к которым были добавлены периндоприл или плацебо. За 4 года наблюдения кумулятивная частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ и инсульт) оказалась достоверно ниже (9,6% против 11,8%, $p < 0,01$) у больных, получавших комбинацию β-АБ с периндоприлом. Общая смертность на данной комбинации снизилась на 22%, особенно выраженным оказалось снижение у больных АГ – на 32% (рис. 7), что свидетельствует об аддитивности кардиопротективных эффектов периндоприла и β-АБ [60].

АГ и фибрилляция предсердий

По данным разных исследователей АГ рассматривается как определяющий, независимый, потенциально модифицируемый фактор риска развития ФП [61, 62].

Роль ее в развитии ФП подтверждена в таких исследованиях, как STOP-2, LIFE и пр. [63, 64]. Терапия АГ с помощью блокаторов РААС способна отсрочить появление фибрилляции предсердий, предупредить ее рецидивы. При этом большое значение имеют снижение АД до целевого уровня, регрессия гипертрофии левого желудочка с уменьшением размеров левого предсердия. У большинства пациентов с фибрилляцией предсердий определяется высокая частота сокращений желудочков. Таким пациентам в качестве антигипертензивных средств рекомендуются β-АБ либо недигидроперидиновые АК (верапамил, дилтиазем). При сочетании периндоприла с биспрололом ожидается повышение эффективности терапии в отношении профилактики рецидива фибрилляции предсердий, при постоянной форме фибрилляции предсердий будет обеспечено урежение частоты желудочковых сокращений, улучшение качества жизни больных.

Таким образом, эффективный контроль АГ, важнейшего фактора риска сердечно-сосудистых осложнений, является чрезвычайно актуальным, поскольку популяция таких пациентов продолжает расти. Для гипотензивной терапии существует ряд АПП, но комбинация тщательно подобранных компонентов синергического действия обеспечивает дополнительные преимущества, и именно ей рекомендуется отдавать предпочтение у подавляющего большинства больных АГ. Ключевой момент в достижении терапевтических целей – обеспечение высокой приверженности лечению. Одним из способов повышения приверженности терапии является назначение выбранных медикаментов в виде одной таблетки. Такие фиксированные комбинации способны улучшить клинический прогноз и снизить связанную с АГ нагрузку на систему здравоохранения. Препарат Престинол – фиксированная комбинация биспролола и периндоприла, обладает высоким потенциалом в связи с выраженным антигипертензивным действием и доказанной эффективностью при сопутствующих ИБС, ХСН, фибрилляции предсердий.

Литература/References

- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. *Lancet* 2015; 386 (9995): 743–800.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427–35.
- Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
- Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL. American Society of Hypertension Writing Group (2010) Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4: 42–50.
- Liou YS, Ma T, Tien L et al. The relationship between antihypertensive combination therapies comprising diuretics and/or beta-blockers and the risk of new-onset diabetes: a retrospective longitudinal cohort study. *Hypertens Res* 2009; 32 (6): 496–9.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
- Fung V, Huang J, Brand R. Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control. *Clin Ther* 2007; 29: 972–84.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messeri FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–9.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB et al. Clinical Practice Guidelines for Management of Hypertension in the Community. *O Clin Hypertension* 2014; 16 (1): 14–26.
- Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012; 59 (6): 1124–31.
- Thorin E, Thorin-Trescases N. Vascular endothelial ageing, heartbeat after heartbeat. *Cardiovasc Res* 2009; 84 (1): 24–32.
- Degaute JP, Leeman M, Desert P. Long-term acceptability of perindopril: European multicenter trial on 856 patients. *Am J Med* 1992; 92 (Suppl. 4B): 84–90.
- Speirs C, Wagniaert F, Poggi L. Perindopril postmarketing surveillance: a 12 month study in 47 351 hypertensive patients. *Brit J Clin Pharmacol* 1998; 46: 63–70.
- Myers MG. A dose-response study of perindopril in hypertension: effects on blood pressure 6 and 24 h after dosing. *Can J Cardiology* 1996; 12: 1191–6.
- Tsoukas G, Anand S, Yang K. CONFIDENCE Investigators. Dose-dependent antihypertensive efficacy and tolerability of perindopril in a large, observational, 12-week, general practice-based study. *Am J Cardiovasc Drug* 2011; 11 (1): 45–55.
- London GM, Pannier B, Guerin AP et al. Cardiac hypertrophy aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786–96.
- Yalcin F, Aksoy FG, Muderrisoglu H et al. Treatment of hypertension with perindopril reduces plasma atrial natriuretic peptide levels, left ventricular mass, and improves echocardiographic parameters of diastolic function. *Clin Cardiol* 2000; 23: 437–41.
- Asmar R, Topouchian J, Crisan O et al. Reversion of arterial abnormalities by long-term antihypertensive therapy in large population. The Compilor study. *Eur Heart J* 2000; 21 (Suppl.): 2366.
- Ghiadoni L, Huang Y, Magagna A et al. Effect of antihypertensive therapy on flow-mediated dilation in the brachial artery of essential hypertensive patients. *High Blood Pressure* 2000; 9 (Suppl.): 123.
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A. Effect of losartan and perindopril on plasma PAI-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl. 3): 58.
- Okrucka A, Pechan J, Kratochvilova H. Effects of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril on endothelial and platelet function in essential hypertension. *Platelets* 1998; 9: 63–7.
- Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362 (9386): 782–8.
- Ceconi C, Francolini G, Olivares A et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007; 577 (1–3): 1–6.
- Cleland JGF, Cohen-Solal A, Cosin Aguilar J et al. and the Study Group on Diagnostic of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002; 23 (360): 1631–9.
- Vitovec J, Spinar J. First-dose hypotension after angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in chronic heart failure: a comparison of enalapril and perindopril. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 299–304.
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. The PEP investigators. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 211–7.
- Cleland JGF, Tendera M, Adamus J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338–45.
- Brichard SM, Santoni JP, Thomas JR et al. Long-term reduction of microalbuminuria after 1 year of angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in hypertensive insulin-treated diabetic patients. *Diabet Metab* 1989; 16: 30–6.
- Hermans MP, Brichard SM, Colin I et al. Long-term reduction of microalbuminuria after 3 years of angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in hypertensive insulin-treated diabetic patients. *Am J Med* 1992; 92 (Suppl. 4B): 102–7.
- Campbell DJ. A Review of Perindopril in the Reduction of Cardiovascular Events. *J Vasc Health Risk Manag* 2006; 2 (2): 117–24.

31. Di Nicolantonio JJ, O'Keefe Vasc JH. Perindopril for improving cardiovascular events. *Health Risk Manag* 2014; 10: 539–48.
32. Smith C, Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta 1- and beta 2-adrenergic receptors. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13 (2): 123–6.
33. Nuttall SL, Routledge HC, Kendall MJ. A comparison of the beta1-selectivity of three beta1-selective beta-blockers. *J Clin Pharm Ther* 2003; 28 (3): 179–86.
34. Prichard B, Cruickshank J, Graham B. Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. *Blood Pressure* 2001; 10: 366–86.
35. Channaraya V, Marya RK, Somasundaram M et al. Efficacy and tolerability of a β -1 selective β blocker, bisoprolol, as a first-line antihypertensive in Indian patients diagnosed with with essential hypertension (BRIGHT): an open-label, multicentric observational study. *BMJ Open* 2012; 2: e000683. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000683.
36. De la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR et al. Ambulatory Blood Pressures in Hypertensive Patients Treated With One Antihypertensive Agent: Differences Among Drug. 2015; 17 (11): 857–65.
37. Zhou WJ, Wang RY, Li Y et al. A Randomized Controlled Study on the Effects of Bisoprolol and Atenolol on Sympathetic Nervous Activity and Central Aortic Pressure in Patients with Essential Hypertension. *PLoS ONE* 2013; 8 (9): e72102.
38. Neutel J, Smith D, Rum C et al. Comparison of bisoprolol with atenolol for systemic hypertension in four population groups (young, old, black and non black) using ambulatory blood pressure monitoring. *Bisoprolol Investigators Group. Am J Cardiol* 1993; 72 (1): 41–6.
39. Chatterjee SS. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 11): 74–7.
40. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G et al. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in nonsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl 11): S96–S99.
41. Fogari R, Zoppi A, Pasotti C et al. Effects of different beta-blockers on lipid metabolism in chronic therapy of hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988; 26 (12): 597–604.
42. Haneda T, Ido A, Fujikane T et al. Effect of bisoprolol, a beta 1-selective beta-blocker, on lipid and glucose metabolism and quality of life in elderly patients with essential hypertension. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1998; 35 (1): 33–8.
43. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospective-veli-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
44. Boissel JP, Collet JP, Lion L et al. A randomized comparison of the effect of four antihypertensive monotherapies on the subjective quality of life in previously untreated asymptomatic patients: field trial in general practice. The OCAPI Study Group. *Optimiser le Choix d'un Anti-hypertenseur de Premiere Intention. J Hypertens* 1995; 13 (9): 1059–6.
45. Broncel M et al. 1998; Czuriga I, Rieckansky I, Bodnar J et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drug Ther* 2003; 17 (3): 257–63.
46. Czuriga I, Rieckansky I, Bodnar J et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drug Ther* 2003; 17 (3): 257–63.
47. CIBIS Investigators and Committees: Lechat Ph et al. A randomized trial of b-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765.
48. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9.
49. WHO Model List of Essential Medicines. April 2015. 19th edition.
50. De Champlain J, Karas M, Toal C et al. Effects of antihypertensive therapies on the sympathetic nervous system. *Can J Cardiol* 1999; 15: 8A–14A.
51. Madej A, Buldak L, Basiak M et al. The effects of 1 month antihypertensive treatment with perindopril, bisoprolol or both on the ex vivo ability of monocytes to secrete inflammatory cytokines. *J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47 (11): 686–94.
52. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens* 2010; 24 (5): 336–44.
53. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
54. Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Redondo-Dieguez A et al. Prognostic benefit of beta-blockers after acute coronary syndrome with preserved systolic function. Still relevant today? *Esp Cardiol* 2015; 68 (7): 585–91.
55. Zhang H, Yuan X, Zhang H et al. Efficacy of Long-Term P-Blocker Therapy for Secondary Prevention of Long-Term Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Circulation* 2015; 131 (25): 2194–201.
56. Gradman AH et al. Combination therapy in hypertension. *J Clin Hypertens* 2011; 13: 146–54.
57. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ et al. Perindopril and b-blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J* 2015; 170: 1092–8.
58. Magrini G, Nicolosi GL, Chiariello M et al. Rationale, characteristics and study design of PREAMI (Perindopril and Remodelling in the Elderly with Acute Myocardial Infarction. *Ital Heart J* 2005; 6 (Suppl. 7): 14S–23S.
59. Lechat P, Brunhuber KW, Hofmann R et al. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 35 (9146): 9–13.
60. Brugs JJ, Bertrand M, Remme W et al. The Treatment Effect of an ACE-Inhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials. *Cardiovasc Drug Ther* 2017; 31 (4): 391–400.
61. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82 (8A): 2N–9N.
62. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Prospective Studies Collaboration. Agespecific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
63. Antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354 (9192): 1751–6.
64. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359 (9311): 995–1003.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барышникова Галина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. E-mail: bargalan@mail.ru

Чорбинская Светлана Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Степанова Ирина Ираклиевна – канд. мед. наук, доц. каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Блохина Ольга Евгеньевна – ассистент каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Тройные комбинации препаратов в кардиологии

А.Г.Арутюнов^{✉1}, Д.О.Драгунов^{1,2}, А.В.Соколова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы. 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30

✉ agarutyunov@mail.ru

На сегодняшний день значительное место среди полипилов занимают кардиологические препараты. Согласно действующим рекомендациям по лечению артериальной гипертонии Европейского общества по артериальной гипертонии/Европейского общества кардиологов 2013 г. на сегодняшний день возможны двух-, трех- и более компонентные комбинации гипотензивных препаратов, как в свободной, так и фиксированной (предпочтительнее) комбинации. Стоит отметить преимущества фиксированной комбинации над свободной, особенно в разделе комплаентности пациента, что, в свою очередь, позволит снизить сердечно-сосудистый риск: достижение целевых цифр артериального давления (АД), простота назначения, простота титрации дозы и соблюдения режима приема препарата, исключение нерациональных комбинаций. Также немаловажным является блокада контррегуляторных механизмов: так, при назначении фиксированной комбинации препаратов разных классов они могут компенсировать побочные реакции друг друга, например вызвать уменьшение отеков, возникающих вторично при назначении блокаторов медленных кальциевых каналов. Одним из ключевых этапов в клинической практике является режим дозирования и титрации препарата. Наибольшая «гибкость» фиксированных тройных комбинаций – у комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл. Преимущества тройной комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл были изучены во многих рандомизированных контролируемых исследованиях. Исследование ADVANCE демонстрирует эффективность применения фиксированной тройной комбинации в отношении снижения смертности от всех причин на 14%, а также снижения сердечно-сосудистой смертности на 28% по сравнению с 5% у пациентов, находившихся на двойной терапии ($p=0,02$). Исследование PIANIST демонстрирует приверженность лечению и эффективное снижение АД: целевого уровня АД достигли 72% пациентов. Таким образом, на сегодняшний день существует множество разнообразных полипилов, позволяющих клиницисту увеличить эффективность терапии за счет абсолютно рациональных комбинаций препаратов и повышения приверженности пациента лечению.

Ключевые слова: комбинированная терапия, артериальная гипертония, сердечно-сосудистый риск, полипилы.

Для цитирования: Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Тройные комбинации препаратов в кардиологии. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 72–78. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.72-78

Review

Triple drug combinations in cardiology

A.G.Arutiunov^{✉1}, D.O.Dragunov^{1,2}, A.V.Sokolova^{1,2}

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

²Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Department of Health of Moscow. 115184, Russian Federation, Moscow, ul. Bol'shaia Tatarskaia, d. 30

✉ agarutyunov@mail.ru

Abstract

At present cardiac medications occupy an important place among polypills. According to European Society of Hypertension and European Society of Cardiology 2013 guidelines on hypertension treatment either free or fixed (preferable) combinations of two, three or more antihypertensive drugs are applicable at present. It should be noted that fixed combination has some advantages compared to a free one, especially in patients' compliance, that in its turn will contribute to cardiovascular risk reduction. It allows to reach target blood pressure (BP) level, has simple administration, dose titration and dosage regimen, and eliminates the risk of irrational combinations use. Also counter-regulatory mechanisms blockade is quite important: when fixed combination of drugs of different groups is used these medications can compensate adverse effects of each other, for example reduce edema that develops secondary when calcium channel blocking agents are used. Dosage regimen and titration are key stages in clinical practice. Fixed combination amlodipine + indapamide + perindopril has the greatest "flexibility" among triple fixed combinations. Advances of triple combination amlodipine + indapamide + perindopril use were studied in many randomized controlled trials. ADVANCE trial demonstrated effectiveness of triple fixed combinations use in all-cause mortality decrease of 14%, as well as cardiovascular mortality decrease of 28% compared with 5% in patients who received double therapy ($p=0.02$). PIANIST study showed high treatment compliance and effective BP reduction: target BP was reached in 72% of patients. Therefore, a lot of various polypills exist at present that allows clinicians to increase therapy effectiveness with the use of rational drug combinations and patients' compliance increase.

Key words: combination therapy, arterial hypertension, cardiovascular risk, polypill.

For citation: Arutiunov A.G., Dragunov D.O., Sokolova A.V. Triple drug combinations in cardiology. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 72–78. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.72-78

На сегодняшний день значительное место среди полипилов (синонимы – политаблетки, полипилюли) занимают кардиологические препараты, в частности тройные комбинации гипотензивных препаратов. При этом немалый интерес представляют и комбинации гипотензивного средства с препаратами из других групп.

Ряд препаратов на сегодняшний день, например таких, как ацетилсалициловая кислота (АСК), доказал свою эф-

фективность в профилактике колоректального рака [1, 2]. С 2015 г. добавление АСК для ежедневного приема в низкой дозе было рекомендовано пациентам в возрасте 50–59 лет для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и колоректального рака [3].

Концентрировать внимание только на полипилах, в состав которых входят гипотензивные компоненты, было бы неправильно. В Кохрановском системном обзоре за 2017 г.

[4] было рассмотрено несколько крупных исследований, завершённых в течение последних нескольких лет. Стоит отметить, что кроме АСК наиболее частым компонентом полипилов был липидснижающий препарат. Так, в исследованиях UMPIRE 2013 [5], Kanyini-GAP 2014 [6] и IMPACT 2014 [7] изучалась комбинация следующих препаратов: АСК, лизиноприл, симвастатин, ателолол/гидрохлоротиазид (ГХТ).

В исследовании FOCUS [8] была изучена иная комбинация препаратов: АСК, симвастатин, рамиприл, также хотелось бы отметить, что в этом исследовании изучалась именно вторичная профилактика у пациентов, ранее перенесших острый инфаркт миокарда. В отличие от предыдущих исследований данная комбинация сравнивалась с лечением теми же препаратами в свободной комбинации. Исследование FOCUS [8] примечательно также тем, что оно состояло из двух фаз. В I фазу были включены около 2 тыс. человек. Оценивалась доля пациентов, находящихся на терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), АСК, статинами, β -адреноблокаторами, приверженность лечению оценивалась по опроснику Morisky–Green, проводилось выявление причин неадекватного лечения пациентами. Во II фазе было проведено открытое контролируемое исследование в параллельных группах с целью сравнить эффективность и безопасность терапии АСК 100 мг, симвастатином 40 мг и рамиприлом 2,5, 5 или 10 мг. Всего во II фазу исследования были включены 695 пациентов, время наблюдения составило 9 мес. При анализе результатов исследования обращает на себя внимание, что большая приверженность лечению была выявлена у пациентов, принимавших полипил (55,7% vs 65,7%, $p=0,012$). Существенных различий по нежелательным явлениям в двух группах получено не было. Различий по уровню снижения как систолического (САД), так и диастолического артериального давления (ДАД) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в исследовании получено не было. Таким образом, наибольший выигрыш был получен именно в приверженности лечению пациента, что особенно важно при вторичной профилактике у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда.

Также следует оценить такой важный параметр, как отказ от лечения в результате нежелательного явления. Этот параметр был оценен в ряде исследований, например, в уже упомянутом исследовании FOCUS [8] он составил 4,0% на фоне приема полипила (14/350) и 3,7% (13/345) – в контрольной группе. В исследовании SPACE [9] от приема полипила отказывались в результате нежелательного явления 10% (160/1569), по рекомендации врача – 7% (105/1569), самостоятельный отказ пациента от приема препарата составил всего 5% (85/1569).

Следует также учитывать следующую проблему: на момент планирования и проведения исследования SPACE [9] действовали более ранние клинические рекомендации, в связи с чем на сегодняшний день в отношении первичной профилактики ССО пациентов со средним и низким риском некоторые комбинации (антиагрегант, статин и два гипотензивных препарата и более) выглядят спорно. И прежде всего это относится к терапии АСК, так как в исследовании SPACE [9] были включены довольно много пациентов не только с высоким расчетным риском первого события (>15% риск в течение 5 лет), при этом однозначной позиции в отношении пользы назначения антиагреганта этим пациентам в 2017 г. выработано не было. Абсолютно бесспорно выглядит комбинирование гипотензивных препаратов со статинами, и, опираясь на данные исследования HOPE-3 [10], можно с высокой долей уверенности говорить, что основным компонентом, влияющим на снижение смертности и сердечно-сосудистого риска (ССР) при проведении первичной профилактики, является именно терапия статинами, тогда как вклад гипотензив-

ной терапии наибольшим будет у пациентов с высокой степенью артериальной гипертензии (АГ).

В связи с этим довольно привлекательно выглядит фиксированная комбинация статины + гипотензивные препараты. Но на момент проведения ранее упомянутых исследований еще действовала патентная защита в отношении более перспективных статинов, таких как аторвастатин и розувастатин. На сегодняшний день уже появилось несколько полипилов, например комбинации: аторвастатин, периндоприл и амлодипин; розувастатин, лизиноприл и амлодипин, АСК, аторвастатин и рамиприл. Особенно интересна последняя комбинация, так как изначально в 2007 г. она была зарегистрирована в форме: симвастатин, АСК и рамиприл, однако по окончании срока патентной защиты аторвастатина с 2014 г. в Европе появилась комбинация в формате: аторвастатин, АСК и рамиприл [11]. Данный подход актуален, так как комбинация в этом формате отвечает современным требованиям к профилактике ССО.

Интересными на сегодняшний день также представляются более «агрессивные» в плане гиполипидемической эффективности комбинации в кардиологии, содержащие розувастатин. Цель подобных комбинаций – решение вопроса приверженности пациента гиполипидемической терапии на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума, когда значимые, конечные поражения органов-мишеней еще не развились: еще нет ни проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), ни значимого стеноза сонных артерий, ни критической ишемии нижних конечностей, соответственно, отсутствуют жалобы. Такой пациент, несмотря на начальные этапы прогрессирования атеросклероза, имеет низкую мотивацию к гиполипидемической терапии и, соответственно, низкую или очень низкую приверженность. В случае, если этот пациент параллельно требует гипотензивной терапии, такая комбинация является практическим решением проблемы. Потенциальная выгода от применения подобных схем лечения была изучена еще N.Wald и M.Law в 2003 г. [12], установивших, что 2-летний прием комбинации статина и 2 гипотензивных препаратов приводит к достоверному снижению уровня ЛПНП на уровень до 1,8 ммоль, что эквивалентно снижению риска ИБС на 61% и инсульта – на 17%; вместе с тем гипотензивные препараты, входящие в состав полипилов, приводят к сопутствующему снижению уровня АД и также влияют на снижение риска: ИБС – на 46%, инсульта – на 63%. В итоге развивается кумулятивный эффект снижения риска ИБС до 88%, инсульта – до 80% у пациентов в возрастной группе от 55 до 64 лет. Любая подобная комбинация, без сомнения, должна расцениваться отдельно с позиции безопасности. В приведенном анализе побочные эффекты развивались у 8–15% людей в зависимости от варианта комбинации. Однако следует обратить внимание, что в работе N.Wald именно комбинация статина и 2 гипотензивных препаратов приводила к столь значимому снижению риска сосудистых событий.

На сегодняшний день термин «агрессивная гиполипидемическая комбинация» уместен именно за счет использования розувастатина. Известно, что уровень ЛПНП, зафиксированный в крупном международном исследовании ASTEROID, был достаточно низким: среднее значение в группе, получавшей розувастатин, достигало 61 мг/дл, а у 12% пациентов опустилось ниже 40 мг/дл, 41% пациентов остались на значении 40–60 мг/дл. Такой уровень ЛПНП не сопровождался какими-либо негативными эффектами и говорил о прекращении прогрессии атеросклеротической бляшки [13]. Целевой уровень ЛПНП <70 мг/дл достоверно чаще достигается на терапии розувастатином по сравнению с другими статинами. Также отмечалось значимое повышение липопротеидов высокой плотности [14].

Несмотря на эффективность применения комбинированных гипотензивных препаратов, статина и АСК в отно-

шении вторичной и первичной профилактики, по данным исследования Karyini-GAP 2014 [6], к назначенному полипиу в 44% случаев приходилось дополнительно назначать препараты, и в 85% случаев это были именно гипотензивные препараты. В связи с этим гипотензивные 3-компонентные фиксированные комбинации не потеряли свою актуальность. Так, на сегодняшний день гипертония по-прежнему достаточно распространена: в США имеют гипертоническую болезнь (ГБ) 33,5% пациентов [15], в России – 40,8% [16]. Известно, что у пациентов с ГБ в 4 раза чаще развивается ИБС, в 7 раз чаще – острое нарушение мозгового кровообращения [17], что сопряжено с повышением смертности среди населения. Также существуют данные о том, что у пациентов с ГБ каждое повышение АД на 20/10 мм рт. ст., начиная с уровня АД 135/85 мм рт. ст., удваивает риск развития сердечно-сосудистой смерти [18]. Таким образом, снижение ССР и смертности среди населения с ГБ представляется достаточно простой задачей, решение которой – это снижение уровня АД.

По данным Всемирной организации здравоохранения, снижение АД на каждые 2 мм рт. ст. приводит к снижению уровня смертности населения от острого нарушения мозгового кровообращения на 6%, от ИБС – на 4% [18]. Однако достичь целевых цифр АД у пациентов с ГБ не всегда удается. Так, в Российской Федерации целевого уровня АД достигли только 26% пациентов с ГБ, тогда как в США – более 50% пациентов [17]. Такой низкий показатель в РФ, возможно, сопряжен с высоким риском ССО и высокой коморбидностью пациентов, что, в свою очередь, требует назначения комбинированной терапии. В 2005–2006 гг. было проведено наблюдательное международное исследование (приняло участие 26 стран) за амбулаторными пациентами с ГБ, одной из целей которого являлось сравнение получаемой гипотензивной терапии. В исследование были включены 21 050 пациентов, средний возраст которых составил $63,0 \pm 11,4$ года, САД составило $148,2 \pm 19,8$ мм рт. ст., ДАД – $86,7 \pm 11,6$ мм рт. ст. Один гипотензивный препарат получали 31,2% пациентов, два – 39,7% пациентов, три и более – 29,1% пациентов. Изучение уровня контроля АД показало, что лишь 21,2% пациентов контролировали АД, самый высокий уровень контроля АД был выявлен в Северной и Латинской Америке и составил 28,0 и 30,6% соответственно [19, 20]. Интересно то, что некоторые тройные комбинации были зарегистрированы на несколько лет раньше именно в Латинской Америке, а не в Европе, например аторвастатин, АСК и рамиприл (2011 г. vs 2014 г.) [11]. Проведенное исследование также демонстрирует низкий уровень контроля АД, даже с учетом назначения комбинированной гипотензивной терапии.

Таким образом, достаточно важной является комплаентность при назначении гипотензивной терапии. Так, по данным исследования, проведенного в РФ [21], из включенных в исследование гипертоников принимали препараты 59,4%, эффективно лечились только 21,5%! Зачастую приверженность снижается из-за пропуска приема препарата (большое количество назначенных препаратов, забывчивость), появления побочного действия препарата, сложности режима приема препаратов [22, 23]. В. Vrijens и соавт. [24] в проведенном исследовании (включены 4783 пациента с гипертонией) показали, что около 1/2 пациентов, которым была назначена гипотензивная терапия, перестали принимать препараты в течение года, 43% пропускали прием препаратов 3 дня подряд и более. Интересным оказалось, что вероятность того, что пациент прекратит лечение, зависела от ежедневного режима дозирования: двукратный и более прием препаратов снижал комплаентность пациента. Это является важным, так как большинство пациентов с ГБ, обращающихся к врачу, имеют высокий или очень высокий риск ССО и требуют назначения более одного гипотензивного препарата, особенно если у них есть сопутствующие

заболевания [25]. Согласно действующим рекомендациям по лечению АГ Европейского общества по АГ (ESH)/Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. [26] на сегодняшний день возможны комбинации 2, 3 и более гипотензивных препаратов, как в свободной, так и фиксированной (предпочтительнее) комбинации.

В. Egan и соавт. [27] изучали эффективность достижения уровня контроля АД у пациентов с ГБ (106 621 пациент) при раннем (первоначальном) назначении свободной и фиксированной комбинированной гипотензивной терапии. Результаты исследования показали достижение лучшего контроля АД при раннем назначении фиксированной комбинации (отношение рисков 1,53; 95% доверительный интервал 1,47–1,58), в сравнении со свободной комбинацией (отношение рисков 1,34; 95% доверительный интервал 1,31–1,37). Данные метаанализа, проведенного S.Kjeldsen и соавт. [28], по изучению сравнения гипотензивной терапии: монотерапии и комбинированной (свободная и фиксированная комбинация), также подтверждают улучшение контроля АД при раннем назначении фиксированной комбинации.

Стоит отметить преимущества фиксированной комбинации над свободной, особенно в аспекте комплаентности пациента, что в свою очередь позволит снизить сердечно-сосудистый риск: достижение целевых цифр АД, простота назначения, простота титрации дозы, простота соблюдения режима приема препарата, исключение нерациональных комбинаций. Также немаловажным фактором является блокада контррегуляторных механизмов: назначение фиксированной комбинации препаратов разных классов может компенсировать их побочные реакции, например уменьшить отеки, возникающие вторично при назначении блокаторов медленных кальциевых каналов.

Однако от 25 до 50% пациентов, приверженных гипотензивной терапии, для достижения целевых цифр АД требуют назначения трехкомпонентной гипотензивной терапии [29, 30]. Согласно рекомендациям по АГ ESH/ESC 2013 г. [26] целевым уровнем считается снижение АД < 140/90 мм рт. ст., однако вышедшие в 2017 г. рекомендации Американского колледжа кардиологии (ACC)/Американской ассоциации кардиологов (АНА) снизили целевой уровень АД до цифр ниже 130/80 мм рт. ст. (ниже 1-й степени АГ) [31]. В связи с этим назначение 3-компонентной гипотензивной терапии выходит на первый план. Итак, основными показаниями для назначения или перехода на 3-компонентную гипотензивную терапию являются:

- высокий или очень высокий ССР;
- наличие II или III стадии ГБ;
- повышение АД $\geq 20/10$ мм рт. ст. выше целевого АД [32].

На сегодняшний день известны следующие трехкомпонентные фиксированные комбинации ИАПФ/блокатора рецепторов ангиотензина, блокатора медленных кальциевых каналов и тиазидного/тиазидоподобного диуретика:

- амлодипин + валсартан + ГХТ;
- амлодипин + олмесартан + ГХТ (на сегодняшний день в РФ препарат не зарегистрирован);
- амлодипин + лизиноприл + индапамид;
- амлодипин + периндоприл + индапамид.

Одним из ключевых этапов в клинической практике является режим дозирования и титрации препарата: старт терапии лучше начать с минимальной дозы, затем титровать на повышение (start low, go slow) до достижения терапевтического эффекта, что при назначении фиксированной комбинации имеет ограничения ввиду небольшого количества выбора комбинаций. Так, рассматриваемые комбинации, согласно официальным инструкциям по применению (<http://www.grls.rosminzdrav.ru/>), имеют следующие режимы дозирования:

- амлодипин + валсартан + ГХТ – 5 мг + 160 мг + 12,5 мг; 10 мг + 160 мг + 12,5 мг;

- амлодипин + индапамид + лизиноприл – 5 мг + 1,5 мг + 10 мг; 10 мг + 1,5 мг + 20 мг; 5 мг + 1,5 мг + 20 мг;
- амлодипин + индапамид + периндоприл – 5 мг + 0,625 мг + 2,5 мг; 10 мг + 2,5 мг + 10 мг; 5 мг + 1,25 мг + 5 мг; 5 мг + 2,5 мг + 10 мг; 10 мг + 1,25 мг + 5 мг.

Как можно видеть, наибольшая «гибкость» фиксированных комбинаций и наибольшие возможности индивидуального дозирования представлены у комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл (Трипликсам®, «Сервье»). Такой широкий диапазон доступного выбора доз препаратов в 1 таблетке позволяет подбирать/титровать так же тщательно, как и в свободной комбинации. Однако, как уже обсуждалось ранее, достоверно доказана большая приверженность пациентов лечению на фоне назначения фиксированных комбинаций.

Наибольший интерес в рассматриваемых комбинациях представляют ИАПФ (периндоприл или лизиноприл) и сартаны (валсартан). Именно эти группы препаратов продемонстрировали наибольшее влияние на такой довольно жесткий параметр, как смертность от всех причин, и, соответственно, наличие ИАПФ в комбинации гипотензивного препарата наиболее выигрышно для пациента [33]. Кроме того, хотелось бы отметить, что, несмотря на то, что и блокаторы рецепторов ангиотензина, и ИАПФ действуют на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, механизм их действия все же отличается, прежде всего за счет действия на брадикинин, так как он может воздействовать на эндотелийзависимую релаксацию сосудов, приводя к высвобождению тканевого активатора плазминогена даже при снижении оксида азота. Возможно, именно за счет этого механизма в исследованиях ИАПФ, в отличие от блокатора рецепторов ангиотензина, улучшали эндотелиальную функцию [34].

Также блокада ренин-ангиотензиновой системы может иметь решающее значение для предотвращения или модуляции прогрессивного повреждения почек [35].

На модели почки было продемонстрировано, что лечение блокаторами рецепторов ангиотензина восстанавливает кровоток в перитубулярных капиллярах и улучшает оксигенацию почки [36]. Хотя эти улучшения оксигенации в почках путем ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы многофакторные, одним из важных механизмов является расширение эфферентных артериол клубочков с последующим увеличением притока крови к тубулоинтерстицию.

Следует подчеркнуть, что в крупных контролируемых клинических исследованиях, например в исследовании HOPE [37], снижения вероятности ССО и почечных осложнений удавалось добиться с помощью ИАПФ. Возможно, это связано с тем фактом, что ангиотензин II обладает интегрирующей функцией формирования тубулоинтерстициального фиброза почек, что косвенно подтверждается рядом клинических исследований (REIN, RENAAL, AIPRI).

В исследовании Shigeto Ishidoya [38] на моделях крыс с односторонней обструкцией мочеточника показали, что тубулоинтерстициальный фиброз обусловлен повышением уровня ангиотензина II. В связи с этим авторы исследовали влияние ИАПФ на тубулоинтерстиций и сделали вывод, что эта тактика эффективна для предотвращения прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза.

В исследовании ADVANCE была показана эффективность комбинации периндоприла с мочегонным препаратом индапамидом: их совместное применение снижало сердечно-сосудистую смертность пациентов на 18%, а риск любого сердечно-сосудистого события снижался на 9% [39].

В 1956 г. был синтезирован первый тиазидный диуретик, эффективный при приеме внутрь, – хлоротиазид. В 1958 г. был создан более мощный тиазидный диуретик – ГХТ, который быстро вытеснил хлоротиазид из клинической

практики. В 1959 г. появился тиазидоподобный диуретик хлорталидон, в 1974 г. – индапамид. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики и на сегодняшний день являются одной из самых частых групп препаратов, используемых при лечении ГБ [40]. В многочисленных исследованиях показано, что при лечении тиазидными диуретиками САД снижается в среднем на 10–20 мм рт. ст., а ДАД – 5–15 мм рт. ст. Тиазидные диуретики оказывают длительное натрий- и диуретическое действие. Продолжительность антигипертензивного действия тиазидных диуретиков превышает длительность их диуретического эффекта, поэтому они способны эффективно контролировать уровень АД на протяжении 24 ч в сутки [41].

Тиазидные диуретики ингибируют Na^+/Cl^- -котранспорт через апикальную мембрану в дистальных канальцах, могут применяться 1 раз в день у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации 30 мл/мин/1,73 м² и более.

Часть авторов считают, что некоторые группы пациентов, например низкорениновые, сольчувствительные (лица негроидной расы, пожилые люди, люди с метаболическим синдромом, диабетом,) более чувствительны к тиазидным диуретикам. Для увеличения эффективности применения у этой группы диуретиков рекомендуется снизить уровень потребления натрия. Кроме того, считается, что увеличение диетического потребления калия приводит к снижению калийуретического эффекта тиазидов, а также приводит к дополнительному снижению АД [42]. Однако для этой группы препаратов характерен существенный недостаток – они снижают скорость клубочковой фильтрации, что может стать существенной проблемой при применении их у больных с уже сниженной скоростью клубочковой фильтрации, а это довольно характерно для больных с ГБ.

В многочисленных клинических исследованиях доказано, что индапамид, имея все преимущества тиазидного диуретика, дополнительно оказывает вазодилатирующий эффект, связанный со снижением чувствительности сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II, стимулированием синтеза простагландина E₂, подавлением тока ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стенки [43–45].

Метаанализ, проведенный G.Roush и соавт. [46], включал 12 двойных слепых рандомизированных исследований, в которых сравнивались индапамид и ГХТ в отношении влияния на уровень гипертрофии миокарда левого желудочка. Было показано более значимое уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка при применении индапамида, чем ГХТ ($p=0,004$).

S.Wang и соавт. [47], изучая индапамид (1,5 мг/сут), сравнили влияние его и ГХТ (12,5 мг/сут) на почки у пациентов с гипертонией. Статистической значимости изменения уровня креатинина в сравниваемых группах выявлено не было, в отличие от соотношения альбумин/креатинин мочи и раннего маркера острого почечного повреждения NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, или липокалин-2). Было выявлено уменьшение NGAL (16,07±7,07 vs 28,77±7,64 нг/мл-1, $p<0,001$), соотношения альбумин/креатинин мочи (0,04±0,02 vs 0,07±0,04, $p<0,001$). Авторы показали преимущество применения индапамида в отношении меньшего тубулоинтерстициального повреждения почек у пациентов с ГБ. Стоит также отметить эффективность применения комбинации индапамида и ИАПФ, особенно у лиц высокого риска повреждения почек, принимая во внимание нефропротективный класс-эффект ИАПФ. Так, V.Lévy и соавт. [48] показали положительное влияние на жесткость сосудистой стенки, функцию эндотелия и функцию почек у пациентов с ГБ и сахарным диабетом при применении комбинации периндоприл + индапамид: значительно снизился относитель-

ный риск микрососудистых и макрососудистых событий на 9%, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – на 18% и смертность от всех причин – на 14%. Данные исследования FORSAGE [49] показали высокую приверженность пациентов при применении фиксированной комбинации периндоприла и индапамида: 67,5% пациентов продолжали принимать препарат, у 87,9% пациентов АД находилось на целевом уровне (<140 и 90 мм рт. ст.) и только у 12,1% – АД выше этого уровня.

Многие исследования продемонстрировали эффективность применения комбинации индапамида с амлодипином [50–53] в отношении снижения жесткости сосудистой стенки, более эффективного снижения САД и улучшения долгосрочных сердечно-сосудистых исходов. Так, результаты исследования NATIVE [54] показали высокую эффективность применения комбинации амлодипин + индапамид: среднее снижение САД составило 33 мм рт. ст., 84% пациентов достигли целевого АД.

Таким образом, тиазидные диуретики эффективно снижают АД в основном за счет натрийуретического эффекта. В частности, применение индапамида оправдано у пациентов с высоким ССР (наличие сахарного диабета, признаков гипертрофии миокарда левого желудочка) [55]. Эффективность применения индапамида показана как в свободных, так и в фиксированных комбинациях [56]. Также преимущество индапамида в том, что он метаболически нейтральный и не оказывает отрицательного воздействия на метаболизм глюкозы и липидов [57].

Следует отметить, что помимо всего сказанного продолжительность периода полувыведения ГХТ составляет всего 9 ч, а индапамида – 24 ч, что заведомо означает более низкую приверженность лечению на фоне терапии ГХТ и менее эффективный контроль АД по сравнению с индапамидом.

Преимущества тройной комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл были изучены в рандомизированном контролируемом исследовании ADVANCE [39]. В исследование были включены 11 140 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ГБ, получавших фиксированные комбинации периндоприл + индапамид, или периндоприл + индапамид + амлодипин, или другую гипотензивную терапию. Стоит отметить, что группа пациентов, находившаяся на тройной терапии, имела более высокий ССР и высокий уровень АД и была малочисленной по сравнению с пациентами, не получавшими амлодипин (3427 пациентов vs 7713 пациентов). Средняя продолжительность наблюдения составила 4,3 года. Исследовательская группа анализировала частоту возникновения сердечно-сосудистых событий, смерть от любой причины и, в частности, сердечно-сосудистую смерть. Несмотря на неравнозначные по численности группы, мощность исследования была достаточной и полученные результаты исследования показали эффективность применения фиксированной тройной терапии в отношении снижения смертности от всех причин на 14%, а также снижения сердечно-сосудистой смертности на 28% по сравнению с 5% у пациентов, находившихся на двойной терапии ($p=0,02$). Изучение риска развития основных сердечно-сосудистых событий не дало статистически значимых результатов, хотя при применении тройной терапии ССР снизился на 12% по сравнению с 6% на терапии двумя препаратами ($p=0,38$). Также обращает на себя внимание отсутствие побочных эффектов у получающих блокаторы медленных кальциевых каналов.

Таким образом, большой интерес представляет новая фиксированная комбинация амлодипин + индапамид + периндоприл (Трипликсам®, «Сервье»). Так, эффективность применения комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл у пациентов высокого ССР с ГБ показывают результаты наблюдательного исследования PIANIST [58]. В исследование был включен 4731 пациент с неконтролируе-

мой АГ высокого или очень высокого ССР, находившийся на двойной терапии ИАПФ или сартан + ГХТ. В среднем исходное АД составляло 160,5±13,3/93,8±8,7 мм рт. ст. Через 4 мес терапии фиксированной комбинацией амлодипин 5 или 10 мг + индапамид 2,5 мг + периндоприл 10 мг уровень АД снизился на 28,3±13,5/13,8±9,4 и в среднем составил 132,2±8,6/80,0±6,6 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Целевого уровня АД достигли 72% пациентов. Также эффективность применения фиксированной комбинации периндоприл + амлодипин + индапамид у амбулаторных пациентов с ГБ изучали D.Páll и соавт. [59]. Включены в исследование 6088 пациентов, средний возраст которых составил 62,8±11,3 года, исходно средний уровень АД составил 158,1±13,0/92,6±8,8 мм рт. ст. По результатам исследования было отмечено снижение АД на 26,7±13,3/12,9±9,4 мм рт. ст. ($p < 0,001$), по результатам суточного мониторинга АД большинство пациентов (около 80%) достигли значений АД < 130/80 мм рт. ст., что позволило авторам сделать вывод о достаточной эффективности уровня контроля АД при применении тройной комбинации у пациентов с ГБ.

Изучение показателей центральной гемодинамики при применении тройной гипотензивной терапии (периндоприл + индапамид + амлодипин) показало значительное снижение скорости пульсовой волны, индекса расширения плечевой артерии и аорты, систолического и диастолического давления аорты и среднего аортального АД и положительной динамики индекса аугментации [60].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день существует множество разнообразных полипилов, позволяющих клиницисту увеличить эффективность терапии за счет абсолютно рациональных комбинаций препаратов, не только доказанно снижающих ССР пациентов, но и повышающих приверженность пациента лечению.

Литература/References

- Cook NR et al. Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159 (2): 77–85.
- Burn J et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2011; 378 (9809): 2081–7.
- Bibbins-Domingo K, U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016; 164 (12): 836–45.
- Selak V, Webster R. Polypills for the secondary prevention of cardiovascular disease: effective in improving adherence but are they safe? *Ther Adv Drug Saf* 2018; 9 (2): 157–62.
- Thom S et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310 (9): 918–29.
- Patel A et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22 (7): 920–30.
- Selak V et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2014; 348: g3318.
- Castellano JM et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (20): 2071–82.
- Webster R et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol* 2016; 205: 147–56.
- Cushman WC, Goff DC. More HOPE for Prevention with Statins. *N Engl J Med* 2016; 374 (21): 2085–7.
- Webster R, Castellano JM, Onuma OK. Putting polypills into practice: challenges and lessons learned. *Lancet* 2017; 389 (10073): 1066–74.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326 (7404): 1419.
- Athyros VG et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376 (9756): 1916–22.
- Karlson BW et al. Comparison of the effects of different statins and doses on lipid levels in patients with diabetes: results from VOYAGER. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22 (9): 697–703.
- Writing Group Members et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125 (1): e2–e220.
- Филиппов Е.В., Якушин С.С. Распространенность и особенности ведения больных артериальной гипертензией с различным риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). *Мед. совет.* 2013; 9. / Filippov E.V., Yakushin S.S. Rasprostranennost' i osobennosti vedeniia bol'nykh arterial'noi gipertenzii s razlichnym riskom serdechno-sosudistykh oslozhnenii (po dannym issledovaniia MERIDIAN-RO). *Med. sovet.* 2013; 9. [in Russian]
- Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. / Itogi realizatsii Federal'noi tselevoi programmy po profilaktike i lecheniiu arterial'noi gipertenzii v Rossii v 2002–2012 gg. [in Russian]
- Результаты реализации программы по борьбе с артериальной гипертензией в России в 2002–2012 годах (реферат). *Терапевт. арх.* 2013; 1. / Rezultaty realizatsii programmy po bor'be s arterial'noi gipertenzii v Rossii v 2002–2012 godakh (referat). *Terapevt. arkh.* 2013; 1. [in Russian]
- Bramlage P et al. A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 2010; 12 (9): 666–77.
- Böhm M et al. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study. *J Hypertens* 2007; 25 (11): 2317.
- Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиол. журн.* 2017; 4: 45–50. / Shal'nova S.A. i dr. Arterial'naia gipertenzia: rasprostranennost', osvedomlennost', priem antigipertenzivnykh preparatov i effektivnost' lecheniia sredi naseleniia Rossiiskoi Federatsii. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2017; 4: 45–50. [in Russian]
- Prujm MT, Maillard MP, Burnier M. Patient adherence and the choice of antihypertensive drugs: focus on lercanidipine. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (6): 1159–66.
- Ambrosioni E et al. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmaco-epidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoeconomic Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000; 18 (11): 1691–9.
- Vrijens B et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336 (7653): 1114–7.
- Frank J. Managing hypertension using combination therapy. *Am Fam Physician* 2008; 77 (9): 1279–86.
- Mancia G et al. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. *Рос. кардиол. журн.* 2015; 1: 7–94. / Mancia G et al. Rekomendatsii po lecheniiu arterial'noi gipertenzii. ESH/ESC 2013. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2015; 1: 7–94. [in Russian]
- Egan BM et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertens* 2012; 59 (6): 1124–31.
- Kjeldsen SE et al. Are fixed-dose combination antihypertensives suitable as first-line therapy? *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (10): 1685–97.
- Ram CVS Fixed-dose triple-combination treatments in the management of hypertension. *Manag Care Langhorne Pa* 2013; 22 (12): 45–55.
- Hypertension Management: Rationale for Triple Therapy Based on Mechanisms of Action – Neutel – 2013 – Cardiovascular Therapeutics – Wiley Online Library. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1755-5922.12015/abstract>
- Whelton PK et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2017; HYP.000000000000065.
- Gradman AH. Rationale for Triple-Combination Therapy for Management of High Blood Pressure. *J Clin Hypertens* 2010; 12 (11): 869–78.
- Van Vark LC et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33 (16): 2088–97.
- Ruschitzka F, Taddei S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: first-line agents in cardiovascular protection? *Eur Heart J* 2012; 33 (16): 1996–8.
- Ruggenti P, Aros C, Remuzzi G. Renin-angiotensin system, proteinuria, and tubulointerstitial damage. *Contrib Nephrol* 2001; 135: 187–99.
- Manotham K et al. Evidence of tubular hypoxia in the early phase in the remnant kidney model. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (5): 1277–88.

37. Investigators T.H.O.P.E.S. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2000; 342 (3): 145–53.
38. Shudo C et al. Effects of efonidipine, nicardipine and captopril on proteinuria in aged spontaneously hypertensive rats. *Arzneimittelforschung* 1996; 46 (9): 852–4.
39. Patel A et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2007; 370 (9590): 829–40.
40. Slíva J. The current position of hydrochlorothiazide among thiazide and thiazide-like diuretics. *Vnitř Lek* 2018; 64 (1): 83–5.
41. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Маренич А.В., Шатунова И.М. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место гидрохлортиазида. Артериальные гипертензии. 2005. / Preobrazhenskii D.V., Sidorenko B.A., Marenich A.V., Shatunova I.M. Diureтики v lechenii arterial'noi gipertenzii: mesto gidrokhlortiazida. Arterial'nye gipertenzii. 2005. [in Russian]
42. Kaplan NM et al. Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalemia. *N Engl J Med* 1985; 312 (12): 746–9.
43. Ganado P et al. Growth inhibitory activity of indapamide on vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2001; 428 (1): 19–27.
44. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19 (6): 637–45.
45. Глезер М.Г. Результаты программы «БазОвое ЛЕчение и антигипертензивный эффект: препарат Равел СР у пациентов с артериальной гипертензией» (БОЛЕРО). Гендерные аспекты. Проблемы женского здоровья. 2007; 2 (3): 5–13. / Glezer M.G. Rezultaty programmy "BazOvoe LEchenie i antigipertenzivnyi effekt: preparat Ravel SR u patsientov s arterial'noi gipertoniei" (BOLERO). Gendernye aspekty. Problemy zhenskogo zdorov'ia. 2007; 2 (3): 5–13. [in Russian]
46. Roush GC et al. Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis. *J Hypertens* 2018.
47. Wang S et al. Comparison between the effects of hydrochlorothiazide and indapamide on the kidney in hypertensive patients inadequately controlled with losartan. *J Hum Hypertens* 2017; 31 (12): 848–54.
48. Lévy BI, Taddei S. Vascular legacy beyond blood pressure control: benefits of perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with diabetes. *Curr Med Res Opin* 2018; p. 1–14.
49. Glezer On Behalf Of The Forsage Program Participants M.G. Adherence of Patients to Antihypertensive Therapy With Combination of Perindopril and Indapamide According to Data of the FORsAGE Program. *Kardiologia* 2017; 57 (4): 33–7.
50. Hanon O et al. Treatment of Hypertensive Patients With Diabetes and Microalbuminuria With Combination Indapamide SR/Amlodipine: Retrospective Analysis of NESTOR. *Am J Hypertens* 2015; 28 (8): 1064–71.
51. Tkachyeva ON, Kotovskaya YV, Dudinskaya EN. Indapamide SR/Amlodipine Fixed Dose Combination: Novel Approach to Effective Control of Systolic Arterial Pressure. *Kardiologia* 2017; 57 (11): 76–83.
52. Okamura K et al. Prospective direct comparison of antihypertensive effect and safety between high-dose amlodipine or indapamide in hypertensive patients uncontrolled by standard doses of angiotensin receptor blockers and amlodipine. *Clin Exp Hypertens* 2018; 40 (2): 99–106.
53. Kobalava DZ, ShavaroVA KE. Clinical Features of Arterial Hypertension in the Elderly and Senile Age and the Rationale for Using the Combination of Amlodipine/Indapamide-retard. *Kardiologia* 2017; 57 (8): 60–70.
54. Akram J et al. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (12): 2929–36.
55. Waerber B, Rotaru C, Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13 (10): 1515–26.
56. Baguey JP et al. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clin Drug Investig* 2007; 27 (11): 735–53.
57. Ambrosioni E et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. European study group. *J Hypertens* 1998; 16 (11): 1677–84.
58. Tóth K, PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv* 2014; 14 (2): 137–45.
59. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig* 2014; 34 (10): 701–8.
60. Skibitsky VV, Fendrikova AV, Skibitsky AV. Efficiency of triple antihypertensive therapy in patients with uncontrolled hypertension and depressive disorders. *Ter Arkh* 2017; 89 (8): 22–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Арутюнов Александр Григорьевич – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: agarutiunov@mail.ru

Драгунов Дмитрий Олегович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», зав. организационно-методическим отд. по терапии ГБУ НИИОЗММ

Соколова Анна Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», вед. специалист организационно-методического отд. по терапии ГБУ НИИОЗММ

Алгоритм выбора антигипертензивной терапии: фокус на кандесартан

Г.Г.Шехян¹, А.А.Ялымов^{✉1}, А.М.Щикота¹, Н.Ю.Тимофеева¹, В.С.Задюнченко¹, С.А.Терпигорев², А.М.Никишенков², Т.Г.Кабанова²

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

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

✉ ayalymov@gmail.com

В статье представлен алгоритм выбора оптимальной антигипертензивной терапии с фокусом на препарат кандесартан. Описаны основные группы антигипертензивных препаратов с характеристикой механизма их действия и возможных побочных эффектов. Авторы статьи подробно охарактеризовали антигипертензивный препарат из группы блокаторов АТ₁-рецепторов ангиотензина II – кандесартан (Гипосарт, компания «Акрихин»). Представлены результаты многоцентровых рандомизированных исследований кандесартана у больных артериальной гипертензией, нефропатией на фоне сахарного диабета и сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: блокатор АТ₁-рецепторов ангиотензина II, кандесартан, Гипосарт, артериальная гипертензия, нефропатия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Для цитирования: Шехян Г.Г., Ялымов А.А., Щикота А.М. и др. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии, фокус на кандесартан. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 79–85. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.79-85

Review

Algorithm for antihypertensive therapy choice: focus on candesartan

G.G.Shekhyan¹, A.A.Yalymov^{✉1}, A.M.Shchikota¹, N.Yu.Timofeeva¹, V.S.Zadionchenko¹, S.A.Terpigorev², A.M.Nikishenkov², T.G.Kabanova²

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;

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

✉ ayalymov@gmail.com

Abstract

The article presents an algorithm of optimal antihypertensive therapy choice with focus on candesartan. The main groups of antihypertensive drugs are presented, their mechanisms of action and possible side effects characteristics are given. The authors give a detailed characteristic for an antihypertensive drug from the group of angiotensin II AT₁ receptor blockers – candesartan (Hyposart, "Akrikhin" pharmaceutical company). Results of multicenter randomized studies of candesartan use in patients with hypertension, diabetic nephropathy and heart failure are presented.

Key words: angiotensin II AT₁ receptor blockers, candesartan, Hyposart, arterial hypertension, nephropathy, chronic heart failure, myocardial infarction.

For citation: Shekhyan G.G., Yalymov A.A., Shchikota A.M. et al. Algorithm for antihypertensive therapy choice: focus on candesartan. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 79–85. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.79-85

Артериальная гипертензия (АГ) – заболевание, имеющее генетическую предрасположенность и характеризующееся стойким повышением систолического – САД (>140 мм рт. ст.) и диастолического – ДАД (>90 мм рт. ст.) артериального давления (АД). В настоящее время около 1 млрд людей на планете страдают АГ, и примерно 10 млн смертей были ассоциированы с АГ, тогда как с ишемической болезнью сердца (ИБС) – 4,9 млн, а с инсультом – 3,5 млн. Повышение АД более 140/90 мм рт. ст. связано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность и заболевание периферических артерий), а также терминальной стадии почечной недостаточности. Накоплены данные, доказывающие тесную связь АГ с повышенным риском фибрилляции предсердий, снижением когнитивных способностей и деменции [1].

В Российской Федерации отмечается рост лиц с повышенным уровнем АД. Так, по данным крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), закончившегося в 2014 г., распространенность АГ по сравнению с данными мониторинга, проводимого в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», выросла с 39,7% (в том числе среди женщин – 40,5%,

среди мужчин – 38,1%) до 43,4%, особенно интенсивный рост – до 45,4% – отмечен в мужской популяции [2].

В рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии, представленных 8 июня 2018 г. в Барселоне на пленарном заседании 28-го Европейского конгресса по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике, классификация уровней АД и определение АГ были сохранены [3]. Европейские эксперты по-прежнему рекомендуют классифицировать АД как оптимальное, нормальное, высокое нормальное и выделять 1, 2 и 3-ю степени АГ (класс рекомендаций I, уровень доказательности C). Критерием АГ по данным клинического измерения АД остался уровень 140 мм рт. ст. и выше для САД и 90 мм рт. ст. и выше – для ДАД. Для домашнего измерения АД в качестве критерия АГ сохранено САД ≥ 135 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст. По данным суточного мониторирования АД диагностические отрезные точки составили для среднесуточного АД соответственно 130 и 80, дневного – 135 и 85, ночного – 120 и 70 мм рт. ст.

Классификация АГ в новых европейских рекомендациях дополнена стадиями заболевания (гипертонической болезнью) с учетом уровня АД, наличия факторов риска, влияющих на прогноз, поражения органов-мишеней, ассоциированного с АГ, и коморбидных состояний, что привычно для российских врачей. Выделяется 3 стадии АГ

Таблица 1. Целевые диапазоны клинического АД в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний		
Рекомендация	Класс	Уровень
У большинства пациентов моложе 65 лет рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 120–130 мм рт. ст. независимо от уровня риска и установленного сердечно-сосудистого заболевания	I	A
У пациентов старше 65 лет рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 130–140 мм рт. ст. независимо от уровня риска и установленного сердечно-сосудистого заболевания	I	A
Рекомендовано достижение целевого уровня ДАД на антигипертензивной терапии в диапазоне 70–80 мм рт. ст. независимо от возраста, уровня риска и установленного сердечно-сосудистого заболевания	I	A
У пациентов моложе 65 лет с СД рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 120–130 мм рт. ст., старше 65 лет – в диапазоне 130–140 мм рт. ст.	I	A
У пациентов с ХБП рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 130–140 мм рт. ст. независимо от возраста	I	A
У пациентов моложе 65 лет с ИБС рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 120–130 мм рт. ст., старше 65 лет – в диапазоне 130–140 мм рт. ст.	I	A
У пациентов моложе 65 лет с инсультом и/или ТИА в анамнезе рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 120–130 мм рт. ст., старше 65 лет – в диапазоне 130–140 мм рт. ст.	I	A
Примечание. ТИА – транзиторная ишемическая атака.		

(гипертонической болезни). Стадия АГ не зависит от уровня АД, определяется наличием и тяжестью поражения органов-мишеней. Первая стадия (неосложненная) – могут быть другие факторы риска, но поражение органов-мишеней отсутствует. На этой стадии к категории высокого риска отнесены пациенты с АГ 3-й степени, независимо от количества факторов риска, а также пациенты с АГ 2-й степени с 3 и более факторами риска. К категории умеренно-высокого риска относятся пациенты с АГ 2-й степени и 1–2 факторами риска, а также с АГ 1-й степени с 3 и более факторами риска. К категории умеренного риска – пациенты с АГ 1-й степени и 1–2 факторами риска, АГ 2-й степени без факторов риска. Низкому-умеренному риску соответствуют пациенты с высоким нормальным АД и 3 и более факторами риска. Остальные пациенты отнесены к категории низкого риска. Вторая стадия (бессимптомная) подразумевает наличие бессимптомного поражения органов-мишеней, связанного с АГ; хронической болезни почек (ХБП) III стадии; сахарного диабета (СД) без поражения органов-мишеней, – и предполагает отсутствие симптомов сердечно-сосудистых заболеваний. Состояние органов-мишеней, соответствующее II стадии, при высоком нормальном АД относит пациента к группе умеренно-высокого риска, при повышении АД 1–2-й степени – к категории высокого риска, 3-й степени – категории высоко-очень высокого риска. Третья стадия (осложненная) определяется наличием симптомных сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП IV стадии и выше, СД с поражением органов-мишеней. Эта стадия, независимо от уровня АД, относит пациента к категории очень высокого риска. Учитывая приведенные выше факты, выбор оптимальной антигипертензивной терапии, способной не только снижать АД, но и предотвращать осложнения, связанные с АГ, является актуальной задачей [3].

Одним из важнейших моментов, на котором был сделан акцент европейскими экспертами, является приверженность пациентов лечению. Плохую приверженность выделяют как ключевую причину недостаточного контроля АД. С целью улучшения приверженности и повышения контроля АД предложено проведение мероприятий на нескольких уровнях:

а) на уровне врача необходимы предоставление информации о всех рисках, связанных с АГ, и пользе терапии, назначение оптимальной терапии, включающей изменение образа жизни и комбинированную медикаментозную терапию в одной таблетке всегда, когда это возможно, более широкое использование возможностей пациента и получение обратной связи от него, взаимодействие с фармацевтами и медицинскими сестрами;

б) на уровне пациента необходимы самостоятельный и дистанционный мониторинг АД, использование напоминаний и мотивационных стратегий, участие в образовательных программах, самостоятельная коррекция терапии в соответствии с простыми алгоритмами для пациентов, социальная поддержка;

в) на уровне системы здравоохранения необходимы развитие систем мониторинга, финансовая поддержка взаимодействий с медицинскими сестрами и фармацевтами, возмещение пациентам затрат на фиксированные комбинации, развитие национальной информационной базы лекарственных назначений, доступной врачам и фармацевтам, увеличение доступности препаратов.

Оптимальное лечение АГ подразумевает плавное снижение АД и стабильное поддержание АД на целевом уровне, комплаентность пациентов, регресс поражения органов-мишеней, увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества. Целевое АД – уровень АД, при котором регистрируется минимальный риск развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (табл. 1).

Для пациентов, у которых нет особых показаний, главными классами антигипертензивных средств будут ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Наличие сопутствующих болезней диктует применение конкретных антигипертензивных препаратов, поскольку эти препараты имеют позитивные эффекты, независимые от снижения АД.

В настоящее время для лечения АГ применяются: диуретики, антагонисты адренергических рецепторов [α -адрен-облокаторы (α -АБ), β -АБ, α - и β -АБ], агонисты адренергических рецепторов, антагонисты кальция (АК), ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона, вазодилаторы, адренергетики центрального действия, прямые ингибиторы ренина [4–6]. Выбор антигипертензивного препарата целесообразно проводить по определенному алгоритму, состоящему из 4 этапов. Использование подобного алгоритма должно помочь врачу добиться максимальной результативности и одновременно свести к минимуму риск побочных эффектов проводимой фармакотерапии.

Первый этап выбора антигипертензивного препарата – патогенетический, т.е. выбор лекарственного препарата (ЛП) будет зависеть от причины повышения АД. Врач должен попытаться в каждом конкретном случае определить, какой фактор гемодинамики способствует повышению АД (табл. 2).

Например, у пациентов с повышенным сердечным выбросом (при «гиперкинетическом» варианте АГ при гипертиреозе или на ранних стадиях АГ у людей молодого

Повышенный сердечный выброс	Повышенное периферическое сопротивление	Повышенный ОЦК
β-АБ Агонисты I ₁ -рецепторов Недигидропиридиновые АК	ИАПФ БРА Дигидропиридиновые АК Агонисты I ₁ -рецепторов Симпатолитики β-АБ с вазодилатирующим действием α-АБ	Диуретики

Кардиопротекторные ЛП	Церебропротекторные ЛП	Нефропротекторные ЛП
ИАПФ, БРА, β-АБ, АК, агонисты I ₁ -рецепторов	АК	ИАПФ, БРА, АК

возраста) целесообразно назначение препаратов, снижающих сердечный выброс (β-АБ, препараты центрального действия, недигидропиридиновые АК).

У пожилых пациентов с длительным стажем АГ наиболее частой причиной АГ является повышенное периферическое сопротивление. Сначала оно обусловлено переходящими повышениями периферического артериального сосудистого сопротивления в ответ на повышение АД (смысл этого явления – защита периферических органов и тканей от гиперперфузии). Со временем развиваются гипертрофия среднего мышечного слоя артериол и повышенное сосудистое сопротивление. Данной категории пациентов показано назначение препаратов, снижающих общее периферическое сосудистое сопротивление: ИАПФ, БРА, дигидропиридиновые АК, препараты центрального действия (агонисты I₁-рецепторов – моксонидин), симпатолитики (Допегит), β-АБ с вазодилатирующим действием (карведилол), α-АБ длительного действия (доксазозин). У пациентов с ожирением, отеками нижних конечностей работает патогенетический механизм, обусловленный повышенным объемом циркулирующей крови (ОЦК) с формированием объемзависимой АГ. Таким образом, данной категории пациентов предпочтительно назначение диуретиков. Также следует помнить, что возможны смешанные гемодинамические варианты, в таких случаях назначают комбинации антигипертензивных препаратов [4, 6].

На втором этапе выбора антигипертензивного средства необходимо оценить наличие поражения у пациента органов-мишеней: это могут быть головной мозг и его сосуды, сердце (гипертрофия или дилатация левого предсердия и желудочка, коронароангиосклероз с явной или скрытой ишемией миокарда), почки (микроальбуминурия, гиперазотемия). В соответствии с выявленным органом-мишенью необходимо назначить антигипертензивный препарат, обладающий соответствующим органопротективным свойством (кардио-, церебро- или нефропротективным). Доказанными кардиопротективными свойствами обладают ИАПФ, БРА, β-АБ, АК. Церебропротективными свойствами при АГ обладают АК. Нефропротективными свойствами при АГ, особенно при сочетании АГ и СД, доказаны для ИАПФ, БРА (табл. 3).

Сопоставив антигипертензивные препараты из табл. 2 и 3, необходимо оставить в окончательном списке только те препараты, которые присутствовали в обоих списках одновременно.

Третий этап выбора оптимального ЛП для лечения АГ посвящен оценке безопасности проводимого лечения. Для решения этой задачи необходимо оценить анамнез (указания на непереносимость или неудовлетворительную переносимость тех или других ЛП). Далее следует проанализировать наличие сопутствующих заболеваний у данного пациента – здесь также могут выявиться противопоказания к приему тех или иных препаратов. Например, при наличии в анамнезе бронхиальной астмы противопоказаны

препараты из группы β-АБ. β-АБ противопоказаны также при предсердно-желудочковой блокаде выше 1-й степени/брадикардии менее 50 в 1 минуту. α-АБ противопоказаны при сопутствующей стенокардии, поскольку способны вызывать учащение ангинозных приступов. Симпатолитики противопоказаны лицам с язвенной болезнью. АК противопоказаны пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, так как вызывают расслабление нижнего пищеводного сфинктера и тем самым могут обострять ее симптомы. Верапамил может усугублять запоры и поэтому противопоказан у этой категории больных. Диуретики способны повышать уровень мочевой кислоты в крови, поэтому гиперурикемия и подагра являются для них противопоказаниями. Ряд гипотензивных ЛП способен оказать негативное влияние на течение и исход беременности, поэтому при ней назначается ограниченный круг гипотензивных ЛП: метилдопа, лабеталол, нифедипин SR, гидралазин. Таким образом, после третьего этапа выбора в списке останутся ЛП, эффективные и безопасные для пациента с АГ.

Четвертый, заключительный этап выбора антигипертензивного препарата – подбор индивидуальной фармакотерапии. При решении вопроса, какая фармакотерапия показана данному пациенту (моно- или комбинированная), следует исходить из степени повышения АД и длительности АГ. В случаях мягкой АГ, не корригируемой немедикаментозными методами лечения (см. выше), и умеренной АГ в ряде случаев возможно проведение монотерапии. Вместе с тем при лечении АГ существует правило: комбинации гипотензивных ЛП с разным механизмом действия предпочтительнее монотерапии высокими дозами. Во-первых, в комбинации эффект достигается воздействием на разные звенья патогенеза АГ, а во-вторых, при правильно подобранной комбинации побочные эффекты ЛП взаимно нейтрализуются. Так, например, «ускользяние» гипотензивного действия за счет активации симпатoadrenalовой системы проявляется при приеме артериолярных вазодилататоров путем увеличения сердечного выброса; при приеме всех гипотензивных средств, кроме диуретиков, – за счет задержки натрия и воды в организме; при приеме диуретиков – за счет активации нейрогормональных систем организма, в частности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [4, 5].

Для поддерживающей антигипертензивной терапии показаны препараты длительного действия, с большим периодом полувыведения. Еще одним важным преимуществом препаратов с большой продолжительностью действия является возможность их приема 1–2 раза в сутки, что способствует повышению приверженности пациентов лечению. В этом отношении представляет интерес БРА кандесартан (Гипосарт, компания «Акрихин»), имеющий наибольший период полувыведения, что позволяет добиваться контроля АД на протяжении 24 ч. Кандесартан, прочно связываясь с рецепторами ангиотензина 1-го типа

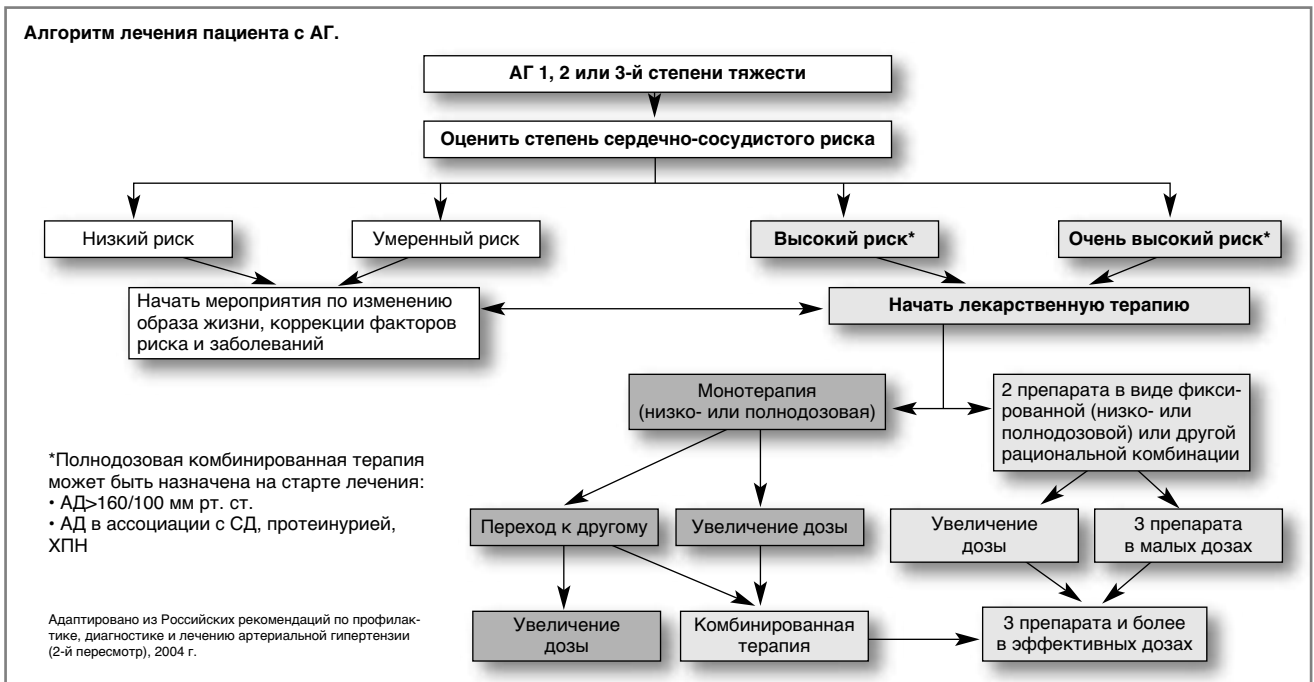


Таблица 4. Нежелательные явления гипотензивных средств и возможности их устранения

Препарат А	Нежелательные эффекты препарата А	Корректирующий препарат
Дигидропиридиновые АК	Активация симпатoadреналовой системы, сердцебиение	β-АБ
	Периферические отеки	ИАПФ БРА
Диуретик	Гипокалиемия, гипомagneмия, инсулинорезистентность, активация РААС	ИАПФ БРА
	Дислипидемия	α-АБ
β-АБ	Задержка натрия, снижение сердечного выброса и почечного кровотока	Диуретик
	Периферический вазоспазм	АК
α-АБ	Вазодилатация, гипотония первой дозы, постуральная гипотония	β-АБ

(AT₁-рецепторами), вызывает их необратимую блокаду благодаря медленной диссоциации из связи с рецепторами и повторному связыванию с AT₁-рецепторами. По способности вытеснять ангиотензин II из связи с AT₁-рецепторами человека кандесартан превосходит другие БРА. Сродство кандесартана к AT₁-рецепторам оказалось примерно в 80 раз выше, чем лозартана. Установлено, что диссоциация полувыведения из AT₁-рецепторов составляет 152 мин для кандесартана и всего 5 мин – для лозартана. Кроме того, кандесартан имеет преимущества перед другими препаратами в случаях сочетания АГ с хронической сердечной недостаточностью, СД, нефропатией, гипертрофией миокарда левого желудочка сердца.

При анализе результатов 14 плацебо-контролируемых исследований с кандесартаном у 3377 пациентов с АГ, где суточные дозы препарата колебались от 2 до 32 мг, а продолжительность наблюдения составила от 4 до 12 нед, был выявлен значительный дозозависимый гипотензивный эффект кандесартана при отсутствии резкого снижения АД после приема первой дозы препарата. Антигипертензивное влияние кандесартана отчетливо нарастало в течение первых 2 нед терапии, максимальный эффект отмечался к концу первого месяца. Антигипертензивный эффект был аналогичен у мужчин и женщин разных возрастных групп. Кандесартан был эффективен в снижении АД независимо от расы и этнической принадлежности, хотя эффект был несколько меньше у темнокожих (контингент с низкой активностью ренина). В долгосрочных исследованиях в течение до 1 года антигипертензивная эффективность кандесартана была стабильной, и феномен отмены

не наблюдался. В контролируемых исследованиях не выявлено никаких изменений в частоте сердечных сокращений у пациентов, получавших кандесартан. При сочетании кандесартана с гидрохлортиазидом наблюдался дополнительный антигипертензивный эффект. Следует особо отметить хорошую переносимость кандесартана даже в суточной дозе 32 мг [7–12].

В ряде исследований сравнивали эффективность кандесартана и ИАПФ эналаприла. Так, при эквивалентном снижении АД не выявлено существенных различий в качестве жизни между группами лечения кандесартаном и эналаприлом, при этом частота встречаемости побочного эффекта (кашель) в группе кандесартана была достоверно ниже [7].

В исследовании CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) изучалась способность кандесартана и ИАПФ эналаприла уменьшать массу миокарда у пациентов с АГ и признаками гипертрофии левого желудочка. В обеих группах был достигнут целевой уровень АД, однако в группе кандесартана у большего числа пациентов нормализовалась масса миокарда левого желудочка по сравнению с группой эналаприла (38% пациентов, принимавших кандесартан, и 28% больных, принимавших эналаприл) [7].

В исследовании SARA кандесартан способствовал уменьшению выраженности признаков гипертрофии левого желудочка (по данным электрокардиографии) у пациентов с АГ, в том числе при наличии у них метаболического синдрома [7].

Нефропротективную эффективность кандесартана сравнивали с лизиноприлом и периндоприлом в исследо-

ваниях у взрослых больных АГ с СД 2-го типа. При эквивалентной антигипертензивной эффективности кандесартана и лизиноприла степень снижения протеинурии в сравниваемых группах была одинаковой. Частота отмены вследствие побочных эффектов была самой низкой в группе лизиноприла. Различие между группами кандесартана и периндоприла по числу побочных эффектов и частоте отмены было недостоверным. В двух других исследованиях сравнивали эффективность кандесартана с ИАПФ при ХБП без СД. В одном из них эффективность кандесартана сравнивали с лизиноприлом. При эквивалентном уменьшении АД снижение протеинурии также было аналогичным, при этом частота гиперкалиемии в группе кандесартана была достоверно меньше по сравнению с лизиноприлом. В другом исследовании сравнивали эффективность кандесартана, грандолаприла и периндоприла. Степень снижения протеинурии достоверно не различалась, также не наблюдалось изменений клиренса креатинина [7, 8].

В исследовании под эгидой японского института сердца НИJ-CREATE оценивали влияние кандесартана у больных с ИБС и АГ по сравнению с другими режимами антигипертензивной терапии на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений [9]. В исследовании были включены 2049 больных АГ с ангиографически доказанной ИБС и уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Они были рандомизированы в группы приема кандесартана ($n=1024$) или медикаментозного лечения не БРА, в том числе ИАПФ ($n=1025$). Срок наблюдения составлял 4,2 года. Первичной конечной точкой было возникновение какого-либо первого эпизода сердечно-сосудистого осложнения. На протяжении наблюдения возникло 552 первичных события: 264 (25,8%) в группе кандесартана и 288 (28,1%) в группе сравнения [соотношение риска (СР) 0,89, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,76–1,06]. Никаких существенных отличий не было выявлено между группами в частоте возникновения сердечно-сосудистой смерти (2,7% против 2,4%, СР 1,14, 95% ДИ 0,66–1,95), нефатального инфаркта миокарда (2,8% против 2,5%, СР 1,12, 95% ДИ 0,66–1,88) или сердечной недостаточности (3,9% против 4,3%, СР 0,91, 95% ДИ 0,59–1,40). Новые случаи СД в группе кандесартана наблюдались достоверно реже, чем в группе сравнения (СР 0,37, 95% ДИ 0,16–0,89). Прекращение приема препарата из-за развития побочных эффектов в группе кандесартана было реже, чем в группе сравнения (5,7% против 12,2%, $p < 0,001$). У больных с нарушенной

функцией почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин) кандесартан был достоверно более эффективным в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений и смерти, чем другой лечебный режим. Также в группе кандесартана не наблюдалось увеличения частоты коронарных событий.

В исследовании SCOPE (The Study of Cognition and Prognosis in Elderly Hypertensives) была получена наибольшая доказательная база влияния кандесартана на жесткие конечные точки у больных АГ [10]. Это было проспективное рандомизированное двойное слепое параллельное исследование эффективности применения кандесартана у пациентов преклонного возраста (70–89 лет) с умеренной АГ (АД 160–179/90–99 мм рт. ст.). В исследование были включены 4937 больных в 12 странах мира. Срок наблюдения со-

ставлял 3–5 лет. При применении кандесартана по сравнению с плацебо наблюдалось достоверное (на 28%) снижение частоты нефатальных инсультов ($p=0,041$). Кроме этого, выявлена тенденция к снижению частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 11% ($p=0,19$) и новых случаев СД – на 20% ($p=0,083$). Разница в уровне достигнутого АД между группами составляла 3,2/1,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$ для обеих цифр). В исследовании не выявлена достоверная разница между группами по частоте возникновения инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти. При лечении кандесартаном достоверно реже возникала необходимость в отмене препарата из-за появления побочных эффектов или плохой переносимости. Анализ подгруппы больных, которые не принимали дополнительных других антигипертензивных

лекарств (только кандесартан по сравнению с плацебо), показал уменьшение частоты возникновения основных сердечно-сосудистых осложнений на 32% ($p=0,01$). Анализ подгруппы больных с изначально сниженным уровнем ментальных функций (по шкале MMSE – Mini-Mental State Examination от 24 до 28) показал более достоверное сохранение ментальных функций при применении кандесартана. Анализ стандартизированных показателей качества жизни выявил, что соответствующее качество жизни на протяжении исследования удовлетворительно поддерживалось в обеих группах с некоторым преимуществом при лечении кандесартаном.

В исследовании CASE-J у 4728 пациентов с АГ высокого риска кандесартан и амлодипин обеспечивали одинаковое снижение риска внезапной смерти и основных органных осложнений АГ. Кандесартан приводил к достоверно более выраженному в сравнении с амлодипином снижению индекса массы миокарда левого желудочка, что свидетельствовало о регрессе его гипертрофии [12].

Безопасность кандесартана была оценена в специальных исследованиях, включивших более чем 3600 пациентов, в том числе более 3200 больных АГ. У 600 из этих пациентов безопасность препарата была изучена в течение по крайней мере 6 мес, у более 200 больных – в течение не менее 1 года. В целом лечение кандесартаном переносилось хорошо. Общая частота побочных эффектов при приеме кандесартана была сходна с плацебо. Частота отмены препарата из-за побочных эффектов во всех исследованиях у больных АГ (всего 7510) составила 3,3% (т.е. 108 из 3260) пациентов, получавших кандесартан в качестве монотерапии, и 3,5% (т.е. 39 из 1106) пациентов, получавших плацебо. В плацебо-контролируемых исследованиях прекращение терапии из-за неблагоприятных клинических событий произошло у 2,4% (т.е. 57 из 2350) пациентов, получавших кандесартан, и у 3,4% (т.е. 35 из 1027) пациентов, получавших плацебо. Наиболее распространенными причинами прекращения терапии кандесартаном были головная боль (0,6%) и головокружение (0,3%). Побочные эффекты, которые наблюдались в плацебо-контролируемых клинических исследованиях по крайней мере у 1% пациентов, получавших кандесартан [при большей частоте случаев ($n=2350$), чем в группе плацебо ($n=1027$): боли в спине (3% против 2%), головокружение (4% против 3%), инфекции верхних дыхательных путей (6% против 4%), фарингит (2% против 1%). Побочные эффекты, которые наблюдались в плацебо-контролируемых клинических исследованиях менее чем у 1% пациентов, получавших кандесартан, но встречались приблизительно с той же частотой, что и в группе плацебо: повышенная утомляемость, периферические отеки, боль в груди, головные боли, кашель, синусит, тошнота, боль в животе, диарея, рвота, боли в суставах, альбуминурия. В опубликованных данных контролируемых исследований клинически значимых изменений в величине стандартных лабораторных показателей, связанных с приемом кандесартана, практически не наблюдалось. Так, крайне редко отмечалось незначительное увеличение уровня азота мочевины крови и креатинина в сыворотке крови [9–12].

Упрочилось место комбинированной терапии, в новой версии европейских рекомендаций 2018 г. она показана большинству пациентов, за исключением пациентов низкого риска с АГ 1-й степени (если САД < 150 мм рт. ст.), очень пожилых пациентов (старше 80 лет), а также пациентов со старческой астенией, независимо от хронологического возраста. Главным аргументом для использования комбинированной терапии в качестве стартовой являются обоснованные опасения относительно того, что при назначении одного препарата с перспективой дальнейшей титрации дозы или смены препарата на последующих визитах большинство пациентов останутся на недостаточно эффективной монотерапии или вовсе откажутся от лечения, особенно

при АГ 1-й степени. При этом повышены класс и уровень доказательности инициации терапии с двойной фиксированной комбинации (стратегия «одной таблетки») до класса рекомендаций I, уровня доказательности В. По этой позиции мнения европейских и американских экспертов очень близки. С точки зрения последних, начало лечения с 2 препаратов 1-й линии из различных классов антигипертензивных препаратов как в виде свободной, так и в виде фиксированной комбинации рекомендуется взрослым со II стадией АГ (при АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.) и при уровнях АД, более чем на 20/10 мм рт. ст. превышающих целевые уровни АД. Начало лечения с монотерапии может быть рекомендовано у пациентов с I стадией АГ (при АД 130–139/80–89 мм рт. ст.) и целевыми значениями АД < 130/80 мм рт. ст. При этом подчеркивается, что начало терапии с 2 препаратов может быть рекомендовано большинству пациентов, так как оно повышает приверженность терапии и позволяет быстрее достигать целевых уровней АД. Монотерапия на первой ступени лекарственной терапии, в свою очередь, имеет преимущества у пожилых пациентов, склонных к гипотонии, у лиц с повышенным риском развития побочных эффектов на лекарственную терапию.

Для более простого принятия решения о том, как же лечить больного АГ, пришедшего на прием впервые или повторно, мы предлагаем врачам использовать алгоритм (см. рисунок).

При этом выделяют рациональные и нерациональные комбинации гипотензивных ЛП. Рациональная комбинация должна отвечать ряду обязательных условий: безопасность и эффективность компонентов; вклад каждого из них в ожидаемый результат; разные, но взаимодополняющие механизмы действия; более высокая эффективность по сравнению с таковой монотерапии каждым из компонентов; сбалансированность компонентов по биодоступности и продолжительности действия; усиление органопротективных свойств; воздействие на механизмы повышения АД; уменьшение количества нежелательных явлений и улучшение переносимости.

В табл. 4 приведены нежелательные последствия применения гипотензивных препаратов и возможности их устранения при добавлении второго препарата.

Заключение

Алгоритм выбора препарата для лечения АГ направлен на поддержание целевых цифр АД, достижение протективного эффекта в отношении органов-мишеней, предотвращение осложнений и улучшение прогноза жизни пациентов с АГ.

В статье представлен алгоритм выбора оптимальной антигипертензивной терапии, также приведена доказательная база эффективности и безопасности препарата кандесартан. Кандесартан обладает хорошим дозозависимым антигипертензивным эффектом у всех категорий пациентов с АГ и может быть рекомендован для более широкого клинического использования.

Литература/References

1. Задюнченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю. и др. Особенности комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии. Рус. мед. журн. 2011; 19 (26): 1630–9. / Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Timofeeva N. et al. Osobennosti kombinirovannoi antipertenzivnoi terapii v sovremennom lechenii arterial'noi gipertenzii. Rus. med. zhurn. 2011; 19 (26): 1630–9. [in Russian]
2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; (4): 4–14. / Boitsov S.A., Balanova Ju.A., Shal'nova S.A. et al. Arterial'naiia gipertoniia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2014; (4): 4–14. [in Russian]

3. Запись пленарного заседания 28-го Европейского конгресса по артериальной гипертонии и сердечно-сосудистой профилактике с представлением рекомендаций. <http://www.eshonline.org/esh-annual-meeting/> / Zapis' plenarnogo zasedaniia 28-go Evropeiskogo kongressa po arterial'noi gipertonii i serdechno-sosudistoi profilaktike s predstavleniem rekomendatsii. <http://www.eshonline.org/esh-annual-meeting/> [in Russian]
4. Веденева И.А., Головина О.В. Артериальная гипертония: классификация и лечение. Чебоксары, 1998. / Vedeneva I.A., Golovina O.V. Arterial'naia gipertonii: klassifikatsiia i lechenie. Cheboksary, 1998. [in Russian]
5. Vauchner H, Fontanarosa PB, Golub RM. Updated guidelines for management of high blood pressure: Recommendations, review, and responsibility. JAMA 2013.
6. Шехян Г.Г., Ялымов А.А. Тактика лечения осложненной артериальной гипертонии. РМЖ. 2011; 19 (7; 401): 448–9. / Shekhyan G.G., Ialymov A.A. Taktika lecheniia oslozhnennoi arterial'noi gipertenzii. RMZh. 2011; 19 (7; 401): 448–9. [in Russian]
7. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Тарапата Н.П. Обоснование, опыт и перспективы применения кандесартана цилексетила. Клин. фармакология и терапия. 2001; 1: 92–6. / Kobalava Zh.D., Sklizkova L.A., Tarapata N.P. Obosnovanie, opyt i perspektivy primeneniia kandesartana tsileksetila. Klin. farmakologiya i terapiia. 2001; 1: 92–6. [in Russian]
8. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and metaanalysis. Lancet 2016; 387 (10022): 957–67.
9. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. HIJCREATE Investigators. Angiotensin II receptor blockerbased vs. nonangiotensin II receptor blockerbased therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). Eur Heart J 2009; 30: 1203–12.
10. Lithell H, Hansson L, Skoog I. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21: 875–86.
11. 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.
12. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. Exp Rev Cardiovasc Ther 2008; 6 (9): 1195–201.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: grant.shekhyan@gmail.com

Ялымов Анатолий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: ayalymov@gmail.com

Щикота Алексей Михайлович – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Тимофеева Наталья Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Задонченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», засл. деятель науки. E-mail: z7vladimir@bk.ru

Терпигоров Станислав Андреевич – 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

Особенности диагностики послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов после кардиохирургических вмешательств (обзор литературы)

Т.М.Алексеева, О.А.Портик✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
✉olgaportik@gmail.com

Послеоперационная когнитивная дисфункция представляет собой вид преходящего или стойкого мозгового расстройства, затрагивающего высшие корковые функции (внимание, память и др.), наблюдающегося в послеоперационном периоде и отражающего изменения функционального и морфологического состояния головного мозга преимущественно сосудистого генеза. В статье представлены особенности основных методов, применяемых в диагностике данного состояния у пациентов после кардиохирургических вмешательств. Рассмотрены методологические проблемы, связанные с подбором оптимального комплекса шкал для нейропсихологического тестирования. Проанализированы достоинства и недостатки нейрофизиологических методов, таких как электроэнцефалография и регистрация вызванных когнитивных потенциалов. Обращено внимание на методики нейровизуализации в оценке функций головного мозга: различные режимы стандартной и функциональной магнитно-резонансной томографии, компьютерную томографию (в том числе однофотонную эмиссионную), позитронно-эмиссионную томографию и пр. Продемонстрированы связь между характером находок при использовании данных методик и результатами нейропсихологического тестирования, а также динамика выявленных изменений в послеоперационном периоде. Приводятся предпосылки дальнейших исследований.

Ключевые слова: обзор, послеоперационная когнитивная дисфункция, нейропсихологическое тестирование, нейровизуализация.

Для цитирования: Алексеева Т.М., Портник О.А. Особенности диагностики послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов после кардиохирургических вмешательств (обзор литературы). Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 86–90. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.86-90

Review

Diagnostic features of postoperative cognitive dysfunction in patients after cardiosurgical interventions (literature review)

Т.М.Алексеева, О.А.Портик✉

V.A.Almazov North-West Federal Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2
✉olgaportik@gmail.com

Abstract

Postoperative cognitive dysfunction is a kind of transient or persistent brain impairment affecting the higher functions of the nervous system (attention, memory, etc.) that is observed in the postoperative period. It reflects changes in the functional and morphological state of the brain mainly of vascular genesis. The article presents the features of the main methods used to diagnose this condition in patients after cardiosurgical interventions. Methodological problems associated with the selection of the optimal set of scales for neuropsychological testing are considered. The advantages and disadvantages of neurophysiological methods, such as electroencephalography and recording of evoked cognitive potentials, are analyzed. Attention is paid to the methods of neuroimaging in the assessment of brain functions – various regimes of standard and functional magnetic resonance imaging, computed tomography (including single-photon emission tomography), positron emission tomography, etc. A relationship between the nature of the findings using these techniques and the results of neuropsychological testing, as well as the dynamics of the revealed changes in the postoperative period. The prerequisites for further research are given.

Key words: review, postoperative cognitive dysfunction, neuropsychological testing, neuroimaging.

For citation: Alekseeva T.M., Portik O.A. Diagnostic features of postoperative cognitive dysfunction in patients after cardiosurgical interventions (literature review). Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 86–90. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.86-90

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) – это изменение функционального состояния головного мозга преимущественно сосудистого генеза, наблюдаемое в послеоперационном периоде, проявляющееся в виде преходящих или стойких нарушений высших корковых функций – внимания, памяти, мышления и др. [1]. Данное состояние характеризуется высокой распространенностью после кардиохирургических вмешательств – у 50–80% пациентов в раннем послеоперационном периоде, 20–50% через 2 мес и около 10–30% через 6 мес после операции с использованием аппарата искусственного кровообращения [2]. Оно нередко носит стойкий характер, снижает приверженность пациентов назначенному лечению и качество жизни, ухудшает соци-

альную и бытовую адаптацию [3]. Рассмотрим особенности различных методов диагностики ПОКД.

Особенности нейропсихологического тестирования в ранней диагностике когнитивных нарушений

Анализ работ, посвященных вопросам ПОКД у пациентов после кардиохирургических операций, показал, что основным методом диагностики когнитивных нарушений остается нейропсихологическое тестирование, а удобными и подходящими остаются шкалы [4]. Несмотря на то что тема оценки когнитивных функций после кардиохирургических вмешательств разрабатывалась исследователями в течение многих последних лет, до сих пор отсутствует стан-

дартизованный подход в выборе шкал и тестов для нейропсихологической диагностики [5, 6]. Для формирования подобного подхода была создана итоговая публикация «Утверждения консенсуса по вопросу оценки нейрокогнитивных последствий операций на сердце» [7] (1995 г., Форт-Лодердейл, США). Ведущие специалисты неврологии, кардиохирургии и кардиологии сформулировали несколько важных принципов, требующихся для проведения нейропсихологической диагностики у пациентов после операций на сердце: необходимость оценки функций не только после, но и до операции для уточнения базового уровня, важность групп сравнения и видоизменения элементов стимульного материала для исключения «эффекта обучения». С целью создать всестороннее и корректное обследование было настоятельно рекомендовано включать тесты соединения точек (варианты А и Б), тесты Рея на слухоречевое заучивание и «штукерную панель». Однако даже эти положения подверглись критике ввиду низкой воспроизводимости результатов при повторном тестировании и недостаточной чувствительности предложенного набора тестов [8].

Таким образом, процесс подбора батареи шкал для нейропсихологического тестирования остается проблематичным, а разнообразие возможных тестов – более 70 методик [9] – создает многочисленные их комбинации, усложняя сопоставление результатов различных анализов [5].

Исследователи приходят к выводу о том, что правильно подобранные 5–7 проб для тестирования столь же эффективны, как и большие по объему батареи тестов [10]. Наиболее распространено использование таких тестов, как MMSE, MoCA, проба Шульте, слежения, методика вербальных ассоциаций, запоминания слов, повторение цифр в прямом и обратном порядке, соединения точек, рисования часов, воспроизведение ассоциаций.

Таким образом, комплекс существующих методологических проблем демонстрирует необходимость поиска стандартизованного подхода клинично-неврологической и нейропсихологической диагностики.

Нейрофизиологическая диагностика

Помимо клинично-неврологического и нейропсихологического методов изучения ПОКД используются и нейрофизиологические. Наиболее распространенными являются электроэнцефалография (ЭЭГ) и метод вызванных когнитивных потенциалов.

Метод ЭЭГ дает возможность оценивать изменения спектральной мощности в различных диапазонах частот. Получены данные о том, что у пациентов с явлениями ПОКД наблюдается отрицательная ЭЭГ-динамика, которая описывается возрастанием мощности биоэлектрических ритмов в состоянии покоя с открытыми и закрытыми глазами и α -активности в покое с открытыми глазами. Эти результаты были расценены как кортикальная дисфункция в виде растормаживания подкорковых структур и угнетения коры, возникшая на фоне ишемии при проведении кардиохирургического вмешательства с использованием аппарата искусственного кровообращения. Была показана взаимосвязь между вероятностью развития стойких когнитивных нарушений и увеличением мощности биоэлектрических α - и τ -ритма в определенных отделах [11]. Однако динамика мощности ритмов, обладающих выраженной индивидуальной вариабельностью и изменчивостью, зависящих от текущего функционального состояния, с малой вероятностью может служить надежным диагностическим критерием.

Методика исследования вызванных потенциалов (ВП) основана на регистрации биоэлектрических сигналов, появляющихся после воздействия через постоянные промежутки времени внешних факторов. ВП позволяют выделить слабовыраженные сигналы центральной нервной

системы, отличающиеся от спонтанной активности головного мозга, выявляемой с помощью ЭЭГ [12]. В анализе когнитивных нарушений у пациентов наиболее широкое применение получило исследование ВП P300, отражающее идентификацию стимула, происходящую после сопоставления с образцом в памяти, и принятие решения, характеризующее функциональное состояние лобных, височных лимбических и ретикулярно-стволовых структур [13].

Корреляционный анализ выявляет отсутствие ассоциации характеристик P300 с результатами нейрокогнитивных тестов – MMSE, рисования часов, запоминания 10 слов, пробы Шульте [14].

Недостатком методики вызванных когнитивных потенциалов представляется высокая межиндивидуальная вариабельность основных рассматриваемых показателей на фоне того, что регистрируемые изменения не являются специфическими для постгипоксической энцефалопатии в виде ПОКД [15].

Помимо такого достоинства, как способность описанных нейрофизиологических методов отражать непосредственную связь с процессами высшей нервной деятельности, существуют и недостатки, ограничивающие их применение. Так, авторы часто получают противоречивые и варьирующие в широких границах результаты; необходимость учета результатов усложняет дизайн исследования; существуют мнения о низкой воспроизводимости при повторных исследованиях [16]. Возможно, эти недостатки влияют на то, что нейрофизиологические исследования пациентов после кардиохирургических операций выполняются редко, рассматриваются как ориентировочные методы и уступают место нейропсихологическому тестированию и нейровизуализации.

Возможности методов нейровизуализации

В последнее время предпринимается большое количество попыток расширить обследование пациентов, включая помимо нейропсихологических тестов различные методики нейровизуализации. С целью выявить маркеры поражения головного мозга наиболее широко используется магнитно-резонансная томография (МРТ) в таких режимах, как DWI, T1, T2, FLAIR [17].

По данным разных авторов, которые анализировали результаты операций с использованием искусственного кровообращения, доля пациентов, у которых в режиме DWI были выявлены новые ишемические очаги после оперативного вмешательства на сердце, варьирует от 15 до 61%, а в режиме FLAIR – от 13 до 31%. В типичных случаях ишемические очаги множественные, мелкие, округлой формы, располагаются наиболее часто в лобных областях, а также в зонах пограничного кровоснабжения. Наиболее вероятным механизмом их образования представляется микроэмболический. Помимо самого факта операции на сердце авторы называют факторы риска, значительно увеличивающие возможность образования зон ишемии: возраст, указание на цереброваскулярное заболевание, атеросклероз сосудов мозга, фибрилляцию предсердий, гиперлипидемию и др. [18].

Работы, в которых бы сравнивалось количество дооперационных ишемических очагов, связанных с проявлениями хронического цереброваскулярного заболевания, и послеоперационных, малочисленны. Так, было показано, что существование дооперационных ишемических очагов, занимающих более 0,1% объема головного мозга, приводит к увеличению риска послеоперационного поражения центральной нервной системы [19].

Однако выявление новых ишемических повреждений сопряжено с противоречиями в результатах клинично-неврологического и нейропсихологического тестирования. С одной стороны, в большинстве работ показана прямая связь между количеством ишемических очагов и выра-

женностью ПОКД [20]. С другой стороны, в некоторых случаях очаги оказываются клинически немыми и не проявляются каким-либо заметным неврологическим синдромом, а значимая связь между зафиксированными повреждениями и когнитивным дефицитом отсутствует [19]. Данные факты демонстрируют, что механизмы, запускающиеся в условиях гипоксии, чаще вызывают острое поражение головного мозга, чем можно было бы предположить, основываясь лишь на данных клинико-неврологического обследования пациентов, а сопутствующее цереброваскулярное заболевание на фоне оперативного вмешательства может усугублять повреждение головного мозга.

Компьютерная томография проводится пациентам с когнитивными нарушениями реже, чем МРТ, и чаще представлена перфузионными методами. Так, показано, что у пациентов с неврологическими осложнениями после кардиохирургических вмешательств метод компьютерной томографии перфузии часто выявляет снижение таких показателей, как объемная скорость кровотока в затылочной области, время до достижения пиковой концентрации контрастного вещества в височных, затылочных областях и базальных ганглиях [21].

У пациентов без нарушений перфузии выявляют выраженное снижение результатов теста МоСА после кардиохирургического вмешательства по сравнению с дооперационным уровнем, что указывает на значимость интраоперационного стресса в реализации церебральных осложнений. В группе же пациентов с нарушением перфузии показано значительное послеоперационное снижение показателей теста МоСА, особенно тех, которые характеризуют зрительно-пространственную ориентацию, способность различения и память [22].

Методика однофотонной эмиссионной компьютерной томографии головного мозга показала, что у пациентов после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения регистрируется снижение мозгового кровотока в теменной и лобной долях правого полушария, сохраняющееся при повторном обследовании через 6 мес и коррелирующее со снижением нейрокогнитивных показателей. Отмечается, что зрительная и слухоречевая память, продуктивность запоминания и психомоторная скорость оказываются наиболее чувствительными к неблагоприятному влиянию операции [23].

В работе D.Pasini и соавт. в 2010 г. [24] были исследованы характеристики церебрального метаболизма у пациентов после аортокоронарного шунтирования с помощью МР спектроскопии и ПЭТ. МРТ головного мозга показала формирование свежих очагов ишемии и снижение коэффициента диффузии ADC, что отражало присутствие вазогенного отека, возникшего, вероятнее всего, из-за расширения внеклеточных пространств или усиления проницаемости гематоэнцефалического барьера. Была отмечена связь между длительностью искусственного кровообращения и снижением коэффициента диффузии. Позитронно-эмиссионная томография головного мозга выявляла разную степень снижения метаболизма, у нескольких пациентов оно становилось более выраженным при повторном обследовании через 1 нед. Через 6 мес показатели снижения уровня метаболизма имели тенденцию к нормализации. Авторы дополняют, что более полную информацию можно было бы получить, имея возможность провести дооперационное обследование. Их результаты в целом согласуются с выводами о том, что метод магнитно-резонансной спектроскопии выявляет значительное снижение уровня метаболизма N-ацетиласпартат-креатина, что имеет сильную связь с показателями нейропсихологического тестирования [25].

Существуют, однако, ограничения применения упомянутых методик: высокая стоимость исследования, большой разброс абсолютных значений параметров, включая

нормальные, а также отсутствие стандартизованных методик обработки параметров [26].

В качестве передовой технологии нейровизуализации, позволяющей своевременно обнаружить морфологические и метаболические изменения головного мозга, исследователи называют функциональную МРТ (фМРТ) [27]. Данная методика основана на принципе BOLD-контрастности (blood oxygenation level dependent contrast – контрастность, зависящая от степени насыщения крови кислородом): снижение или повышение активности нейронов в определенной зоне головного мозга сопровождается изменением потребности в кислороде, что находит отражение в колебании интенсивности сигнала. Методики проведения фМРТ включают в себя стандартную фМРТ (регистрация показателей, полученных при выполнении пациентом заданий – двигательных, зрительных, когнитивных, речевых) и фМРТ в покое (resting state fMRI, RS-fMRI) – без предъявления пациенту парадигм оцениваются функциональные взаимосвязи, анализируются сети покоя – паттерны нейрональной активности с индивидуальными пространственно-частотными характеристиками [28]. Работы, посвященные использованию фМРТ для диагностики ПОКД после кардиохирургических вмешательств, представлены единичными публикациями, отражают связь характеристик микроэмболов и снижения гемодинамических показателей [29]. Без сомнения, исключительный интерес вызывает изучение возможностей фМРТ в индивидуальном подборе и оценке эффективности нейропротекторной терапии у пациентов с когнитивными нарушениями после эпизодов гипоксии [30].

Заключение

Анализ литературных источников, посвященных диагностике ПОКД у пациентов после кардиохирургических вмешательств, свидетельствует о том, что в настоящее время отсутствует стандартизованный подход в выборе шкал и тестов для нейропсихологического тестирования, что в большинстве случаев делает трудной задачу сопоставить выводы разных исследователей. Тем не менее можно выделить несколько принципов, важных для корректного выполнения подобных работ:

- 1) проведение дооперационного тестирования с целью определить базовый уровень когнитивных функций;
- 2) использование комплекса из нескольких тестов, которые могли бы охарактеризовать состояние когнитивных функций в различных доменах;
- 3) необходимость контрольной группы пациентов;
- 4) сопоставление полученных результатов с данными нейрофизиологического и нейровизуализационного методов исследования.

Противоречивые результаты исследований диагностических возможностей ЭЭГ и вызванных когнитивных потенциалов, а также отсутствие специфических ЭЭГ- и ВП-маркеров у пациентов с ПОКД указывают на необходимость дополнительных исследований в этой области. Большое внимание в настоящее время уделяется разнообразным нейровизуализационным методам диагностики. Ценность представляют получаемые данные о морфологических изменениях головного мозга, параметрах церебрального кровотока, метаболизме ткани мозга, функциональной активности отдельных областей. Накопление опыта в осуществлении клинико-нейровизуализационных сопоставлений будет способствовать определению ранних диагностических маркеров ПОКД, что позволит сформулировать комплексные рекомендации по профилактике церебральных осложнений и широко применять их в практической деятельности.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/References

1. Цыган Н.В., Одинак М.М., Хубулава Г.Г. и др. Послеоперационная мозговая дисфункция. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2017; 117 (4): 34–9. / Cygan N.V., Odinak M.M., Hubulava G.G. i dr. Posleoperacionnaya mozgovaya disfunkciya. Zhurn. neurologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova. 2017; 117 (4): 34–9. [in Russian]
2. Горюлева М.В., Ганенко О.С., Ковальцова Р.С. и др. Качество жизни и психо-когнитивный статус больных, перенесших аортокоронарное шунтирование. Рос. кардиологич. журн. 2014; 113 (9): 68–71. / Goruleva M.V., Ganenko O.S., Kovalcova R.S. i dr. Kachestvo zhizni i psiho-kognitivnyj status bolnyh, perenessih aortokoronarnoe shuntirovanie. Ros. kardiologich. zhurn. 2014; 113 (9): 68–71. [in Russian]
3. Помешкина С.А., Боровик И.В., Крупяно Е.В. и др. Приверженность к медикаментозной терапии больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. Сиб. мед. журн. 2013; 28 (4): 71–6. / Pomeshkina S.A., Borovik I.V., Krupyano E.V. i dr. Priverzhenost k medikamentoznoj terapii bolnyh ishemicheskoy boleznyu serdca, podvergshihya koronaromu shuntirovaniyu. Sib. med. zhurn. 2013; 28 (4): 71–6. [in Russian]
4. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Кухарева И.Н. и др. Методические подходы к диагностике послеоперационной когнитивной дисфункции в кардиохирургической клинике. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; 4: 73–8. / Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Kuhareva I.N. i dr. Metodicheskie podhody k diagnostike posleoperacionnoj kognitivnoj disfunkcii v kardiokhirurgicheskoy klinike. Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij. 2015; 4: 73–8. [in Russian]
5. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An update on postoperative cognitive dysfunction. Adv Anesth 2010; 28: 269–84.
6. Sheth KN, Nourollahzadeh E. Neurologic complications of cardiac and vascular surgery. Handb Clin Neurol 2017; 141: 573–92.
7. Murkin JM, Newman SP, Stump DA et al. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 1995; 59 (5): 1289–92.
8. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Полунина А.Г. и др. Когнитивные функции после операций с искусственным кровообращением в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Креативная кардиология. 2011; 1: 71–88. / Bokeriya L.A., Goluhova E.Z., Polunina A.G. i dr. Kognitivnye funkciony posle operacij s iskusstvennym krovoobrascheniem v ranem i otdalennom posleoperacionnom periode. Kreativnaya kardiologiya. 2011; 1: 71–88 [in Russian]
9. Newman S, Styggall J, Hirani S et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. Anesthesiology 2007; 106 (3): 572–90.
10. Медведева Л.А., Загорюлько О.И., Белов Ю.В. и др. Нейрокогнитивное и нейропсихологическое тестирование в кардиохирургии. Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова. 2013; 2: 80–90. / Medvedeva L.A., Zagorulko O.I., Belov Yu.V. i dr. Neirokognitivnoe i neiropsihologicheskoe testirovanie v kardiokhirurgii. Hirurgiya. Zhurn. im. N.I.Pirogova. 2013; 2: 80–90. [in Russian]
11. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. и др. Изменения электрической активности мозга, ассоциированные со стойкой послеоперационной когнитивной дисфункцией у пациентов, перенесших коронарное шунтирование. Сиб. науч. мед. журн. 2017; 37 (3): 32–8. / Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Barbarash O.L. i dr. Izmene-niya elektricheskoy aktivnosti mozga, associirovannye so stojkoj posleoperacionnoj kognitivnoj disfunkciej u pacientov, perenessih koronarnee shuntirovanie. Sib. nauch. med. zhurn. 2017; 37 (3): 32–8. [in Russian]
12. Зуева И.Б., Ванаева К.И., Санец Е.Л. Когнитивный вызванный потенциал R300: роль в оценке когнитивных функций у больных с артериальной гипертензией и ожирением. Бюл. СО РАМН. 2012; 32 (5): 55–62. / Zueva I.B., Vanaeva K.I., Sanec E.L. Kognitivnyj vyzvannyj potencial R300: rol v ocenke kognitivnyh funkcion u bolnyh s arterialnoj gipertenziej i ozhireniem. Byul. SO RAMN. 2012; 32 (5): 55–62. [in Russian]
13. Гордеев С.А. Применение метода эндогенных связанных с событиями потенциалов мозга R300 для исследования когнитивных функций в норме и клинической практике. Физиология человека. 2007; 2: 121–33. / Gordeev S.A. Primenenie metoda endogennyh svyazannyh s sobytiyami potencialov mozga R300 dlya issledovaniya kognitivnyh funkcion v norme i klinicheskoy praktike. Fiziologiya cheloveka. 2007; 2: 121–33. [in Russian]
14. Алешина Е.Д., Коберская Н.Н., Дамулин И.В. Когнитивный вызванный потенциал R300: методика, опыт применения, клиническое значение. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2009; 109 (8): 77–84. / Aleshina E.D., Koberskaya N.N., Damulin I.V. Kognitivnyj vyzvannyj potencial R300: metodika, opyt primeneniya, klinicheskoe znachenie. Zhurn. neurologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova. 2009; 109 (8): 77–84. [in Russian]
15. Постнов В.Г. Гипоксическая энцефалопатия после протезирования клапанов сердца: этиопатогенез, диагностические критерии, лечение. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013; 3: 62–6. / Postnov V.G. Gipoksicheskaya encefalopatiya posle protezirovaniya klapanov serdca: etiopatogenez, diagnosticheskie kriterii, lechenie. Patologiya krovoobrascheniya i kardiokhirurgiya. 2013; 3: 62–6. [in Russian]
16. Левин Е.А., Постнов В.Г., Васяткина А.Г. и др. Послеоперационные когнитивные дисфункции в кардиохирургии: патогенез, морфофункциональные корреляты, диагностика. Сиб. науч. мед. журн. 2013; 33 (4): 90–106. / Levin E.A., Postnov V.G., Vasyatkina A.G. i dr. Posleoperacionnye kognitivnye disfunkciony v kardiokhirurgii: patogenez, morfofunkcionalnye korrelyaty, diagnostika. Sib. nauch. med. zhurn. 2013; 33 (4): 90–106. [in Russian]
17. Ebinger M, Galinovic I, Rozanski M et al. Fluid-attenuated inversion recovery evolution within 12 hours from stroke onset: A reliable tissue clock? Stroke 2010; 41 (2): 250–5.
18. Messé SR, Acker MA, Kasner SE et al. Stroke after aortic valve surgery: results from a prospective cohort. Circulation 2014; 129 (22): 2253–61.
19. Patel N, Horsfield MA, Banahan C et al. Impact of perioperative infarcts after cardiac surgery. Stroke 2015; 46 (3): 680–6.
20. Ito A, Goto T, Maekawa K et al. Postoperative neurological complications and risk factors for pre-existing silent brain infarction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. J Anesth 2012; 26 (3): 405–11.
21. Xu B, Qiao Q, Chen M et al. Relationship between neurological complications, cerebrovascular and cerebral perfusion following off-pump coronary artery bypass grafting. Neurol Res 2015; 37 (5): 421–6.
22. Song Z, Fu P, Chen M et al. Association of CT perfusion and postoperative cognitive dysfunction after off-pump coronary artery bypass grafting. Neurol Res 2016; 38 (6): 533–7.
23. Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова И.Ю. и др. Изменение мозгового кровотока и когнитивной функции у больных, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Кардиология. 2015; 55 (6): 40–6. / Efimova N.Yu., Chernov V.I., Efimova I.Yu. i dr. Izmene-nie mozgovogo krovotoka i kognitivnoj funkcion u bolnyh, perenessih operaciyu aortokoronarnogo shuntirovaniya v usloviyah iskusstvennogo krovoobrascheniya. Kardiologiya. 2015; 55 (6): 40–6. [in Russian]
24. Pacini D, Di Marco L, Leone A et al. Cerebral functions and metabolism after antegrade selective cerebral perfusion in aortic arch surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2010; 36 (7): 1322–31.
25. Bendszus M, Reents W, Franke D et al. Brain damage after coronary artery bypass grafting. Arch Neurol 2002; 59 (7): 1090–5.
26. Семенов С.Е., Портнов Ю.М., Хромов А.А. и др. Исследование перфузии при нарушении церебрального кровообращения. Часть II (частная КТ- и МР-семiotика, паттерны патологических изменений). Обзор. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 1: 102–17. / Semenov S.E., Portnov Yu.M., Hromov A.A. i dr. Issledovanie perfuzii pri narusheniyah cerebralnogo krovoobrascheniya. Chast II (chastnaya KT- i MR-semiotika, patterny patologicheskikh izmenenij). Obzor. Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij. 2017; 1: 102–17. [in Russian]
27. Пирадов М.А., Танащян М.М., Кротенкова М.В. и др. Передовые технологии нейровизуализации. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015; 4: 11–8. / Piradov M.A., Tanashyan M.M., Krotenkova M.V. i dr. Peredovye tehnologii neirovizualizacii. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoj neurologii. 2015; 4: 11–8. [in Russian]
28. Селиверстов Ю.А., Селиверстова Е.В., Коновалов Р.Н. и др. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: возможности и будущее метода. Бюл. Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2014; 1: 16–9. / Seliverstov Yu.A., Seliverstova E.V., Kononov R.N. i dr. Funkcionalnaya magnitno-rezonansnaya tomografiya pokoya: vozmozhnosti i budushee metoda. Byul. Nacionalnogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstrojstv dvizhenij. 2014; 1: 16–9. [in Russian]
29. Abu-Omar Y, Cifelli A, Matthews PM et al. The role of microembolisation in cerebral injury as defined by functional magnetic resonance imaging. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26 (3): 581–91.
30. Танащян М.М., Бархатова Д.Ю., Глотова Н.А. и др. Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Вестн. рос. военно-медицинской академии. 2011; 3: 181–7. / Tanashyan M.M., Barhatova D.Yu., Glotova N.A. i dr. Effektivnost neiroprotekcii u bolnyh s hronicheskimi cerebrovaskulyarnymi zabolevaniyami. Vestn. ros. voenno-meditsinskoj akademii. 2011; 3: 181–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексеева Татьяна Михайловна – д-р мед. наук, зав. каф. неврологии и психиатрии института медицинского образования, зав. НИЛ неврологии НИО неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова». E-mail: atmspb@mail.ru

Портик Ольга Александровна – аспирант каф. неврологии и психиатрии института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова». E-mail: olgaporitik@gmail.com

Толщина эпикардальной жировой ткани как предиктор кардиоваскулярного риска

А.В.Давыдова^{✉1}, В.С.Никифоров², Ю.Ш.Халимов³

¹ГБУЗ «Камчатская краевая больница им. А.С.Лукашевича». 630003, Россия, Петропавловск-Камчатский, ул. Ленинградская, д. 112;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6
✉anna.pustovaya@gmail.com

Эпикардальный жир – один из наиболее обсуждаемых и до конца не изученных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Рассматривается вопрос строения эпикардальной жировой ткани, ее функции и патофизиологических процессов, которые приводят, как предполагается, к повышению кардиоваскулярного риска. В настоящее время не существует общепринятых стандартизованных методик по измерению толщины эпикардального жира. В качестве наиболее доступного метода рассмотрен и описан метод трансторакальной эхокардиографии.

Ключевые слова: эпикардальная жировая ткань, сердечно-сосудистые заболевания, кардиоваскулярный риск, эхокардиография.

Для цитирования: Давыдова А.В., Никифоров В.С., Халимов Ю.Ш. Толщина эпикардальной жировой ткани как предиктор кардиоваскулярного риска. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 91–94. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.91-94

Review

Thickness of epicardial adipose tissue as a predictor of cardiovascular risk

A.V.Davydova^{✉1}, V.S.Nikiforov², Yu.S.Khalimov³

¹A.S.Lukashevskiy Kamchatka Regional Hospital. 630003, Russian Federation, Petropavlovsk-Kamchatsky, Leningradskaya ul., 112;

²I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41;

³S.M.Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation. 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, d. 6

✉anna.pustovaya@gmail.com

Abstract

Epicardial fat is one of the most discussed and unexplored risk factor for cardiovascular disease. Structure of epicardial adipose tissue, it's functions and pathophysiological processes are observed. It is considered epicardial fat to increase cardiovascular risk. Currently, there is no standardized methodology for measuring the thickness of the epicardial fat. As the most accessible method, the method of transthoracic echocardiography is considered and described.

Key words: epicardial fat, cardiovascular disease, cardiovascular risk, echocardiography.

For citation: Davydova A.V., Nikiforov V.S., Khalimov Yu.S. Thickness of epicardial adipose tissue as a predictor of cardiovascular risk. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 91–94. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.91-94

Введение

Ожирение является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В отличие от таких модифицируемых факторов риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия и курение, ожирение труднее поддается коррекции, и его распространенность продолжает расти, приобретая характер эпидемии [1]. Однако известно, что не всегда повышенная масса тела ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском и ухудшением прогноза [1, 2]. Традиционные показатели для определения наличия и степени ожирения, такие как окружность талии, индекс массы тела, имеют низкую пороговую специфичность и могут способствовать гипердиагностике. Этим объясняется возрастающий интерес к прямой оценке висцерального жира [3].

Физиология эпикардальной жировой ткани

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) представляет собой белый висцеральный жир, располагающийся между миокардом и висцеральным перикардом, который сосредоточен преимущественно в атриовентрикулярной и межжелудочковой борозде, вдоль коронарных артерий, вокруг предсердия, за правым желудочком и за верхушкой левого желудочка [4]. В отличие от эпикардального жира (ЭЖ) перикардальный жир расположен за пределами висцерального перикарда и на внешней поверхности париетального перикарда. Несмотря на близость этих двух жировых тканей, они

существенным образом отличаются по своей функции и строению. ЭЖ покрывает поверхности обоих желудочков сердца и составляет около 20% от их общей массы, в среднем 50 г [5]. Кровоснабжение ЭЖТ осуществляется из ветвей коронарных артерий, в то время как питание перикардальной жировой ткани осуществляется посредством некоронарных артерий [6]. Немаловажным моментом является отсутствие фасции, отделяющей миокард от ЭЖТ, вследствие чего ЭЖ и миокард имеют общую микроциркуляцию и тесно взаимодействуют между собой [7]. Небольшое количество ЭЖ может также расти внутри миокарда [6].

Функция ЭЖ

На сегодняшний день активно изучается ЭЖТ человека с точки зрения ее функциональной значимости. Предполагается, что она обладает такими функциями, как механическая, метаболическая, термогенная, эндокринная/паракринная [6, 8].

В нормальных физиологических условиях ЭЖТ производит противовоспалительные или антиатеросклеротические цитокины, такие как адипонектин и адреномедуллин. Адипонектин является противовоспалительным цитокином, который увеличивает чувствительность к инсулину, участвует в снижении циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК) и содержания внутриклеточных триглицеридов в печени и мышцах [5, 9]. Уровень адипонектина ниже у людей с ожирением и у пациентов с повышенным риском

сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Он был описан как цитокин, наделенный антидиабетическими, антиатерогенными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [10]. В отличие от адипонектина, адреномедулин вырабатывается в разных органах, включая почки, легкие и сердце [6]. Он выполняет значительную кардиопротективную функцию, включающую вазодилатацию, натрийурез, стимуляцию выработки оксида азота [11]. В норме существует баланс между выработкой про- и противовоспалительных активных агентов, который при ожирении нарушается. Известно, что периваскулярная концентрация цитокинов выше, чем в подкожной жировой ткани, и может локально ускорять атеросклеротический процесс путем усиления эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, локальной клеточной пролиферации гладких мышц, апоптоза и неоваскуляризации [12–14]. Показана связь между количеством ЭЖ и признаками нестабильности коронарных атеросклеротических бляшек [15].

Результаты значительного числа исследований показали, что ЭЖ может функционировать аналогично бурой жировой ткани, вырабатывая тепло для защиты миокарда и коронарных артерий при гипотермии [16]. Бурая жировая ткань содержит митохондрии с большим количеством разобщающего белка-1 (UCP1 – термогенин), который специфичен для митохондрий бурого жира [6]. Он необходим для выработки тепла при несократительном термогенезе и для адаптации животных и человека к низким температурам [5]. Выяснено, что содержание термогенина (UCP1) и связанных с ним генов выше в ЭЖ, чем в жировых отложениях других частях тела, таких как область живота, бедер и подкожной жировой клетчатки [16]. В связи с этим роль ЭЖТ в термогенезе сердечной мышцы представляет значительный интерес и активно изучается.

Традиционно принято считать, что СЖК являются основным метаболическим ресурсом для сердечной мышцы. Процесс β -окисления СЖК происходит в митохондриях кардиомиоцитов, которые обеспечивают около 70% внутриклеточных запасов аденозинтрифосфата (АТФ) [17]. Дополнительно АТФ кардиомиоциты получают за счет анаэробного окисления глюкозы. В норме эти процессы сбалансированы. ЭЖТ имеет более высокий уровень освобождения и поглощения СЖК по сравнению с подкожным и другими висцеральными жировыми отложениями [18]. Поскольку выработка энергии в сердечной мышце находится в прямой зависимости от окисления СЖК, увеличение метаболизма СЖК именно в ЭЖТ активно поддерживает процесс сохранения энергетического баланса в миокарде, особенно в условиях высокой потребности. СЖК в ЭЖ могут свободно проходить через интерстиций коронарных артерий и попадают в коронарный кровоток с последующим проникновением в миокард [6]. Хотя ЭЖ считается весомым источником энергии для миокарда, точная степень его вклада остается неизвестной.

Механическая функция ЭЖ заключается в особенности его расположения и его физических свойствах. ЭЖ находится в атриовентрикулярной или межжелудочковой бороздах и обычно сопровождает основные ветви коронарных артерий. Он достаточно эластичен и хорошо сжимается, что может механически защитить коронарную артерию от чрезмерного сдавления при работе сердечной мышцы и сокращении самой артерии [19].

В то же время значительное увеличение толщины ЭЖ ведет к возрастанию массы обоих желудочков, что может повышать нагрузку на сердце и способствовать гипертрофии левых камер сердца [20].

ЭЖТ и кардиоваскулярный риск

Негативные механизмы ЭЖТ, которые могут оказывать влияние на функцию и структуру сердца, продолжают активно изучаться. Представляют интерес исследования, де-

монстрирующие наличие висцерального ожирения и гипертрофированной ЭЖТ как значимого фактора в хроническом асептическом воспалении жировой ткани, которое проявляется в виде клеточной инфильтрации макрофагов и Т-лимфоцитов [21, 22].

Одними из основных клеток-катализаторов, вызывающих и поддерживающих асептическое воспаление в жировой ткани, являются макрофаги [22]. Было обнаружено, что пациенты с выраженной ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют больше классических активированных провоспалительных макрофагов типа M_1 и меньше противовоспалительных макрофагов типа M_2 в ЭЖ по сравнению с лицами без ИБС [21].

Но не только макрофаги активно принимают участие в воспалительном процессе. Т-лимфоциты и тучные клетки, которые были обнаружены в ЭЖ, также вносят весомый вклад в воспалительный процесс у пациентов с ИБС [6]. Данные инфильтративные лейкоциты реагируют на врожденные воспалительные сигналы через Toll-подобные рецепторы и продуцируют воспалительные цитокины (интерлейкин-1, -6, фактор некроза опухоли α и моноцит-хемоаттрактант-1) [23].

В условиях висцерального ожирения адипоциты активно продуцируют воспалительные адипокины и могут рассматриваться как неотъемлемые компоненты иммунной системы [24]. Наибольший интерес представляют такие воспалительные адипокины, как резистин и лептин. Они стимулируют и активно поддерживают процесс асептического воспаления в жировой ткани человека при коронарной болезни сердца [25].

Определенную роль в развитии асептического воспаления в жировой ткани, инсулинорезистентности и прогрессировании коронарной болезни сердца играют оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция [26]. У больных с ИБС для ЭЖ характерны более высокая экспрессия матричной РНК генов, участвующих в оксидативном стрессе, и более высокий уровень активных форм кислорода по сравнению с подкожно-жировой тканью [27]. Поскольку активные формы кислорода стимулируют хроническое воспаление, активация процесса оксидативного стресса может стимулировать воспалительные сигналы в ЭЖТ и способствовать развитию и прогрессированию ИБС.

Измерение ЭЖ

Толщина ЭЖТ может быть измерена путем трансторакальной эхокардиографии, сердечной компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). МРТ считается «золотым стандартом» для оценки толщины и массы ЭЖТ, анализа объема желудочков и массы миокарда [3, 26]. При этом в настоящее время все большее значение придается оценке толщины ЭЖТ с помощью трансторакальной эхокардиографии как более доступного метода, характеризующегося хорошей воспроизводимостью и отсутствием радиационного облучения.

Для измерения толщины ЭЖТ используется парастернальная позиция по длинной и короткой осям левого желудочка. За ЭЖ принято считать эхонегативное пространство между правым желудочком и париетальным перикардом. Межжелудочковая перегородка и корень аорты выбираются как основные анатомические ориентиры. Рекомендуется выполнять измерение толщины ЭЖТ на расстоянии 2 см от межжелудочковой перегородки не менее чем в 3 сердечных циклах с последующим вычислением среднего значения. Некоторые авторы анализируют более 3 сердечных циклов [28]. Для получения среднего значения толщины ЭЖТ необходимо сложить измерения, выполненные по длинной и короткой осям левого желудочка.

Изначально измерение толщины ЭЖТ выполнялось во время конечной систолы желудочков, так как измерения в конце диастолы вызывают небольшие затруднения из-за

выраженной деформации и давления на ЭЖТ. В то же время измерение толщины ЭЖТ в конце диастолы оправдано соответствием полученных результатов при эхокардиографическом исследовании с КТ или МРТ сердца. Также эхокардиографическая оценка ЭЖТ в конце диастолы, непосредственно перед R-волной на электрокардиографии, была бы удобной с точки зрения стандартизации [26, 28].

Поскольку измерения, выполненные в конце систолы, существенно выше по сравнению с измерениями, полученными в конце диастолы, при интерпретации толщины ЭЖТ необходимо обращать внимание на протокол исследования в публикациях.

В настоящее время не существует порогового значения для толщины ЭЖТ. В литературе встречается много противоречий в отношении толщины ЭЖТ и степени ее влияния на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Представляется интересным тот факт, что толщина ЭЖТ, измеренная во время конечной систолы, составляет минимум 1,1 и максимум – 22,6 мм при среднем значении 7 мм у мужчин и 6,5 мм – у женщин (у здоровых добровольцев) [29]. При измерении в конце диастолы среднее значение толщины ЭЖТ составило 6,4 мм (1,1–16,6 мм) у больных с ИБС [30] и $4,7 \pm 1,5$ мм – у бессимптомных пациентов [31].

Толщина ЭЖТ, измеренная в конце диастолы, более 5 мм рассматривается как независимый предиктор развития субклинического атеросклероза, метаболического синдрома, низкого коронарного резерва и гипертензии [26]. В то же время указанное значение толщины ЭЖТ не может рассматриваться в качестве порогового, так как это не было изучено в крупных многоцентровых исследованиях. При интерпретации полученных значений толщины ЭЖТ следует учитывать, что на толщину ЭЖТ могут влиять возраст, пол, раса и в какую фазу сердечного цикла было выполнено измерение.

Кроме того, следует помнить о ряде технических ограничений эхокардиографической оценки толщины ЭЖТ, в частности большей межисследовательской вариабельности, по сравнению с КТ и МРТ, а также трансторакальном акустическом окне, ограничивающем возможности визуализации ЭЖ. Несмотря на указанные трудности, на сегодняшний день основным методом для измерения ЭЖТ остается эхокардиография.

Заключение

ЭЖТ – особенное висцеральное жировое депо с уникальными анатомическими и функциональными возможностями. Это важный источник биомолекул, который также выполняет роль секреторного органа.

Толщина и объем ЭЖТ могут быть измерены с помощью эхокардиографии, КТ или МРТ. Имеются данные о том, что объем и толщина ЭЖТ связаны со степенью и тяжестью метаболического синдрома и ИБС, поэтому измерение толщины ЭЖТ можно использовать как прогностический маркер кардиометаболических заболеваний.

К сожалению, на сегодняшний день не существует результатов крупных популяционных исследований по влиянию ЭЖТ на развитие и прогрессирование ИБС. Предполагается, что данные исследования позволят найти новые терапевтические подходы для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература/References

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37 (29): 2315–81.
2. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1925–32.
3. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. *Рос. кардиол. журн.* 2016; 21 (4): 89–96. / Chumakova G.A., Veselovskaia N.G. Metody otsenki vistseralnogo ozhireniia v klinicheskoi praktike. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2016; 21 (4): 89–96. [In Russian]

4. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2 (10): 536–43.
5. Бубнова М.Г. Роль ожирения и висцерального жира сердца в запуске сердечно-сосудистого континуума. *Клинические эффекты орлистата. Рос. мед. журн.* 2014; 22 (2): 116–22. / Bubnova M.G. Rol' ozhireniia i vistseral'nogo zhira serdtsa v zapuske serdечно-sosudistogo kontinuum. *Klinicheskie efekty orlistata. Ros. med. zhurn.* 2014; 22 (2): 116–22. [in Russian]
6. Wu Y, Zhang A, Hamilton DJ, Deng T. Epicardial Fat in the Maintenance of Cardiovascular Health. *Methodist Deakey Cardiovasc J* 2017; 13 (1): 20–4.
7. Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17 (4): 625; author reply 626–627.
8. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Драпкина Ю.С. Эпикардальный жир: нападающий или запасной? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013; 9 (3): 287–91. / Drapkina OM, Korneeva ON, Drapkina YUS. Epikardial'nyy zhir: napadayushchiy ili zapasnoy? *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2013; 9 (3): 287–91. [in Russian]
9. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia* 2012; 55 (9): 2319–26.
10. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11 (2): 85–97.
11. Wong HK, Cheung TT, Cheung BM. Adrenomedullin and cardiovascular diseases. *JRSM Cardiovasc Dis* 2012; 1 (5): pii: cvd.2012.012003.
12. Hirata Y, Kurobe H, Akaike M et al. Enhanced inflammation in epicardial fat in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2011; 52 (3): 139–42.
13. Rajsheker S, Manka D, Blomkalns AL et al. Crosstalk between perivascular adipose tissue and blood vessels. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10 (2): 191–6.
14. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108 (20): 2460–6.
15. Ito T, Nasu K, Terashima M et al. The impact of epicardial fat volume on coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13 (5): 408–15.
16. Sacks HS, Fain JN et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (9): 3611–5.
17. Никифоров В.С., Никитин А.Э., Тыренко В.В., Свистов А.С. Ишемическая дисфункция миокарда. М.: АПКППРО, 2005. / Nikiforov V.S., Nikitin A.E., Tyrenko V.V., Svistov A.S. Ishemicheskaya disfunktsiia miokarda. М.: АПКППРО, 2005. [in Russian]
18. Pezeshkian M, Noori M, Najjarpour-Jabbari H et al. Fatty acid composition of epicardial and subcutaneous human adipose tissue. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7 (2): 125–31.
19. Prati F, Arbustini E, Labellarte A et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? *Eur Heart J* 2003; 24: 329–36.
20. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A et al. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2004; 94 (8): 1084–7.
21. Hirata Y, Tabata M, Kurobe H et al. Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (3): 248–55.
22. Weisberg SP, McCann D, Desai M et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112(12): 1796–1808.
23. Baker AR, Harte AL, Howell N et al. Epicardial adipose tissue as a source of nuclear factor-κB and c-Jun N-terminal kinase mediated inflammation in patients with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (1): 261–7.
24. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96 (9): 939–49.
25. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11 (6): 363–71.
26. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB et al. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101 (1): e18–e28.
27. Salgado-Somoza A, Teixeira-Fernandez E, Fernandez AL et al. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299 (1): H202–H209.
28. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M et al. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis* 2010; 210 (1): 150–4.
29. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of highrisk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16 (4): 887–92.
30. Jeong J, Jeong MH, Yun KH et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71 (4): 536–9.
31. Nelson MR, Mookadam F, Thota V et al. Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification? *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24 (3): 339–45.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Давыдова Анна Владимировна – врач-кардиолог Регионального сосудистого центра ГБУЗ «ККБ им. А.С. Лукашевского». E-mail: anna.pustovaya@gmail.com
Никифоров Виктор Сергеевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru
Халимов Юрий Шакатович – д-р мед. наук, проф., нач. каф. военно-полевой терапии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова». E-mail: yushkha@gmail.com

Важность гликемического контроля у пациентов с коморбидной патологией

О.Я.Васильцева^{✉1}, И.Н.Ворожцова^{1,2}

¹ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, Научно-исследовательский институт кардиологии. 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

✉vasiltseva@cardio-tomsk.ru

Сахарный диабет (СД) следует рассматривать как нозологию, протекающую в условиях широкой коморбидности, причем с одной стороны сам диабет способствует развитию коморбидной патологии, а с другой – коморбидная патология оказывает серьезное влияние на его течение, тактику лечения и клинические исходы. Диабет представлен и в Европейских рекомендациях по лечению и профилактике инсульта, и в Европейских рекомендациях по лечению и профилактике ишемической болезни сердца не только как фактор риска развития этих заболеваний, но и как патология, формирующая прогноз. Кроме того, появились данные, позволяющие рассматривать СД как фактор риска эмболических осложнений. Наряду с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, атеросклеротическим поражением сосудов, возрастом и гендерной принадлежностью диабет вошел в широко используемую шкалу CHA₂DS₂-VASc как патология, присутствие которой определяет вероятность эмболического инсульта и необходимость антикоагулянтной терапии. Согласно Европейским рекомендациям 2014 г. по лечению и профилактике тромбозов легочной артерии, наличие СД 2-го типа у пациента связано с риском развития легочной эмболии. Более того, у лиц с уже развившейся легочной эмболией присутствие диабета в 5 раз повышает шансы на летальный исход. Доказана четкая связь контроля гликемии со снижением риска микро- и макрососудистых осложнений диабета, в связи с чем основным направлением его лечения стала возможно более полная компенсация нарушений углеводного обмена. При этом предлагается определять индивидуальные цели терапии заболевания в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии. Для их достижения необходимы систематический контроль гликированного гемоглобина, вариабельности гликемии и своевременная коррекция лечения. Неотъемлемым компонентом полноценной метаболической компенсации диабета является самоконтроль уровня глюкозы, важность которого трудно переоценить. Использование методов самоконтроля помогает более тщательно следить за гликемией и дает врачу информацию об эффективности лечения, позволяет пациентам быть активными участниками лечебного процесса, формирует ответственность за его результаты, способствует более серьезному соблюдению рекомендаций. С целью самоконтроля гликемии предлагается применять глюкометры для индивидуального использования, характеристики которых регламентированы стандартом ISO 15197:2013.

Ключевые слова: сахарный диабет, гликемия, факторы риска, прогноз, самоконтроль.

Для цитирования: Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н. Важность гликемического контроля у пациентов с коморбидной патологией. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 96–100. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.96-100

Review

Glycemic control importance in patients with comorbid pathology

О.Я.Васильцева^{✉1}, И.Н.Ворожцова^{1,2}

¹Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Cardiology. 634012, Russian Federation, Tomsk, ul. Kievskaya, d. 111a;

²Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovskii trakt, d. 2

✉vasiltseva@cardio-tomsk.ru

Abstract

Diabetes mellitus should be regarded as a medical condition that exists in the context of comorbidity, where on the one hand diabetes itself facilitates comorbid pathology development, and on the other hand comorbid pathology influences its course, treatment tactics and clinical results. Diabetes is presented in European guidelines on stroke treatment and prevention and in European guidelines on ischemic heart disease treatment and prevention not only as risk factor for these conditions development but also as pathology that influences prognosis. Besides, data that allowed to consider DM as a risk factor for embolic complication were reported. Along with hypertension, congestive heart failure, atherosclerotic vascular disease, age and gender, diabetes was included in widely used scale CHA₂DS₂-VASc as pathology that defines embolic stroke probability and necessity for anticoagulant therapy. According to 2014 European guidelines on pulmonary artery thromboembolism treatment and prevention, type 2 diabetes mellitus is associated with risk of pulmonary embolism development. Moreover, in patients with already developed pulmonary embolism the presence of DM increases mortality by 5 times. A clear connection of glycemia control with risk of micro- and macrovascular complications development decrease is shown, wherefore better compensation of carbohydrate metabolism disturbances became the main treatment course. In concurrence with this it is suggested to establish individual treatment goals depending on patient's age, expected lifetime, severe complications development and severe hypoglycemia risk. For achieving these goals systematic control of glycosylated hemoglobin level and timely therapy management are necessary. Glucose level self-control is an essential component of diabetes full metabolic compensation achievement, the importance of which cannot be overemphasized. Self-control use allows to control glycemia more accurately, gives the physician information on treatment effectiveness, allows patients to be actively involved in the treatment process, forms their responsibility for its results, and encourages compliance with the recommendations. It is recommended to use individual glucometers with characteristics regulated by ISO 15197:2013 standard for the purpose of glycemia self-control.

Key words: diabetes mellitus, glycemia, risk factors, prognosis, self-control.

For citation: Vasil'tseva O.Ya., Vorozhczova I.N. Glycemic control importance in patients with comorbid pathology. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 96–100. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.96-100

Численность больных сахарным диабетом (СД), по эпидемиологическим статистическим данным, в мире увеличилась за последние 10 лет более чем в 2 раза, причем наблюдается его значительное «омоложение» [1, 2]. Динамику распространения СД сравнивают с эпидемией, которой медицине пока трудно противостоять. При этом на долю СД 2-го типа (СД 2) приходится от 85 до 90% всех выявляемых случаев заболевания [3, 4]. И это относится не только ко взрослому населению. По данным 5 исследовательских центров США, за период 2002–2012 гг. общие нескорректированные показатели заболеваемости СД 2 среди подростков увеличились на 7,1% в год (с 9,0 случая на 100 тыс. молодых людей в год в 2002–2003 гг. до 12,5 случая на 100 тыс. молодых людей в год в 2011–2012 гг., $p < 0,001$) [5]. Его неблагоприятное влияние на липидный обмен, прогрессирование атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инсульта и др.), а также на развитие терминальной почечной недостаточности, тяжелое течение различных инфекционных заболеваний широко известно [3, 6–8]. Однако существует и другая точка зрения, когда гипергликемия рассматривается в качестве маркера, а не фактора риска сердечно-сосудистой патологии [9]. В любом случае связь диабета и сердечно-сосудистых заболеваний сомнений не вызывает и обусловлена прежде всего системными сосудистыми осложнениями – нефропатией, ретинопатией, поражением сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. В связи с этим появилось мнение, что СД – патология, представляющая цепь клинических событий, начинающихся как нарушение углеводного обмена, а заканчивающихся как сердечно-сосудистое заболевание [10].

А.Khaled и соавт. (2010 г.), А.Kengne и соавт. (2011 г.) и рядом других авторов показано, что у лиц с диабетом ишемическая болезнь сердца встречается в 2–4 раза чаще, а риск развития инфаркта миокарда и инфаркта мозга выше в 6–10 и в 4–7 раз соответственно, чем у лиц без диабета [11, 12]. По данным исследования EuroHeart Survey, среди лиц с острым инфарктом миокарда у 60% выявлено нарушение углеводного обмена, а каждый 4-й пациент имел СД 2 [13]. При этом в большинстве стран мира сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти пациентов с СД [14–17].

По мнению многих исследователей, вне зависимости от типа, СД может рассматриваться как маркер тромботических процессов и тяжести прогноза [18, 19].

В связи со своим неблагоприятным влиянием на сосудистую стенку, атеросклеротический процесс и реологические свойства крови диабет рассматривается в Европейских рекомендациях по лечению и профилактике инсульта и как фактор риска его развития, и как заболевание, оказывающее существенное влияние на течение и прогноз [20, 21]. Наряду с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, атеросклеротическим поражением сосудов, возрастом и гендерной принадлежностью диабет вошел в используемую до настоящего времени шкалу CHA2DS2-VASc как фактор, определяющий вероятность эмболического инсульта и необходимость антикоагулянтной терапии [22].

В 2014 г. в действующих рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и ведению пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) СД впервые представлен в качестве важного фактора риска [23, 24]. В нашем исследовании по материалам Регистра ТЭЛА г. Томска (2003–2012 гг., 893 пациента) [25] наличие СД 2 было связано не только с риском развития легочной эмболии, но и оказывало серьезное влияние на прогноз. Так, выявлено, что наличие СД у пациентов с ТЭЛА в 5 раз повышает шансы на летальный исход: отношение шансов

(ОШ) 5,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,24–22,938; $p < 0,001$. При этом у женщин с СД вероятность летального исхода была выше, чем у мужчин. Есть основания полагать, что наличие СД 2 является одним из факторов, определяющих вероятность тромбоэмболии из правых камер сердца [26].

Рядом исследований показано более тяжелое течение различных инфекций у больных СД [27–30]. Это связано как с генерализованными нарушениями иммунологической реактивности, повышенной восприимчивостью к инфекциям определенных локализаций, так и с нарушением микроциркуляции, обуславливающим более медленный ответ на инфекцию, ухудшение заживления повреждений кожи и слизистых, нарушение их барьерной функции.

Таким образом, СД следует рассматривать как нозологию, протекающую в условиях широкой коморбидности, причем с одной стороны сам диабет способствует развитию коморбидной патологии, а с другой – коморбидная патология оказывает серьезное влияние на его течение, тактику лечения и клинические исходы.

Острые состояния, такие как инфаркт миокарда, воспалительные процессы, сердечная недостаточность, тромбозы и тромбоэмболии различных локализаций, развивающиеся на фоне СД, обычно сопровождаются превышением рекомендуемых цифр гликемии. Развитие декомпенсации СД в таких ситуациях требует индивидуального подхода в подборе гипогликемической терапии и тщательного контроля уровня глюкозы крови [31, 32], поскольку выявлено наличие прямой связи между смертностью и уровнем гликемии при инфаркте миокарда и инсульте [33–35]. Ведется поиск оптимальных диапазонов гликемии, поддержание которых в блоках интенсивной терапии обеспечит наилучшие метаболические условия для благоприятного прогноза у лиц с СД.

Доказана четкая связь контроля гликемии со снижением риска развития микро- и макрососудистых осложнений СД [36, 37]. Однако результаты ряда исследований показали, что само по себе введение инсулина не улучшает прогноз [38–40]. Так, в исследовании THIS [41] при сравнении строгого (целевой уровень гликемии $< 7,2$ ммоль/л с инфузией инсулина) и традиционного (целевой уровень $< 11,1$ ммоль/л с подкожным введением инсулина) контроля гликемии показано, что строгий контроль сопровождался несколько лучшими исходами инсульта, однако и случаи гипогликемии наблюдались исключительно в этой группе пациентов. В отношении инфаркта миокарда проведение интенсивной инсулинотерапии (целевая гликемия 4,4–6,1 ммоль/л) не показало клинических преимуществ перед стратегией традиционной инсулинотерапии (целевая гликемия 7,8–10,0 ммоль/л) и было связано с увеличением риска гипогликемии [42, 43].

Опасные жизнеугрожающие последствия гипогликемии на фоне интенсификации инсулинотерапии у пациентов с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями широко известны. Они представлены аритмогенными событиями и внезапной смертью, обусловленными удлинением интервала QT, желудочковой тахикардией, фибрилляцией желудочков [44]. В ряде исследований показано, что многие эпизоды ночной гипогликемии протекают скрыто и регистрируются только при проведении длительного мониторинга гликемии [45–47]. Кроме того, снижение чувствительности к гипогликемии у пациентов с длительным стажем диабета может быть связано с автономной нейропатией, являющейся серьезным фактором риска внезапной смерти.

Обобщение и систематизация полученных данных позволили прийти к выводу, что целью лечения СД следует считать возможно более полную компенсацию нарушений углеводного обмена, поскольку она сопровождается снижением частоты сосудистых осложнений. Однако при ин-

тенсивной терапии СД 2 существует угроза гипогликемических эпизодов и повышения частоты внезапной смерти от кардиальных осложнений. Безусловно, в клинической практике следует избегать как низкого, так и высокого уровня гликемии. Поэтому приоритетом при выборе лечения должны стать безопасность и эффективность без излишней интенсификации терапии [48]. Важным ориентиром в этой связи стали «Алгоритмы индивидуализированного выбора целей терапии СД» по гликированному гемоглобину (HbA_{1c}), представленные в Рекомендациях Всемирной организации здравоохранения, Международной диабетической федерации, Американской диабетической ассоциации, Американской ассоциации клинических эндокринологов и Российской ассоциации эндокринологов [1, 4, 49]. Согласно этим документам предлагается определять индивидуальные цели лечения в зависимости от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии.

Основными ориентирами в лечении пациентов с СД 2 являются:

1. Достижение адекватного метаболического контроля в отношении гликемии.
2. Предупреждение острых осложнений: гипогликемий и декомпенсации диабета.
3. Предупреждение поздних сосудистых осложнений.
4. Коррекция дислипидемии.

Чтобы добиться этих целей, пациенту необходимо систематическое врачебное наблюдение. Однако достижение устойчивого целевого уровня гликемии обеспечивается не только регулярными посещениями эндокринолога и определением HbA_{1c} . Значения HbA_{1c} предполагают контроль среднего уровня гликемии, но не учитывают размаха и частоты ее колебаний, т.е. вариабельности гликемии. Появились первые данные проспективных исследований, свидетельствующих о самостоятельном значении параметров вариабельности гликемии в прогнозировании диабетической ретинопатии, нефропатии и сердечно-сосудистых осложнений, в которых подчеркивается важность систематического динамического контроля уровня глюкозы крови. Убедительно показано, что длительное поддержание $HbA_{1c} < 7,0\%$ у пациентов с ишемической болезнью сердца и СД снижает частоту коронарных рестенозов и улучшает прогноз после чрескожного коронарного вмешательства, а гипергликемия, предшествующая инсульту, утяжеляет его течение и повышает процент летальных исходов. Причем контроль гипергликемии в течение относительно короткого времени, предшествующего инсульту, не снижает его риск и не улучшает прогноз [50, 51].

Неотъемлемым компонентом полноценной метаболической компенсации диабета является самоконтроль уровня глюкозы (СКГ), важность которого трудно переоценить. Его использование не только способствует более тщательному контролю гликемии, но и дает врачу необходимую объективную информацию об эффективности лечения. СКГ позволяет пациентам быть активными участниками лечебного процесса, формирует ответственность за его результаты, а также способствует более серьезному соблюдению рекомендаций и стимулирует к повышению уровня знаний о своем заболевании [52, 53].

Для самоконтроля уровня глюкозы крови предлагается применять глюкометры, предназначенные для индивидуального использования. Их характеристики регламентированы соответствующим стандартом ISO. Однако более 40% протестированных G.Freckmann и соавт. систем для СКГ не соответствовали критериям минимальной точности действующего стандарта [54].

Актуальной в настоящее время версией стандарта ISO 15197:2013 установлены еще более жесткие, по сравнению с предыдущей версией (ISO 15197:2003), критерии ми-

нимальной точности для глюкометров: 95% и более результатов измерений глюкометра должны находиться в пределах $\pm 0,83$ ммоль/л от результатов, соответствующих процедуре измерения производителя, при концентрациях глюкозы менее 5,55 ммоль/л и в пределах $\pm 15\%$ при концентрациях глюкозы 5,55 ммоль/л и более [55].

Более строгие требования к приборам СКГ связаны с чрезвычайной важностью получаемой с их помощью информации для подбора и изменения сахароснижающей терапии, режима питания и физической нагрузки. Неверные результаты измерения могут привести к неправильным рекомендациям и лечению.

Примером глюкометра, соответствующего требованиям действующего стандарта ISO15197:2013, может быть глюкометр для индивидуального применения Контур Плюс (Contour® Plus). Высокая точность прибора достигается за счет инновационной мультиимпульсной технологии, заключающейся в многократной оценке одного образца крови. В ходе сравнительного исследования, проведенного N.Dunpe и соавт. с привлечением 5 систем контроля гликемии, было выявлено преимущество глюкометра Контур Плюс в том, что касается точности измерения и процента ошибок (по номограмме ошибок Паркс) [56, 57]. К достоинствам глюкометра Контур Плюс относится и возможность дополнительной настройки ряда параметров по желанию пациента, таких как индивидуальные показатели низких и высоких значений глюкозы крови, включение напоминания о наступлении времени измерения сахара крови, что обеспечивает персонализированный подход и более комфортное использование прибора.

Кроме того, в глюкометре Контур Плюс отсутствует необходимость ручного кодирования прибора, используется фермент флавинадениндинуклеотид-глюкозодегидрогеназа, обладающий устойчивостью к действию неглюкозных сахаров и кислорода, проводится автоматическая коррекция результата с учетом уровня гематокрита, технология «Второй шанс» дает возможность повторного нанесения крови на ту же тест-полоску в случае, когда первой порции крови было недостаточно. Глюкометр обладает памятью на 480 результатов и двумя режимами измерений – основным и расширенным, позволяющим рассчитывать средние цифры гликемии за 7, 14, 30 дней, предусмотрены отметки в измерениях о выполнении исследования до или после еды.

До сих пор остается спорным вопрос о необходимости скорости снижения гликемии и целевых показателях уровня HbA_{1c} у пациентов с СД 2, особенно при развитии метаболической декомпенсации на фоне острых заболеваний. Однако не вызывает сомнений, что наиболее полная коррекция нарушений углеводного обмена у таких больных формирует наилучший прогноз жизни и минимизирует вероятность осложнений. Регулярный мониторинг гликемии с помощью оценки уровней HbA_{1c} , вариабельности гликемии, СКГ позволяет получить более полное представление об адекватности проводимой сахароснижающей терапии. При этом обнаруживаемый пациентом при СКГ выход за рамки рекомендуемого диапазона уровней глюкозы в отсутствие видимых причин является поводом для обращения к врачу и может помочь в диагностике триггеров дестабилизации, которыми помимо тяжелого течения самого диабета являются и присоединяющиеся заболевания, в том числе со стертой клинической картиной. Современный, точный и удобный в использовании глюкометр способен значительно улучшить восприятие пациентом с СД процесса самоконтроля гликемии и стимулировать к активному участию в процессе лечения, тщательному выполнению рекомендаций врача по терапии, составу диеты, коррекции образа жизни.

Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 8. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. М., 2017. / *Algorithmy specializirovannoy medicinskoj pomoshchi bol'nym saharным diabetesom*. Вып. 8. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoy, A.Yu.Majorova. M., 2017. [in Russian]
2. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Диагностика и выбор метода лечения сахарного диабета 2-го типа. *Клин. фармакология и терапия*. 2018; 2: 3–9. / *Shestakova M.V., Suhareva O.Yu. Diagnostika i vybor metoda lecheniya saharного diabetesa 2-go tipa*. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2018; 2: 3–9. [in Russian]
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. / *Dedov I.I., Melnichenko G.A. Endokrinologiya. Nacional'noe rukovodstvo*. Pod red. I.I.Dedova, G.A.Melnichenko. M.: GEOTAR-Media, 2013. [in Russian]
4. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 40–50. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.024
5. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012. *N Engl J Med* 2017; 376 (15): 1419–29. DOI: 10.1056/NEJMoa1610187
6. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. М., 2017. / *Diagnostika i korrekciya narushenij lipidного обмена s cel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza*. Rossijskie rekomendacii. VI peresmotr. M., 2017. [in Russian]
7. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2016. / *Arterial'naya gipertoniya u vzroslykh*. *Klinicheskie rekomendacii*. M., 2016. [in Russian]
8. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. М., 2016. / *Stabil'naya ishemicheskaya bolezn' serdca*. *Klinicheskie rekomendacii*. M., 2016. [in Russian]
9. Yudkin JS, Richter B, Gale EAM. Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal. *Diabetologia* 2010; 53 (10): 2079–85. DOI: 10.1007/s00125-010-1864-z
10. Кочергина И.И. Контроль гликемии у больных сахарным диабетом и кардиальной патологией. *Consilium Medicum*. 2017; 1 (19): 56–60. / *Kochergina I.I. Glycemic control in patients with diabetes mellitus and cardiac pathology*. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (1): 56–60. [in Russian]
11. Kengne AP, Patel A, Marre M et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J of Cardiovasc Prevent Rehab* 2011; 18: 393–8. DOI: 10.1177/1741826710394270.
12. Khaled AA, Sekaran M, Ikram SI. Type 2 diabetes and vascular complications: A pathophysiological view. *Biomed Res* 2010; 21 (2): 147–50.
13. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *The Euro Heart Survey on diabetes and the heart*. *Eur Heart J* 2004; 25 (21): 1880–90.
14. Duckworth WC, McCarren M, Abraira C. Glucose Control and Cardiovascular Complications: The VA Diabetes Trial. *Diabetes Care* 2001; 24 (5): 942–5.
15. Bouche JL, Hurrell DJ. Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabet spectrum* 2008; 21 (3): 54–5.
16. Левит Ш., Филиппов Ю.И., Горелышев А.С. Сахарный диабет 2-го типа: время изменить концепцию. *Сахарный диабет*. 2013; 1: 91–102. / *Levit SH., Filippov Yu.I., Gorelyshev A.S. Saharnyj diabetes 2-go tipa: vremya izmenit' koncepciyu*. *Saharnyj diabetes*. 2013; 1: 91–102. [in Russian]
17. Асфандиярова Н.С. Смертность при сахарном диабете 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2015; 18 (4): 12–21. / *Asfandiyarova N.S. Smertnost' pri saharном diabetese 2-go tipa*. *Saharnyj diabetes*. 2015; 18 (4): 12–21. [in Russian]
18. Bai J, Ding X, Du X et al. Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research* 2015; 135 (1): 90–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.11.003
19. Dentali F, Ageno W, Pomeroy F. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost* 2016; 115 (2): 399–405. DOI: 10.1160/TH15-02-0172
20. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J et al. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the AHA/ASA. *Stroke* 2015; 46 (10): 3020–35. DOI: 10.1161/STR.0000000000000074
21. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the AHA/ASA. *Stroke* 2014; 45 (12): 3754–832. DOI: 10.1161/STR.0000000000000046
22. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC. Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Heart J* 2016; 37: 2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
23. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the ESC Endorsed by the ERS*. *Eur Heart J* 2014; 35 (43): 3033–73. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu393
24. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 4 (2): 1–52. / *Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboehmbolicheskikh oslozhnenij* (VTEHO). *Flebologiya*. 2015; 4 (2): 1–52. [in Russian]
25. Васильцева О.Я., Крестинин А.В., Щипунов Е.Ф. и др. Регистр пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: свидетельство о регистрации электронного ресурса №17631; заявл. 28.11.2009; опубл. 01.12.2011. *Навигатор в мире науки и образования*. 2011; 11 (30): 28. / *Vasil'tseva O.Ya., Krestinin A.V., Shchipunov E.F. i dr. Registr pacientov s zabolevaniyami serdечно-sosudistoy sistemy: svidete'l'stvo o registracii ehlektronного resursa №17631; zayavl. 28.11.2009; opubl. 01.12.2011. Navigator v mire nauki i obrazovaniya*. 2011; 11 (30): 28. [in Russian]
26. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Карпов Р.С. Госпитальная тромбоэмболия правых камер сердца. *Кардиология*. 2013; 6: 46–50. / *Vasil'tseva O.Ya., Vorozhцова I.N., Karpov R.S. Gospital'naya tromboehmboliya pravyx kamer serdca*. *Kardiologiya*. 2013; 6: 46–50. [in Russian]
27. Buerger C, Plock N, Dehghanyar P et al. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2455–63.
28. Chin-Hong PV. Infections in patients with diabetes mellitus: importance of early recognition, treatment and prevention. *Adv Stud Med* 2006; 6 (2): 71–81.
29. Асфандиярова Н.С. Смертность при сахарном диабете 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2015; 18 (4): 12–21. / *Asfandiyarova N.S. Smertnost' pri saharном diabetese 2-go tipa*. *Saharnyj diabetes*. 2015; 18 (4): 12–21. [in Russian]
30. Кукушкин Г.В., Старостина Е.Г. Инфекция у больных сахарным диабетом. *PMЖ*. 2016; 20: 1327–33. / *Kukushkin G.V., Starostina E.G. Infekcii u bol'nyh saharным diabetesom*. *PMZh*. 2016; 20: 1327–33. [in Russian]
31. Johnston KC, Hall CE, Kissela et al. Glucose regulation in acute stroke patients (GRASP) trial a randomized pilot trial. *Stroke* 2009; 40: 12: 3804–09. DOI: 10.1161/STROKEA.109.561498
32. Федотова А.И., Катков В.А., Максимов И.В., Марков В.А. Опыт применения протокола инфузионной инсулинотерапии в остром периоде инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом. *СМЖ*. 2011; 26 (4) 2: 132–5. / *Fedotova A.I., Katkov V.A., Maksimov I.V., Markov V.A. Opyt primeneniya protokola infuzionnoy insulinoterapii v ostrom periode infarkta miokarda u pacientov s saharным diabetesom*. *SMZH*. 2011; 26 (4) 2: 132–5. [in Russian]
33. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Рос. кардиол. журн*. 2018; 6: 7–122. *Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2017. Rossijskie nacional'nye rekomendacii*. *Ros. kardiол. zhurn*. 2018; 6: 7–122. DOI: org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. / [in Russian]
34. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355 (4): 773–8.
35. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 10: 2426–32.
36. Дедов И.И., Шестакова М.В. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. *Сахарный диабет*. 2010; 3: 17–22. / *Dedov I.I., Shestakova M.V. Ehpidemiologiya saharного diabetesa i mikrososudistyh oslozhnenij*. *Saharnyj diabetes*. 2010; 3: 17–22. [in Russian]
37. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359 (15): 1577–89. DOI: 10.1056/NEJMoa0806
38. Стронгин Л.Г., Григорян И.Г., Густов А.В., Беляева Н.Г. Инсулинотерапия сахарного диабета 2-го типа в остром периоде инсульта: значение метода введения инсулина. *Проблемы эндокрин.* 2014; 60 (5): 4–8. DOI: 10.14341/probl20146054-8 / *Strongin L.G., Grigoryan I.G., Gustov A.V., Belyaeva N.G. Insulinoterapiya saharного diabetesa 2-go tipa v ostrom periode insul'ta: znachenie metoda vvedeniya insulina*. *Problemy ehndokrin.* 2014; 60 (5): 4–8. DOI: 10.14341/probl20146054-8 [in Russian]
39. The CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction the CREATE-ECLA Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 293 (4): 437–46.
40. NICE-SUGAR study investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360 (13): 1283–97.
41. Bruno A, Kent TA, Coull BM et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial. *Stroke* 2008; 39 (2): 384–9. DOI: 10.1161/strokeaha.107.493544
42. The CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction the CREATE-ECLA Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 293 (4): 437–46.

43. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 933–44.
44. Лаптев Д.Н., Шмушкович И.А. Аритмогенный эффект гипогликемии. Сахарный диабет. 2012; 1: 25–30. / Laptev D.N., Shmushkovich I.A. Aritmogennyj ehffekt gipoglikemii. *Saharnyj diabet*. 2012; 1: 25–30. [in Russian]
45. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2545–59.
46. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2560–72.
47. Duckworth W, Abirra C, Moritz T et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360 (2): 129–39.
48. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.). Сахарный диабет. 2015; 1: 5–23. / Dedov I.I., Shestakova M.V., Ametov A.S. i dr. Inicijacija i intenzifikacija saharosnizhayushchej terapii u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa: obnovenie konsensusa sojeta ehkspertov Rossijskoj asociacii ehndokrinologov (2015 g.). *Saharnyj diabet*. 2015; 1: 5–23. [in Russian]
49. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. AACE and ACE Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2015. *Endocr Pract* 2015; 21 (12): 1403–14. DOI: 10.4158/EP151063.CS
50. Tian F, Chen Y, Liu H et al. Assessment of characteristics of neointimal hyperplasia after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus: an optical coherence tomography analysis. *Cardiology* 2014; 128 (1): 34–40.
51. Богданов А.Н., Добрынина И.Ю., Добрынин Ю.В. Ишемический инсульт при сахарном диабете 2-го типа. Наука XXI века: вопросы, гипотезы, ответы. 2014; 4 : 43–52. / Bogdanov A.N., Dobryrina I.Yu., Dobrynin Yu.V. Ishemicheskij insult' pri saharom diabete 2-go tipa. *Nauka XXI veka: voprosy, gipotezy, otvety*. 2014; 4 : 43–52. [in Russian]
52. Рунова Г.Е. Самоконтроль гликемии при сахарном диабете: медицинские и психологические аспекты. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 98–102. / Runova G.E. Self-control glycemia in diabetes: medical and psychological aspects. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 98–102. [in Russian]
53. Clar C, Barnard K, Cummins E et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010; 14 (12). DOI: 10.3310/hta14120
54. Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N et al. System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12 (3): 221–31.
55. International Standard EN ISO 15197: 2013. In Vitro diagnostic test systems: Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Second Edition 2013-05-15. International Organization for Standardization, 2013; p. 46.
56. Dunne N, Viggiani MT, Pardo S et al. Accuracy Evaluation of CONTOUR® PLUS Compared With Four Blood Glucose Monitoring Systems. *Diabetes Ther* 2015; 6 (3): 377–88.
57. Аметов А.С., Черникова Н.А. Гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (4): 24–7. / Ametov A.S., Chernikova N.A. Glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (4): 24–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Васильцева Оксана Ярославна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния ишемической болезни сердца и атеросклероза НИИ кардиологии ФГБНУ ТНИМЦ РАН. E-mail: vasil'tseva@cardio-tomsk.ru

Ворожцова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния ультразвуковой и функциональной диагностики НИИ кардиологии ФГБНУ ТНИМЦ РАН; зав. каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО СибГМУ

