

CONSILIUM MEDICUM

Том 21, №1, 2019

VOL. 21, No 1, 2019

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Новый пересмотр Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г.: важнейшие аспекты применения в реальной клинической практике

Возможности контроля артериального давления на догоспитальном этапе

Возрастные аспекты острого инфаркта миокарда

Стратификация риска фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором

Терапия хронической сердечной недостаточности

Сочетанная терапия ингибиторами протонной помпы и клопидогрелом: фокус на сердечно-сосудистый риск

Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания

Фармакологическая кардиоверсия пароксизмальной фибрилляции предсердий

Изучение биоэквивалентности препаратов эзетимиба

Ведение пациента с одышкой на амбулаторном приеме

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор,

Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Главный редактор номера:

Чазова Ирина Евгеньевна,

академик РАН, д. м. н., профессор,

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии,
Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ CONSILIUM MEDICUM 2019, ТОМ 21, №1

Аронов Давид Меерович,

д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский
центр профилактической медицины, Москва, Россия

Бойцов Сергей Анатольевич,

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Мартынов Анатолий Иванович,

академик РАН, д. м. н., профессор, Московский государственный медико-
стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Остроумова Ольга Дмитриевна,

д. м. н., профессор, Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич,

д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии, Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969 от 18 декабря 2015 г.

Периодичность: 12 раз в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

Адрес издателя: 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 3, 40

Типография: 107023, Москва, ул. Электrozаводская, 21

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Каталог «Пресса России» 11776.

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

orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением
редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2019 г.

Объединённая редакция

Адрес: 127055,

Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmpm.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

Литературный редактор-корректор:

М.Э. Витвицкая

Дизайн и верстка:

С.Л. Сиротин

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Россия,

Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

Директор по рекламе:

Н.М. Сухова

Менеджеры по рекламе:

Е.Д. Кандина, Т.А. Романовская,

А.С. Спирина, С.Ю. Шульгина

Подписка:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)



объединённая
редакция



Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Irina E. Chazova,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD, CONSILIUM MEDICUM 2019, VOLUME 21, No 1

David M. Aronov,

M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Sergey A. Boytsov,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

Anatoliy I. Martynov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Olga D. Ostroumova,

M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Sergey N. Tereshchenko,

M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

Publisher: Konsilium Medicum

Publisher address: 3, 40, Noviy Zikovskii tr., Moscow, 125167

Printing House: 21, Elektrozavodskaya st., Moscow, 107023

Circulation: 55 000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the web-site.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2019.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address:

31c4, Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Site: orscience.ru

E-mail: or@hmp.ru

Medical director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science Editors:

Darya V. Volkova,

Margarita B. Kapelovich,

Denis A. Kataev,

Elena V. Naumova

Literary editor-proofreader:

Marina E. Vitvitskaya

Design and layout:

Sergey L. Sirotnin

MMA "MediaMedica"

Address:

19, Zhukov tr., Moscow, Russia

Postal address: P.O.B. 37, Moscow, 127055

Phone: +7 (495) 926-29-83

On-line version: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Management and development adviser:

Tatiana L. Scorobogat

Key account manager:

Nelly A. Zueva

Advertising services director:

Natalia M. Surova

Advertising services managers:

Evgenia D. Candina, Tatyana A. Romanovskaya,

Anna S. Spirina, Svetlana J. Shulgina

Subscription:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (add. 125)

АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычёв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Сеницын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY and GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhtherman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabiroy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kiriienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОБЗОР

Новый пересмотр Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г.: важнейшие аспекты применения в реальной клинической практике

О.Д.Остроумова, А.И.Кочетков

9

ОБЗОР

Возможности контроля артериального давления на догоспитальном этапе

В.Н.Ларина, Е.В.Федорова, В.П.Сидорова, О.В.Кладовикова

19

ОБЗОР

Сартаны в лечении артериальной гипертензии: преимущества кандесартана

М.В.Леонова

25

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Возрастные аспекты острого инфаркта миокарда

Е.В.Хоролец, С.В.Шлык, О.И.Бычкова

31

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Стратификация риска фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором: возможности применения неинвазивных электрофизиологических показателей

Н.В.Мельник, Д.А.Царегородцев, И.Л.Ильич, И.А.Хамнагадаев, В.А.Сулимов

36

ОБЗОР

Хроническая сердечная недостаточность в практике терапевта: трудно ли ее распознать?

А.А.Кириченко, Е.Ю.Эбзеева

46

ОБЗОР

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью: роль эплеренона

В.В.Кашталап, Д.Ю.Седых, О.Л.Барбараш

51

ОБЗОР

Сочетанная терапия ингибиторами протонной помпы и клопидогрелом: фокус на сердечно-сосудистый риск

А.И.Кочетков, О.Д.Остроумова, Е.В.Кравченко, О.В.Бондарец, Т.Ф.Гусева

56

ОБЗОР

Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможность коррекции

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

67

ОБЗОР

Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Актуальный подход к модификации образа жизни и лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Е.А.Волкова, О.Ф.Малыгина

74

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Сравнение эффективности инъекционных форм антиаритмических препаратов пропафенона и амиодарона при проведении фармакологической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий

А.В.Тарасов, С.А.Косых, Е.В.Бушуева, К.В.Давтян, О.Н.Миллер

81

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Изучение биоэквивалентности препаратов эзетимиба у здоровых добровольцев после однократного приема натошак

В.В.Толкачева, И.П.Малая, Н.Х.Багманова, Ж.Д.Кобалава

87

ОБЗОР

Каптоприл в лечении пациентов кардиологического профиля: остается ли место и роль для «первого из могикан»?

Ф.Ю.Валикулова, Л.Ю.Королева, О.В.Мельниченко, Е.М.Дурындина, Ф.Н.Мурадова, М.М.Алексеева

92

ОБЗОР

Ведение пациента с одышкой на амбулаторном приеме

А.Л.Верткин, А.В.Тополянский, Г.Ю.Кнорринг, М.М.Шамуилова

98

Contents

REVIEW

The new 2018 European guidelines for the management of arterial hypertension: the most important aspects of use in real-life clinical practice

Olga D. Ostroumova, Aleksei I. Kochetkov

9

REVIEW

The possibility of the blood pressure control at the outpatient stage

Vera N. Larina, Ekaterina V. Fedorova, Vera P. Sidorova, Olga V. Kladovikova

19

REVIEW

Sartans in hypertension treatment: advantages of candesartan use

Marina V. Leonova

25

ORIGINAL ARTICLE

Age aspects of acute myocardial infarction

Ekaterina V. Khorolets, Sergey V. Shlyk, Olga I. Bychkova

31

ORIGINAL ARTICLE

Fatal cardio-vascular events risk stratification in ischemic heart disease patients with implantable cardioverter-defibrillators: role of noninvasive electrophysiological predictors

Natalia V. Melnik, Dmitrii A. Tsaregorodtsev, Ilya L. Ilych, Igor A. Khamnagadaev, Vitalii A. Sulimov

36

REVIEW

Chronic heart failure in the practice of the therapist: is it difficult to recognize it?

Andrey A. Kirichenko, Elisaveta Yu. Ebseeva

46

REVIEW

Antagonists of mineralocorticoid receptors in the treatment of patients with post-infarcted heart failure: the role of eplerenon

Vasily V. Kashtalap, Darya Yu. Sedykh, Olga L. Barbarash

51

REVIEW

Combined therapy with proton pump inhibitors and clopidogrel – focus on cardiovascular risk

Aleksei I. Kochetkov, Olga D. Ostroumova, Evgenii V. Kravchenko, Olga V. Bondarets, Tatiana F. Guseva

56

REVIEW

Potassium and magnesium deficiency, its role in cardiovascular disease development and possibilities of correction

Galina A. Baryshnikova, Svetlana A. Chorbinskaya, Irina I. Stepanova, Olga E. Blokhina

67

REVIEW

Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. An updated approach to lifestyle modification and treatment of patients with diabetes mellitus type 2

Elena A. Volkova, Olga F. Malygina

74

ORIGINAL ARTICLE

Comparison of antiarrhythmic medications propafenone and amiodarone injection forms effectiveness in medicamentous cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation

Aleksei V. Tarasov, Sergei A. Kosykh, Elena V. Bushueva, Karapet V. Davtyan, Olga N. Miller

81

ORIGINAL ARTICLE

The study of bioequivalence of two ezetimib drugs after single oral administration in healthy volunteers

Veronika V. Tolkacheva, Irina P. Malaya, Nazilia Kh. Bagmanova, Zhanna D. Kobalava

87

REVIEW

Captopril in cardiological patients treatment: is there still place for the “first of the Mohicans”?

Farogat Yu. Valikulova, Liubov Yu. Koroleva, Olesia V. Melnichenko, Elena M. Duryndina,

Fazliniso N. Muradova, Mariia M. Alekseeva

92

REVIEW

Management of a patient with dyspnea on an outpatient admission

Arkadii L. Vertkin, Aleksei V. Topolyansky, German Yu. Knorring, Marina M. Shamuilova

98

Новый пересмотр Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г.: важнейшие аспекты применения в реальной клинической практике

О.Д.Остроумова[✉], А.И.Кочетков

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

Цель. Представить основополагающие положения обновленных Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г. и обсудить особенности их применения в клинической практике, в том числе с учетом точки зрения российских экспертов.

Материалы и методы. Рассмотрены Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г. и Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по данному документу.

Результаты и заключение. Описаны ключевые положения Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г., основополагающие и важные с точки зрения реальной клинической практики изменения в сравнении с предыдущим пересмотром. Большое внимание уделено вопросам выявления факторов риска и поражений органов, обусловленных гипертензией. Особый фокус сделан на доминирующий принцип медикаментозного контроля артериального давления (АД) – «стратегию одной таблетки», представлена пошаговая схема назначения комбинированной антигипертензивной терапии, препаратами 1-й линии которой являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). На первом этапе комбинация выбора – сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина II с дигидропиридиновым антагонистом кальция или диуретиком. Подчеркивается, что впервые в рекомендациях сделан акцент на применение трехкомпонентной антигипертензивной терапии также в форме одной таблетки и указаны конкретные ее компоненты (блокатор РААС, антагонист кальция и диуретик). Отмечена небольшая часть пациентов, у которых все-таки возможно применение антигипертензивных препаратов в виде монотерапии. Описана тактика ведения больных пожилого и очень пожилого возраста и лиц с синдромом старческой астении. Обсуждаются целевые уровни АД в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь почек, инсульт и/или транзиторная ишемическая атака, и в зависимости от возраста пациента. Все позиции Европейских рекомендаций по артериальной гипертензии рассматриваются с точки зрения отечественных экспертов, которая представлена в Меморандуме Российского кардиологического общества. Во второй части статьи приведены возможности стратегии одной таблетки в комбинированной антигипертензивной терапии, основанной на валсартане, а также рассмотрена важность приверженности пациентов медикаментозному контролю АД и способы ее повышения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, Европейские рекомендации, факторы риска, поражение органов, обусловленное гипертензией, стратегия одной таблетки, валсартан.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Новый пересмотр Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г.: важнейшие аспекты применения в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 9–16. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190183

Review

The new 2018 European guidelines for the management of arterial hypertension: the most important aspects of use in real-life clinical practice

Olga D. Ostroumova[✉], Aleksei I. Kochetkov

N.I.Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation – Russian Clinical and Research Center of Gerontology. 16, 1-ia Leonova st., Moscow, 129226, Russian Federation

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

Aim. To present the fundamental standpoints of renewed 2018 European guidelines for the management of arterial hypertension and to discuss aspects of its use in real-life clinical practice with due consideration of Russian experts opinions.

Materials and methods. 2018 European guidelines for the management of arterial hypertension and Russian Society of Cardiology Memorandum on these guidelines are discussed.

Results and conclusion. Fundamental standpoints of 2018 European guidelines for the management of arterial hypertension as well as essential and important in context of real-life clinical practice changes in comparison with the previous revision are presented. Much attention is given to risk factors and associated with hypertension organ damage detection. Special focus is made on the main principle of blood pressure pharmacological control – “one pill strategy”. A step to step regimen for prescription of combined antihypertensive therapy where renin angiotensin aldosterone system (RAAS) inhibitors are first line medications is presented. At the first stage the choice combination includes angiotensin-converting-enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker and dihydropyridine calcium channel blocker or diuretic. It is outlined that for the first time in the guidelines the use of 3-component antihypertensive therapy in the form of “one pill” is emphasized and its actual components are specified (RAAS inhibitor, calcium channel blocker and diuretic). Also a small subset of patients in whom it is possible to use antihypertensive medications in monotherapy is described. The management of elderly and very elderly patients and patients with senile asthenia syndrome is described. Target blood pressure levels depending on comorbid disorders existence such as diabetes mellitus, chronic kidney disease, ischemic kidney disease, stroke and/or transient ischemic attack as well as patient age are discussed. All standpoints of European guidelines for the management of arterial hypertension are discussed from the point of view of Russian experts that is presented in Russian Society of Cardiology Memorandum. The second part of the article presents possibilities of one pill strategy use in combined antihypertensive therapy based of valsartan and discusses the importance of patients' compliance to blood pressure pharmacological control and ways of improving this compliance.

Key words: arterial hypertension, European guidelines, risk factors, organs involvement, associated with hypertension, one pill strategy, valsartan.

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. The new 2018 European guidelines for the management of arterial hypertension: the most important aspects of use in real-life clinical practice. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 9–16. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190183

Введение

В 2018 г. были приняты новые Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) [1], которые в сравнении с предыдущей версией имеют ряд отличий и нововведений как с точки зрения диагностики, классификации, стратификации риска, так и с позиций подхода к медикаментозному контролю артериального давления (АД). Доминирующей тактикой в новых рекомендациях является назначение комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) в виде фиксированных комбинаций (ФК) подавляющему большинству пациентов уже на старте лечения (стратегия одной таблетки).

В настоящей статье нам хотелось бы представить основные изменения в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ и рассмотреть их трактовку российскими экспертами, поскольку в силу повышенного внимания к данному документу в нашей стране был опубликован меморандум Российского кардиологического общества, отражающий мнение ведущих российских экспертов по поводу ряда ключевых положений и позиций Европейских рекомендаций по АГ [2].

Новыми ключевыми положениями пересмотренных Европейских рекомендаций по АГ [1] стали:

- более широкое применение измерения АД как амбулаторно в виде суточного мониторирования АД (СМАД), так и в особенности на дому в виде самоконтроля АД, поскольку это позволяет повысить точность диагностики как АГ в целом, так и АГ «белого халата» и маскированной АГ, а также оценить уровень контроля АД на фоне АГТ;
- менее консервативные принципы снижения АД у пациентов старших возрастных групп, заключающиеся в уменьшении целевых значений АД для пожилых пациентов с акцентированием внимания на биологическом возрасте, а не хронологическом (т.е. учет прежде всего клинических показателей – «хрупкости», потребности в помощи от других лиц и переносимости АГТ);
- применение ФК антигипертензивных препаратов – АГП (стратегия одной таблетки) у большинства пациентов уже на старте лечения с упрощенным алгоритмом выбора конкретных комбинаций классов АГП – в качестве предпочтительной комбинации рекомендовано сочетание блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с антагонистом кальция (АК) и/или с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком с указанием на возможность применения β-адреноблокаторов в определенных клинических ситуациях.

Еще одним важнейшим положением новых рекомендаций по АГ стали появление целевых диапазонов и нижних границ АД на фоне применения АГТ исходя из возраста пациента и коморбидной патологии, а также существенный акцент на соблюдение приверженности больного назначенному лечению.

Факторы риска в обновленных Европейских рекомендациях по АГ

Помимо ключевых положений в пересмотренных Европейских рекомендациях по АГ присутствуют и иные важные, на наш взгляд, изменения. Так, в перечень факторов риска (ФР) у пациентов с АГ была добавлена гиперурикемия, однако не были указаны пороговые/целевые значения уровня мочевой кислоты. Это, вероятно, связано с тем, что на сегодняшний день не установлен уровень мочевой кислоты в крови, при котором риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) становится минимальным. Вместе с тем, исходя из имеющихся исследований, российские эксперты [2] указывают на существенное увеличение риска ССО при концентрации мочевой кислоты более 6,8 мг/дл (0,4045 ммоль/л) и подчеркивают необходимость включения оценки уровня мочевой кислоты в крови в

скрининговое обследование больных АГ. Что касается необходимости коррекции бессимптомной гиперурикемии, то в настоящее время данный аспект остается предметом дискуссий в силу отсутствия должной доказательной базы.

В отличие от предыдущей редакции рекомендаций в версии 2018 г. в ФР включен сахарный диабет (СД) и исключены прочие нарушения углеводного обмена, в частности нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе. Это вызывает неоднозначную реакцию, поскольку доказано, что упомянутые типы дисметаболизма углеводов, нередко объединяемые термином «предиабет», повышают риск ССО [2], а собственно СД и 1, и 2-го типа, исходя из самих рекомендаций, переносит пациент сразу в категорию высокого или очень высокого риска.

В ФР также вошло значение частоты сердечных сокращений более 80 уд/мин, и оно служит именно ФР, но не целевым показателем, к которому необходимо стремиться на фоне АГТ. Учет частоты сердечных сокращений, вероятно, связан с тем, что данный параметр напрямую ассоциируется с сердечно-сосудистой заболеваемостью, частотой фатальных ССО, а также отражает гиперактивацию симпатической нервной системы, которая помимо непосредственного повышения АД, как известно, сопровождается различными негативными системными эффектами (ремоделирование сосудистого русла и миокарда, рост внутриклубочкового давления нефрона, потенцирование воспаления, инсулинорезистентности и атеросклероза) [3, 4].

К новым факторам также отнесены семейный анамнез раннего дебюта АГ, ранняя менопауза, сидячий образ жизни, психосоциальные и социально-экономические факторы. Однако в рекомендациях отсутствуют критерии для выявления данных ФР, в связи с чем при диагностике их у пациента врач может столкнуться с закономерными трудностями. В Меморандуме Российского кардиологического общества предпринята попытка объективизировать данные факторы. Так, преждевременной называется менопауза до 40 лет, ранней – до 45 лет. Ранним дебютом АГ у одного или обоих родителей больного эксперты рекомендуют считать возникновение АГ в возрасте до 45 лет.

«Поражение органов, обусловленное гипертензией» взамен «поражения органов-мишеней»

В обновленных Европейских рекомендациях по АГ взамен термина «поражение органов-мишеней» (ПОМ) введено определение «поражение органов, обусловленное гипертензией» (ПООГ), которое подчеркивает значимость повышенного АД в ПОМ и, как следствие, в увеличении сердечно-сосудистого риска. В отличие от редакции 2013 г. [5] в новом пересмотре рекомендаций из раздела ПООГ было исключено утолщение комплекса интима-медия сонных артерий, что, вероятно, обусловлено его низкой прогностической значимостью, слабой воспроизводимостью и недостаточно чувствительной способностью изменяться в ответ на АГТ. Также в ПООГ включен весь спектр нарушения работы почек, т.е. в отличие от предыдущего пересмотра рекомендаций хроническая болезнь почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² и/или протеинурия более 300 мг/сут перенесена из раздела ассоциированных клинических состояний в ПООГ. Сходным образом ретинопатия с геморрагиями или экссудатами на глазном дне и отеком сосочка зрительного нерва перемещена в ПООГ [1].

В новых рекомендациях [1] внесены изменения в алгоритм эхокардиографического определения наличия гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ). Ее выявление базируется на расчете индекса массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ). Однако в отличие от предыдущей версии рекомендаций, где приоритетным методом вычисления иММЛЖ являлась формула Американского эхокардиогра-

фического общества, в которой индексирование выполняется по площади поверхности тела, в пересмотре 2018 г. данный алгоритм указан в качестве предпочтительного у лиц с нормальной массой тела. Для пациентов же с ожирением предполагается использование индексирования по величине роста, возведенной в степень 2,7. Данный принцип отчасти противоречит Европейским рекомендациям по АГ 2013 г., в которых указано, что такое индексирование по росту может приводить к гипердиагностике гипертрофии миокарда ЛЖ у невысоких больных и ее недооценке – у высоких. В связи с этим российские эксперты помимо иММЛЖ рекомендуют принимать во внимание и абсолютное значение толщины стенок ЛЖ [2].

Следует отметить, что для диагностики поражения артериального русла не потеряли своей актуальности скорость распространения пульсовой волны – СРПВ (свыше 10 м/с) и, преимущественно для пожилых лиц, пульсовое АД (60 мм рт. ст. и более). В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2018 г. [1] оба данных параметра присутствуют в качестве эталонных маркеров повышенной жесткости сосудов на фоне АГ.

Повышение жесткости артерий на сегодняшний день признано существенным ФР ССО. В частности, увеличение ригидности стенок сонных артерий является независимым предиктором инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и сосудистой деменции [6], жесткость аорты ассоциируется с повышенным риском фатального инсульта [7], а также сердечно-сосудистой и общей смертностью [8, 9].

Увеличение жесткости сосудов при АГ опосредуется атеро- и артериосклерозом, что, в свою очередь, способствует аугментации повреждающего действия систолического АД (САД), снижению коронарной перфузии на фоне уменьшения диастолического АД (ДАД) и тем самым является одним из триггеров в каскаде событий, приводящих в итоге к хронической сердечной недостаточности (ХСН). Помимо этого важно упомянуть о высокой прогностической значимости каротидно-феморальной СРПВ, на сегодняшний день «золотого стандарта» определения повышенной ригидности артерий – этот показатель ассоциируется с общей и сердечно-сосудистой смертностью, причем независимо от возраста и наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8].

В структуре ассоциированных клинических состояний также произошли изменения: помимо исключения из них упомянутой выше ХБП со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² и протеинурии более 300 мг/сут данный раздел пополнился наличием атеросклеротической бляшки при применении визуализирующих методик и нарушением ритма сердца в виде фибрилляции предсердий, что закономерно, поскольку на сегодняшний день считается, что фибрилляция предсердий возникает на фоне процессов ремоделирования в «гипертоническом сердце», сходным образом затрагивающих миокард как ЛЖ, так и левого предсердия (соединительнотканная перестройка кардиомиоцитов и кардиального интерстиция, инициально возникающая в субэндокардиальных слоях и ведущая к изменению геометрии камер сердца, снижению коронарного резерва и электрической нестабильности миокарда [1–3]).

В новых рекомендациях впервые введен термин «гипертоническая болезнь» – ГБ (hypertension disease), представлена ее трехстадийная классификация, практически полностью совпадающая с терминологией, принятой в Российской Федерации. Так, согласно мнению европейских экспертов, ГБ I стадии характеризуется отсутствием ПООГ и ассоциированных клинических состояний, но у пациентов могут иметь место ФР. ГБ II стадии определяется наличием ПООГ, ХБП III стадии или СД без ПОМ. ГБ III стадии подразумевает присутствие у пациента ССЗ с клинической симптоматикой, ХБП IV стадии и выше или СД с ПОМ.

Принципы медикаментозного контроля АД

Безусловно, наиболее важными с позиций практической медицины являются вопросы лечения АГ: начало медикаментозной АГТ, целевые уровни АД и алгоритм выбора АГП.

Согласно обновленным Европейским рекомендациям по АГ [1] инициировать медикаментозную АГТ необходимо у всех больных АГ 2–3-й степени вне зависимости от риска и у пациентов с АГ 1-й степени при высоком/очень высоком риске ССО с наличием ССЗ, ХБП и/или признаков ПООГ. У больных АГ 1-й степени и низким или умеренным риском применение АГП необходимо начинать при неэффективности в снижении АД мероприятий по изменению образа жизни в течение 3–6 мес. Отдельно представлены критерии начала АГТ у пациентов старших возрастных групп – прием АГП и модификация образа жизни показаны всем пожилым пациентам (даже в возрасте старше 80 лет) при САД 160 мм рт. ст. и выше, а также лицам в возрасте 65–79 лет при АГ 1-й степени и при условии хорошей переносимости лечения.

Говоря о целевых уровнях АД, следует отметить, что в новых рекомендациях введена нижняя граница безопасного снижения АД, а также представлены более низкие значения целевого АД для старших возрастных групп. Так, для пациентов в возрасте 18–64 лет как при неосложненной АГ, так и при наличии СД, и/или ССЗ, и/или инсульта/транзиторной ишемической атаки в анамнезе рекомендован ступенчатый подход к снижению АД – первой целью должно быть АД <140/90 мм рт. ст., и при условии хорошей переносимости его необходимо снижать до 130/80 мм рт. ст. и более, но не ниже 120/70 мм рт. ст. У больных с ХБП целевое АД должно находиться в диапазоне 139–130/70–79 мм рт. ст. Такие же целевые границы АД (139–130/70–79 мм рт. ст.) рекомендованы для всех больных 65 лет и старше с указанием на возможность изменения тактики АГТ и ее целей у «хрупких» больных и лиц, нуждающихся в помощи окружающих.

В новых рекомендациях Европейского общества по АГ (ESH)/Европейского общества кардиологов (ESC) 2018 г. помимо целевых уровней АД представлены и другие особенности ведения пожилых пациентов с АГ:

- обязательная диагностика у пациентов старших возрастных групп синдрома старческой астении (синдрома «хрупкости») и определение степени независимости их от посторонней помощи [1];
- у всех пациентов пожилого возраста, особенно у очень пожилых или «хрупких» пациентов, необходимо особое внимание уделять возможному развитию ортостатической гипотензии, а также активно выявлять эпизоды гипотонии методом СМАД [1];
- если этого не требуется для лечения сопутствующих заболеваний, необходимо избегать применения петлевых диуретиков и α -адреноблокаторов, поскольку их применение ассоциировано с повышенным риском падений [1, 10, 11];
- следует чаще исследовать уровень креатинина в сыворотке крови для оценки функции почек и обнаружения возможного снижения скорости клубочковой фильтрации в результате снижения АД и перфузии почек [1].

В обновленных Европейских рекомендациях по АГ [1] доминирующей стратегией медикаментозного контроля АД, как было указано, является назначение комбинированной АГТ уже на старте лечения у подавляющего большинства пациентов, причем в виде ФК (стратегия одной таблетки). Монотерапия может применяться на I стадии АГ у пациентов низкого риска с САД <150 мм рт. ст. или у больных с высоким нормальным АД при наличии у них очень высокого риска ССО, а также у «хрупких» пожилых лиц.

Назначение именно ФК АГП обусловлено известными преимуществами их над свободными комбинациями.

С одной стороны, на фоне использования ФК значительно возрастает приверженность пациентов лечению, поскольку сокращается количество принимаемых таблеток, с другой – ФК изначально являются рациональными, служат наиболее эффективной стратегией достижения и контроля целевых цифр АД (согласно исследованиям, при переходе на терапию ФК приблизительно в два раза возрастает число пациентов, контролируемых АД), обеспечивают лучшую органопroteкцию и, таким образом, позволяя значительно снизить риск ССО [1, 5].

В рекомендациях ESH/ESC 2018 г. предпочтительной начальной схемой комбинированной АГТ у большинства пациентов в отсутствие особых клинических ситуаций является назначение блокатора РААС (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II 1-го типа – БРА) в сочетании с АК или диуретиком.

Преимущества данного алгоритма комбинированной АГТ может быть рассмотрено на примере валсартана – одного из эталонных представителей класса БРА.

Прежде всего следует отметить, что в патогенезе повышенного АД и ремоделирования миокарда и сосудистого русла ключевую роль играют РААС и ангиотензин II как ее главный медиатор, непосредственно взаимодействующий с сердечно-сосудистой системой и реализующий здесь свои неблагоприятные эффекты. Механизм действия ИАПФ заключается в подавлении активности ангиотензинпревращающего фермента, который способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II. Однако в организме ангиотензин II синтезируется и иными способами, например, в тканях он образуется под действием ферментов химаз [12]. Такие пути ускользают из-под контроля ИАПФ, в результате чего угнетение РААС данной группой АГП может быть недостаточно эффективным. В отличие от ИАПФ, БРА в качестве своей мишени имеют рецепторы ангиотензина II 1-го типа и, блокируя их, полностью исключают прямое негативное влияние ангиотензина II на сердечно-сосудистую систему.

Валсартан с позиции доказательной медицины

Валсартан по праву считается одним из эталонных представителей класса БРА, его эффективность изучалась более чем в 150 клинических исследованиях, в которых приняли участие более 100 тыс. человек [13]. В частности, в исследовании, проведенном в Словении [14], изучались антигипертензивная эффективность и безопасность валсартана (препарат Вальсакор®, ООО «КРКА-РУС») у пациентов с мягкой и умеренной АГ ($n=1119$; средний возраст $63,5 \pm 11,7$ года; 53% мужчин). Дозировка валсартана составляла 40, 80, 160 и 320 мг однократно в сутки. Период наблюдения равнялся 3 мес. В течение него больные совершали три контрольных визита. Исходное САД/ДАД составило 155,4/90,9 мм рт. ст. Через месяц после начала лечения среднее АД снизилось до 142,6/84,9 мм рт. ст. На третьем визите АД уменьшилось еще больше и достигло 136,4/81,6 мм рт. ст. Общее уменьшение САД/ДАД в конце периода наблюдения составило -19,0/-9,3 мм рт. ст. соответственно, и 64% пациентов достигли целевых цифр АД <140/90 мм рт. ст., у них не отмечалось нежелательных реакций. Все обнаруженные изменения были статистически значимы.

В настоящее время доказана тесная взаимосвязь между АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС). Так, в исследовании INTERHEART [15] выявлено, что на популяционном уровне при наличии АГ риск ИМ возрастает на 25%. В регистре CALIBER (CArdiovascular research using LIinked Bespoke studies and Electronic health Records), объединившем в себе более 1 млн пациентов [16], показана роль ИБС (стенокардия и ИМ) у пациентов старше 30 лет с АГ как фактора, вносящего наиболее существенный вклад в сокращение количества лет жизни (на 43%) без ССЗ.

Доказано также положительное влияние контроля АД на снижение риска развития ИМ. Так, в недавнем метаанализе рандомизированных клинических исследований было продемонстрировано, что снижение САД на каждые 10 мм рт. ст. ведет к уменьшению риска ИБС на 17% [17]. Важно подчеркнуть, что положительный эффект АГТ на снижение вероятности развития ИБС наблюдается и у больных АГ высокого риска, в том числе и при наличии СД [1].

Валсартан уже более 10 лет применяется в составе схем лечения ИБС, что напрямую связано с результатами исследования VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) [18]. В этой работе у 14 703 пациентов, перенесших ИМ, проводили сравнительный анализ влияния на общую смертность, а также сердечно-сосудистую смертность в сочетании с развитием повторных ИМ, случаями госпитализаций по поводу ХСН, инсульта и реанимационными мероприятиями в связи с остановкой сердца трех схем терапии – монотерапии каптоприлом (до 150 мг/сут), монотерапии валсартаном (до 320 мг/сут) и комбинированного лечения каптоприлом (до 150 мг/сут) в сочетании с валсартаном (до 160 мг/сут). Период наблюдения составил в среднем 24,7 мес. По итогам исследования между тремя указанными схемами лечения не было выявлено статистически значимых различий в частоте развития конечных точек (общая смертность, частота повторных ИМ, эпизодов стенокардии и количество процедур реваскуляризации миокарда) и, таким образом, терапия валсартаном оказалась столь же эффективной в улучшении прогноза, как и лечение ИАПФ.

АГ также представляет собой главный ФР развития ХСН [1], и закономерным образом у большинства пациентов с ХСН в анамнезе есть указание на наличие АГ. Доказано [1], что контроль АД существенно снижает риск дебюта ХСН, а также частоту госпитализаций в связи с симптомами ХСН, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Валсартан также доказанно положительно влияет на прогноз у пациентов с ХСН. В рандомизированном исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) [19, 20] у 4395 пациентов с ХСН (период наблюдения 23 мес) валсартан в дозе 160 мг/сут либо плацебо добавляли к стандартной терапии, в составе которой могли быть ИАПФ, β -адреноблокаторы и дигоксин. Оценивались две конечные точки – общая смертность и комбинированная точка, представляющая собой случаи госпитализации, связанные с ХСН, остановкой сердца с успешно проведенными реанимационными мероприятиями, необходимостью введения инотропных препаратов или вазодилататоров. Статистических различий по влиянию на общую смертность между группами обнаружено не было. Однако валсартан, в отличие от плацебо, существенно снижал риск развития комбинированной конечной точки (на 13,2%, $p=0,009$). В группе валсартана риск госпитализаций в связи с ХСН снизился на 27,5% ($p<0,001$). Кроме того, было показано, что на фоне терапии валсартаном происходит статистически значимое уменьшение частоты развития фибрилляции предсердий на 37% (в группе валсартана фибрилляция предсердий возникла у 5,12% пациентов, в группе плацебо – у 7,95%; $p=0,0002$).

На сегодняшний день существуют схемы АГТ, основанные на валсартане и представленные в виде ФК с включением в них эталонного представителя АК амлодипина и/или тиазидного диуретика, и они уже имеют свою доказательную базу. Одним из производителей данных ФК является ООО «КРКА-РУС», выпускающее на российский фармацевтический рынок препараты Вамлосет® (ФК амлодипин/валсартан в дозах 5/80, 5/160, 10/160 мг), Вальсакор® Н (ФК валсартан/гидрохлоротиазид – ГХТ в дозах 80/12,5, 160/12,5, 160/25 мг) и Ко-Вамлосет (ФК амлодипин/валсартан/ГХТ в дозах 5/160/12,5, 10/160/12,5 и 10/160/25 мг), которые с успехом применяются в нашей стране, а широкий спектр дозировок позволяет в значительной мере персонализировать терапию.

Особого внимания также заслуживает международное многоцентровое открытое рандомизированное проспективное исследование VICTORY (The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension) [21, 22]. В этой работе анализировали эффективность и безопасность монотерапии валсартаном (препарат Вальсакор®) и его ФК с ГХТ (препарат Вальсакор® Н) в условиях реальной клинической практики у 365 пациентов с АГ 1–2-й степени (средний возраст $54,6 \pm 12,0$ года; 54% женщин). Стартовая доза валсартана составляла 80 мг (в России – 160 мг). Через 4 нед лечения в ситуации, если АД было выше 140/90 мм рт. ст. (или выше 130/80 мм рт. ст. у пациентов высокого риска), дозу увеличивали до 160 мг (в России дозу повышали до 320 мг или назначали ФК Вальсакор® Н 160). В случае, если еще через 4 нед АД вновь не достигало целевых значений, дозу валсартана или ФК валсартан/ГХТ повышали до 320 мг или 160/12,5 мг соответственно. Наконец, если через следующие 4 нед АД не достигало целевых значений, дозу ФК увеличивали до 320/12,5 мг. Параметры центральной гемодинамики и СРПВ оценивались исходно и через 16 нед АГТ с помощью аппланационной тонометрии на аппарате SphygmoCor® (AtCor Medical). За первичную конечную точку принимали антигипертензивную эффективность валсартана и его ФК с ГХТ; их влияние на жесткость аорты, центральное АД и индекс аугментации в аорте.

Динамика СРПВ и центрального АД оценивалась в подгруппе из 74 пациентов. По результатам исследования среднее снижение САД и ДАД составило $26,6 \pm 10,4$ и $14,8 \pm 7,6$ мм рт. ст. Уменьшение САД и ДАД между последовательными визитами было статистически значимым ($p < 0,0001$). У 90,6% больных был достигнут целевой уровень АД – у 98% пациентов на фоне монотерапии валсартаном и у 84% – при лечении ФК валсартан/ГХТ. Валсартан и его комбинация с ГХТ эффективно снижали центральное АД. Среднее уменьшение центрального САД и ДАД к 16-й неделе составило $19,7 \pm 12,9$ и $13,9 \pm 8,5$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,0001$). На 16-й неделе исследования было выявлено статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение СРПВ, исходя из чего можно говорить о снижении риска ССО у пациента в будущем. Среднее значение индекса аугментации в аорте достоверно не изменилось ($p = 0,855$).

АГТ изучаемыми препаратами продемонстрировала хороший профиль безопасности – у 92,8% больных нежелательные явления (НЯ) не возникли в принципе. Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на головную боль (1,9%), головокружение (1,6%), слабость (1,6%). Серьезных НЯ отмечено не было.

Таким образом, в данном исследовании помимо высокой антигипертензивной эффективности терапия, основанная на валсартане, уменьшая СРПВ, продемонстрировала способность снижать жесткость сосудистого русла как один из типов ПООГ и тем самым оказывать благоприятное влияние на прогноз и снижать риск развития ССО в будущем.

Нами также было проведено ретроспективное исследование [23] антигипертензивных свойств и влияния на жесткость сосудистого русла комбинированной АГТ, основанной на валсартане. В работу вошли 38 пациентов (средний возраст $49,7 \pm 7,0$ года) с АГ II стадии 1–2-й степени, которые получали ФК амлодипин/валсартан (Вамлосет®, производства ООО «КРКА-РУС») и у которых через 12 нед периода наблюдения было достигнуто целевое АД $< 140/90$ мм рт. ст. В качестве анализируемых параметров артериальной ригидности выступали сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI – cardio-ankle vascular index), рассчитываемый методом объемной сфигмографии, эффективная артериальная эластичность и артериальный комплаенс, оцениваемые с помощью ультразвукового метода, и индекс аугментации в аорте, получаемый при

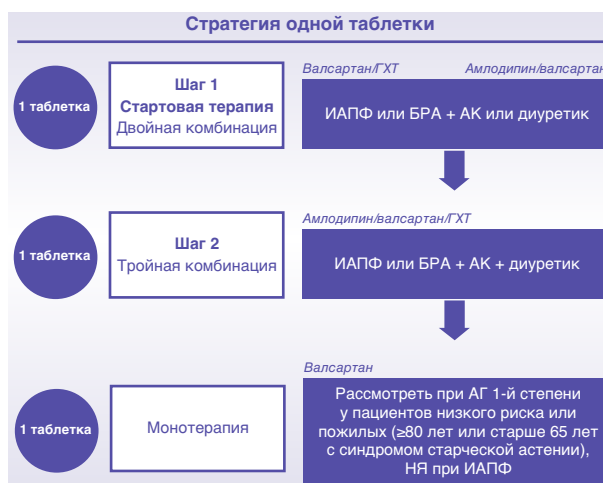
программной обработке данных СМАД. По результатам работы ФК амлодипин/валсартан продемонстрировала хорошие антигипертензивные свойства и способность корригировать повышенную жесткость сосудистого русла. На фоне лечения данной ФК статистически значимо ($p < 0,001$) снизились САД, ДАД и пульсовое АД по данным СМАД. В конце периода наблюдения отмечены статистически значимое снижение САВИ справа (с $8,9 \pm 1,3$ до $7,3 \pm 1,4$, $p = 0,021$), а также уменьшение числа пациентов со значением САВИ более 9,0 справа и/или слева (с 31,6 до 10,5%). На фоне лечения статистически значимо ($p = 0,034$) снизился индекс аугментации – с $-23,0 \pm 17,1$ до $-28,9 \pm 18,7$ (на $23,6 \pm 8,6\%$). Кроме того, снизилась эффективная артериальная эластичность (с $1,73 \pm 0,35$ до $1,60 \pm 0,32$ мм рт. ст.; $p = 0,016$) и увеличился артериальный комплаенс (с $1,30 \pm 0,38$ до $1,43 \pm 0,34$ мм рт. ст./мл; $p = 0,049$).

Возвращаясь к алгоритмам использования АГП, представленным в обновленных рекомендациях по АГ ESH/ESC 2018 г., следует отдельно отметить, что в них при неэффективности двойной ФК (следует убедиться, что она используется в оптимальных дозировках обоих компонентов) эксперты указывают на необходимость перевода пациента на «вторую ступень АГТ» – трехкомпонентную схему. Здесь впервые заявлено, что в отсутствие особых клинических ситуаций наиболее рациональным вариантом такой схемы является сочетание блокатора РААС с АК и диуретиком и тоже в виде ФК. Трехкомпонентная терапия должна также предусматривать титрацию доз всех компонентов до максимальной перед тем, как переходить на следующую, третью, ступень АГТ – четырехкомпонентную. В нашей стране одной из таких тройных ФК, как указывалось, является препарат Ко-Вамлосет (производства ООО «КРКА-РУС»), который уже имеет доказательную базу своей высокой эффективности.

В частности, в крупном многоцентровом международном наблюдательном исследовании EXCITE (EXperience of amlodipine and valsartan in hypertension) [24] изучались антигипертензивная эффективность и безопасность ФК амлодипин/валсартан (в дозах 5/80, 5/160, 10/160, 5/320 или 10/320 мг) и ФК амлодипин/валсартан/ГХТ (в дозах 5/160/12,5, 10/160/12,5, 5/160/25, 10/160/25 или 10/320/25 мг) в реальной клинической практике. Период наблюдения в этой работе равнялся 26 ± 8 нед. В течение него пациенты совершали как минимум 2 визита – исходный при включении в исследование и второй в конце работы. Всего в исследование были включены 9794 пациента (средний возраст $53,2 \pm 11,35$ года; 60,6% мужчин; средняя длительность АГ $5,9 \pm 6,5$ года), из них в группу ФК амлодипин/валсартан вошли 8603 пациента, в группу ФК амлодипин/валсартан/ГХТ – 1191 больной. Среди всех пациентов, участвовавших в исследовании, 15,5% были лицами пожилого и старческого возраста (в возрасте 65 лет и старше), 32,5% имели ожирение, 31,3% страдали СД, у 9,8% имелась изолированная систолическая АГ. В настоящее время опубликованы результаты АГТ в данных подгруппах. На фоне терапии (как двойной, так и тройной ФК) отмечено статистически значимое снижение офисного САД/ДАД во всех указанных подгруппах: у пожилых пациентов – на $-32,2/-14,3$ и $-38,5/-16,5$ мм рт. ст. соответственно; у лиц с ожирением – на $-32,2/-17,9$ и $-38,5/-18,4$ мм рт. ст. соответственно; у больных СД – на $-30,3/-16,1$ и $-34,4/-16,6$ мм рт. ст. соответственно; у пациентов с изолированной систолической АГ – на $-25,5/-4,1$ и $-30,2/-5,9$ мм рт. ст. соответственно. Также была отмечена хорошая переносимость обеих ФК.

Другое открытое проспективное многоцентровое наблюдательное исследование по изучению эффективности и безопасности ФК амлодипин/валсартан/ГХТ в реальной клинической практике было проведено в Германии [25]. Период наблюдения в этой работе составлял 3 мес. В исследование были включены 7132 пациента. Исход-

Схема медикаментозного лечения неосложненной АГ* на примере валсартана. Regimen of pharmacotherapy for uncomplicated arterial hypertension* by the example of valsartan.



*Данный алгоритм также подходит для пациентов с ПОМ, ССЗ, СД и периферическим атеросклерозом.
Примечание. ГХТ – гидрохлоротиазид, ПОМ – поражение органов-мишеней, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СД – сахарный диабет, НЯ – нежелательные явления.

*The presented algorithm is also appropriate for patients with target organs damage, comorbid cardiovascular disorders, diabetes mellitus, and peripheral atherosclerosis.

ное офисное САД/ДАД равнялось соответственно $158,8 \pm 17,7/91,5 \pm 10,7$ мм рт. ст. Наиболее часто встречающимися ФР были отягощенный по ССЗ семейный анамнез (у 60,7% пациентов), дислипидемии (46,9%) и СД (33,9%). В конце периода наблюдения офисное САД/ДАД снизилось до $135,0 \pm 11,8/80,2 \pm 7,3$ мм рт. ст. Среднее уменьшение АД составило $-23,7 \pm 17,5/-11,3 \pm 10,6$ мм рт. ст.; 43,5% больных достигли целевого АД (ниже $140/90$ мм рт. ст. для пациентов без СД и ниже $130/80$ мм рт. ст. для пациентов, страдающих СД). У 71,3% пациентов отмечался ответ на получаемую комбинированную АГТ. Для пациентов без СД ответом считалось снижение САД < 140 мм рт. ст. или уменьшение на 20 мм рт. ст. и более по сравнению с исходным значением; снижение ДАД < 90 мм рт. ст. или уменьшение на 10 мм рт. ст. и более по сравнению с исходным значением. Для пациентов с СД ответом считалось снижение САД < 130 мм рт. ст. или уменьшение на 20 мм рт. ст. и более по сравнению с исходным значением; снижение ДАД < 80 мм рт. ст. или уменьшение на 10 мм рт. ст. и более по сравнению с исходным значением. НЯ были зафиксированы у 2,3% пациентов, среди них наиболее часто встречались периферические отеки (в 0,6% случаев) и головокружение (0,2%).

Следует также отметить, что, несмотря на приоритетность назначения комбинированной АГТ на старте лечения у большинства пациентов с АГ, в обновленных рекомендациях [1] есть указание на необходимость применения монотерапии у отдельных категорий пациентов – это пожилые лица 80 лет и старше и/или больные старше 65 лет с синдромом старческой астении. Кроме того, назначение одного АГП возможно у пациентов со стадией I АГ при условии, если САД < 150 мм рт. ст., а также у людей с высоким нормальным АД при наличии очень высокого риска ССО. В этой связи необходимо напомнить, что в нашей стране также имеются моноформы валсартана, в частности, одной из них является препарат Вальсакор® (производства ООО «КРКА-РУС»).

Описанный алгоритм назначения АГТ на примере валсартана представлен на рисунке.

Среди имеющихся в настоящее время в арсенале кардиолога АГП обращают на себя внимание валсартаны группы компаний КРКА. Благодаря наличию моноформ

(Вальсакор®), двойных (Вальсакор® Н, Вамлосет®) и тройных комбинаций (Ко-Вамлосет) становятся возможными персонализация АГТ и полноценное соблюдение принципов стратегии одной таблетки, что в итоге позволяет достичь контроля АД у разнообразных групп пациентов.

Проблема приверженности пациентов лечению

Как было указано, в пересмотре Европейских рекомендаций по АГ 2018 г. особый акцент сделан на приверженность пациентов лечению. В документе в частности подчеркивается, что низкая приверженность больного АГТ в дополнение к бездействию лечащего врача в ситуации, когда целевое АД не достигнуто, представляет собой наиболее частую причину отсутствия должного контроля АД. К сожалению, на сегодняшний день эксперты констатируют, что как по данным исследований образцов мочи пациентов на содержание метаболитов АГП, так и по результатам эпидемиологических работ, основанных на анализе повторной выписки рецептов пациентам с АГ, приверженность АГТ остается низкой – менее 50% у 1/2 больных. В свою очередь, доказано, что плохая приверженность АГТ тесно коррелирует с повышенным сердечно-сосудистым риском [1], в связи с чем необходимы поиски путей ее улучшения. Существуют разные тактики достижения этой цели, одной из которых на уровне алгоритмов назначения АГП является уменьшение количества принимаемых таблеток. Так, при необходимости приема 1 таблетки неприверженность терапии наблюдается приблизительно в 10% случаев, при назначении 2 таблеток этот показатель возрастает до 20%, 3 – до 40%, а частичное или полное отсутствие приверженности имеет место в ситуации, если больной получает 5 таблеток и более [1]. С учетом изложенного создание двойных и тем более тройных ФК АГП (стратегия одной таблетки) служит эффективным методом повышения приверженности больных АГТ, способствует достижению целевых цифр АД и улучшению его контроля, а также в итоге позволяет снизить риск развития ССО в целом и инфарктов, инсультов в частности и уменьшить показатели смертности населения.

Заключение

Таким образом, в обновленных Европейских рекомендациях по АГ [1] представлено большое количество важных с практической точки зрения положений, затрагивающих вопросы стратификации риска, выявления ФР и ПООГ, а также в целом ведения пациентов с АГ и, конечно же, контроля АД. Бесспорно, наиболее важным аспектом этого документа служит применение стратегии одной таблетки на старте лечения у большинства больных АГ с пошаговым алгоритмом выбора тех или иных приоритетных ФК АГП. Такая стратегия АГТ, с нашей точки зрения, позволяет улучшить приверженность пациентов лечению, а также повысить его эффективность и безопасность. Также хотелось бы отметить, что в настоящее время в арсенале кардиолога имеется большое количество двух- и трехкомпонентных ФК АГП с широкой линейкой дозировок, позволяющей существенно персонализировать АГТ, а также с отличным профилем цена/эффективность, делающим их доступными для большого круга российских пациентов.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. *Рос. кардиол. журн.* 2018; 23 (12): 131–42. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-14

- [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Memorandum ekspertov Rossiiskogo kardiologicheskogo obshchestva po rekomendatsiiam Evropeiskogo obshchestva kardiologov/Evropeiskogo obshchestva po arterial'noi gipertenzii po lecheniiu arterial'noi gipertenzii 2018 g. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2018; 23 (12): 131–42. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-14 (in Russian).]
- Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 341–8.
- Fisher JP, Paton JF. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. *J Hum Hypertens* 2012; 26 (8): 463–75.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- Van Sloten TT, Stehouwer CD. Carotid Stiffness: A Novel Cerebrovascular Disease Risk Factor. *Pulse (Basel)* 2016; 4 (1): 24–7. DOI: 10.1159/000445354
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34 (5): 1203–6. DOI: 10.1161/01.STR.00000065428.03209.64
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–41.
- Kullo IJ, Bielak LF, Turner ST et al. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: a community-based study. *Hypertension* 2006; 47 (2): 174–9. DOI: 10.1161/01.HYP.0000199605.35173.14
- Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M et al. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81.617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009. *Drugs Aging* 2015; 32: 927–36.
- Kjeldsen SE, Stenehjem A, Os I et al. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets. *Blood Press* 2016; 25: 333–6.
- Galzerano D, Capogrosso C, Di Michele S et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 113–33.
- Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Дралова О.В. Когда назначать валсартан? Применение блокатора рецепторов ангиотензина валсартана в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия.* 2013; 19 (5): 458–71. [Maksimov M.L., Ermolaeva A.S., Dralova O.V. Kogda naznachat' valsartan? Primenenie blokatora retseptorov angiotenzina valsartana v farmakoterapii serdечно-sosudistykh zabolevaniy. *Arterial'naya gipertenziya.* 2013; 19 (5): 458–71 (in Russian).]
- Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф., Шорикова Е.Г. Применение препарата Вальсакор® при артериальной гипертензии: результаты словенского многоцентрового исследования. *Рус. мед. журн.* 2010; 18 (2): 642. [Ostroumova O.D., Guseva T.F., Shorikova E.G. Primenenie preparata Val'sakor® pri arterial'noi gipertonii: rezul'taty slovenskogo mnogotsentrovogo issledovaniya. *Rus. med. zhurn.* 2010; 18 (2): 642 (in Russian).]
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364 (9438): 937–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet* 2014; 383 (9932): 1899–911. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1
- Etehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387 (10022): 957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- McMurray J, Solomon S, Pieper K et al. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (4): 726–33.
- Maggioni AP, Latini R, Carson PE et al; Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149 (3): 548–57.
- Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345 (23): 1667–75.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Accetto R и др. Итоги международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном (Вальсакор®) и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом (Вальсакор® Н) у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени. *Системные гипертензии.* 2017; 14 (2): 80–9. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.80-89 [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Accetto R. et al. The results of the international clinical study VICTORY: efficacy and safety of antihypertensive monotherapy with valsartan (Valsacor®) and its fixed combination with hydrochlorothiazide (Valsacor® H) in routine clinical practice in patients with grade 1 and grade 2 hypertension. *Systemic Hypertension.* 2017; 14 (2): 80–9. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.80-89 (in Russian).]

22. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Accetto R. и др. Влияние антигипертензивной терапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом на скорость пульсовой волны и центральное артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени по результатам международного клинического исследования VICTORY. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 6–13. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.6-13. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Accetto R. et al. The influence of antihypertensive therapy of valsartan and fixed combination with hydrochlorothiazide use on pulse-wave velocity and central arterial pressure in patients with arterial hypertension of 1-2 stages in international VICTORY clinical trial. Systemic Hypertension. 2018; 15 (2): 6–13. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.6-13 (in Russian).]
23. Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Влияние фиксированной комбинации валсартан/амлодипин на уровень артериального давления и параметры жесткости сосудов у пациентов с эссенциальной гипертензией 1–2 степени. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (6): 831–9. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-831-839 [Borisova E.V., Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. Vliianie fiksirovannoi kombinatsii valsartan/amlo-dipin na uroven' arterial'nogo davleniia i parametry zhestkosti sosudov u patsientov s essentsi-al'noi gipertoniei 1–2 stepeni. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2018; 14 (6): 831–9. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-831-839 (in Russian).]
24. Assaad-Khalil SH, Najem R, Sison J et al. Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups. Vasc Health Risk Management 2015; 11: 71–8. DOI: 10.2147/VHRM.S76599
25. Hagendorff A, Kurz I, Müller A, Klebs S. Evaluation of effectiveness and safety of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination therapy in hypertensive patients: an observational study. J Drug Assess 2014; 3 (1): 1–9. DOI: 10.3109/21556660.2014.884506

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: ak_info@list.ru

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of N.I.Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Clinical and Research Center of Gerontology. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Aleksei I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Research Assistant in Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of N.I.Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Clinical and Research Center of Gerontology. E-mail: ak_info@list.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019

Возможности контроля артериального давления на догоспитальном этапе

В.Н.Ларина^{✉1}, Е.В.Федорова¹, В.П.Сидорова², О.В.Кладовикова²

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

²ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1» Департамента здравоохранения г. Москвы. 117485, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 29, к. 2
✉larinav@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Контролю артериального давления (АД) уделяется огромное внимание в связи с увеличением частоты артериальной гипертензии в последние годы и установленной связи неконтролируемого течения артериальной гипертензии с риском развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода.

Цель. Представить современные данные относительно разных аспектов контроля АД на догоспитальном этапе.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных библиографических базах (PubMed, eLIBRARY, Medscape и др.) за последние 0,5–10 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. Освещены вопросы приверженности лечению и факторы, на нее влияющие. Уделено внимание вопросам обучения пациентов основам самостоятельного контроля АД, в том числе и с помощью разных мобильных приложений, которые рассматриваются в качестве необходимых факторов, улучшающих контроль АД и приверженность лечению.

Заключение. Исходя из имеющихся результатов многочисленных исследований не всегда в повседневной клинической практике удается контролировать уровень АД. Возможными подходами к улучшению этой ситуации являются оценка приверженности терапии и активное вовлечение пациентов в антигипертензивное лечение с постоянным самостоятельным контролем АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность лечению, контроль артериального давления.

Для цитирования: Ларина В.Н., Федорова Е.В., Сидорова В.П., Кладовикова О.В. Возможности контроля артериального давления на догоспитальном этапе. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.180086

Review

The possibility of the blood pressure control at the outpatient stage

Vera N. Larina^{✉1}, Ekaterina V. Fedorova¹, Vera P. Sidorova², Olga V. Kladovikova²

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

²Diagnostic Clinical Center №1 of the Department of Health of Moscow. 29, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117485, Russian Federation
✉larinav@mail.ru

Abstract

Background. The control of blood pressure (BP) is given great attention due to the increase in its incidence in recent years and the established connection of the uncontrolled course of hypertension with the risk of developing serious cardiovascular complications and death.

Aim. To present up-to-date data on various aspects of blood pressure control at the outpatient stage.

Materials and methods. To write this review, a search was conducted for domestic and foreign publications in Russian and international bibliographic databases (PubMed, eLIBRARY, Medscape, etc.) for the last 0.5–10 years. The review included articles from peer-reviewed literature.

Results. Covers issues of treatment adherence and the factors affecting it. Attention is paid to the issues of patient education, the basics of independent control of blood pressure, including through various mobile applications, which are considered as necessary factors that improve blood pressure control and treatment adherence.

Conclusion. Based on the available results of numerous studies, it is not always possible to control the level of blood pressure in everyday clinical practice. Possible approaches to improving this situation are the assessment of treatment adherence and the active involvement of patients in antihypertensive treatment with constant independent control of blood pressure.

Key words: arterial hypertension, adherence to treatment, control of blood pressure.

For citation: Larina V.N., Fedorova E.V., Sidorova V.P., Kladovikova O.V. The possibility of the blood pressure control at the outpatient stage. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.180086

На протяжении последних лет достигнуты определенные успехи в лечении артериальной гипертензии (АГ), однако ее распространенность неуклонно нарастает, достигая 44% в нашей стране, 28% – в Северной Америке, 44% – в европейских странах, что вносит значительный вклад в рост смертности и инвалидизации взрослого населения [1–3]. Во многих клинических исследованиях продемонстрирована тесная связь неконтролируемого течения АГ с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), фибрилляции предсердий, инсульта, хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности и летального исхода, при этом большинство осложнений происходит в возрасте от 45 до 69 лет [4–6].

Практически 1/2 всех случаев летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний приходится на долю АГ. Так, в 2015 г. около 10 млн смертей были ассоциированы с АГ, тогда как с ИБС – 4,9 млн, а с инсультом – 3,5 млн [7]. Недавно опубликованные результаты исследования с участием 1546 чело-

век (630 мужчин и 916 женщин) в возрасте 20–59 лет свидетельствуют о том, что 27-летняя выживаемость при отсутствии АГ составляет 83,9%, при наличии АГ – 64,4% [8].

АГ представляет собой хроническое заболевание, требующее длительного лечения высокоэффективными лекарственными препаратами (ЛП) с целью профилактики развития жизнеугрожающих сердечно-сосудистых и иных осложнений. Фармакологическое лечение, согласно рекомендациям, основанным на доказательной медицине, уменьшает заболеваемость и смертность пациентов с АГ, однако далеко не всегда в повседневной клинической практике удается контролировать уровень артериального давления (АД) [9, 10].

Неконтролируемое течение АГ нередко обусловлено недостаточным вовлечением как доктора в процесс подбора эффективного и оптимального лечения, так и низкой приверженностью пациента медицинским назначениям врача. Длительное бессимптомное течение заболевания, отсутствие выраженных страданий со стороны пациента, недостаточная

Факторы неприверженности лечению Factors of noncompliance with treatment				
Связанные с пациентом	Связанные с врачом	Связанные с терапией	Связанные системой здравоохранения	Социально-экономические факторы
- Бессимптомное хроническое заболевание - Коморбидность - Сопутствующие соматические и психические заболевания - Особенность характера пациента	- Инертность врача - Неумение или нежелание объяснить пациенту о важности и условиях эффективности назначенной терапии	- Сложность режима и подбора дозировки ЛП - Побочные эффекты - Полипрагмазия	- Отсутствие доступа пациентов к медицинскому обслуживанию - Отсутствие преемственности при оказании медицинской помощи - Отсутствие доверительных взаимоотношений между врачом и пациентом - Высокая занятость врача	- Низкая грамотность - Высокие расходы на лекарства - Низкий уровень социальной поддержки - Отсутствие работы - Нестабильные жилищные условия

осведомленность пациентов о данной патологии, отсутствие мотивации к сохранению здоровья и самоконтроля АД неизбежно приводят к снижению приверженности лечению [11, 12]. Отказ от терапии в дальнейшем может потребовать неоправданного изменения ее схемы, увеличить риск развития нежелательных явлений и осложнений для пациента [13].

Неблагоприятная эпидемиологическая ситуация с АГ требует постоянных мероприятий по своевременному выявлению лиц с высоким риском развития осложнений. Каждому врачу, особенно догоспитального звена, при назначении лечения АГ необходимо учитывать факторы, влияющие на приверженность терапии и, соответственно, приводящие к снижению ее эффективности.

Нельзя не согласиться с экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в том, что: «Повышение приверженности терапии может иметь гораздо большее влияние на здоровье населения, чем усовершенствование методов лечения».

V.Соорег и соавт. свидетельствуют о существовании порочного круга, когда приверженный терапии пациент принимает препараты согласно предписаниям врача, но дозировка оказывается недостаточной или излишней, в результате чего появляются побочные эффекты ЛП, в связи с чем пациент прекращает его прием [14].

На сегодняшний день подтверждена связь низкой приверженности лечению с персистированием высоких цифр АД и сердечно-сосудистого риска (ССР), в связи с чем на всех этапах наблюдения за пациентом необходимо оценивать приверженность лечению как ключевую причину недостаточного контроля АД [9, 15].

Крупномасштабное контролируемое исследование РЕЛИФ (РЕгулярное Лечение И профилактика), которое было проведено еще в 2008 г. с участием 512 врачей (89,0% участковых врачей-терапевтов и 11,0% врачей общей практики) и 2517 пациентов с АГ, из которых 1078 (42,8%) страдали ИБС, показало следующие результаты. Принимали ЛП только при повышении АД 58,2% больных АГ, нерегулярно принимали ЛП – 46%, прекращали лечение после нормализации АД – 39,7%, пропускали прием ЛП по забывчивости – 32,9%, не пропускали прием ЛП всего 3,3% пациентов [16].

Согласно систематическому обзору 28 статей и метаанализу 25 статей, полученных из поисковых научных систем (PubMed, Scopus и Google Scholar), с участием 13 688 пациентов с гипертонической болезнью, было показано, что 45,2% пациентов с АГ и 31,2% больных АГ и сопутствующими заболеваниями были не привержены терапии. При этом большинство пациентов (83,7%) с неконтролируемым АД не соблюдали прием ЛП [17].

Согласно исследованию PURE в странах с высоким, средним и низким уровнем дохода 70–80%, 20–40% и 5–10% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями соответственно были не привержены терапии [18].

Понятие «комплаенс» появилось в 1976 г. и определялось как пассивное выполнение пациентом рекомендаций врача. В 1997 г. экспертами ВОЗ было предложено рассматривать «приверженность лечению» как сотрудничество (партнерство) врача и пациента с активным вовлечением последнего в процесс терапии [19].

Приверженность лечению представляет собой многофакторную проблему, связанную с пациентом, врачом, терапией, системой здравоохранения и социально-экономическими аспектами (см. таблицу).

Для характеристики приверженности лечению предложено использовать такие понятия, как «удержание на терапии», «лекарственные каникулы», преднамеренная и непреднамеренная неприверженность лечению.

«Удержание на терапии» представляет собой период времени, в течение которого пациент продолжает принимать препарат. Термин «лекарственные каникулы» означает прекращение приема препарата на 3 и более дня [20]. Значения этих терминов необходимо знать врачам для определения тактики ведения и характера беседы с тем или иным пациентом.

По мнению S.Вае и соавт., преднамеренное несоблюдение терапии является активным решением пациента не принимать ЛП. Авторы предположили, что непреднамеренное несоблюдение рекомендаций врача влияет на преднамеренное несоблюдение назначенного лечения. Например, пациенты с непреднамеренным несоблюдением могут чувствовать, что их состояние не ухудшается, когда они забывают принимать ЛП, поэтому они начинают сомневаться в том, что лекарство действительно эффективно. Это сомнение может привести к преднамеренному несоблюдению рекомендаций врача [21].

Согласно B.Jimmy, J.Jose [22] существует 3 типа несоблюдения назначений врача: первичный (несоблюдение), вторичный (непостоянство) и третичный (несоответствие); рис. 1.

Сказанное свидетельствует о многогранности проблемы приверженности лечению, требующей грамотного решения.

Одним из главных препятствий при изучении приверженности является отсутствие метода «золотого стандарта» ее диагностики. Большинство из них разработаны исключительно для оценки приверженности пациентов лечению, в то время как способы оценки приверженности врачей современным клиническим рекомендациям и положениям официальных инструкций к ЛП, а также методы оценки качества назначаемого лечения практически отсутствуют [23]. Подходы к оценке приверженности должны быть простыми, достоверными и применяться в течение длительного периода времени.

Наиболее распространенным методом оценки приверженности лечению является контроль приема ЛП согласно расчету принятых таблеток. При данном методе оценки приверженности терапии пациенту на приеме выдается на руки упаковка с известным количеством препарата. По истечении определенного периода времени подсчитывается доля оставшихся таблеток и рассчитывается процент приверженности по формуле:

$$\text{приверженность (\%)} = \frac{\text{реальное число принятых таблеток}}{\text{ожидаемое число принятых таблеток}} \times 100\%.$$

Показатель менее 80% расценивается как неприверженность терапии.

В повседневной работе врача, особенно амбулаторно-поликлинического звена, удобно применять простые вопросы

Рис. 1. Типы неприверженности.
Fig. 1. Types of noncompliance with treatment.

Первичный тип	Вторичный тип	Третичный тип
Несоблюдение	Непостоянство	Несоответствие
Пациент соблюдает назначения врача не в полном объеме либо совсем не начинает прием препаратов	Пациенты перестают принимать ЛП после начала приема. Редко преднамеренно. Чаще из-за недопонимания или недостатка средств	Препарат принят не согласно назначению. Например, пропущенные дозы, неверная дозировка, или препарат принят не в предназначенное время

и стандартизированные опросники, не требующие больших временных затрат и предназначенные для предварительной оценки приверженности. К ним относятся шкала Мориски–Грина, валидированная в 1985 г., состоящая из 4 вопросов. Однако данный тест имеет небольшую чувствительность (44%) и специфичность (47%), т.е. не позволяет выявить практически 1/2 неприверженных лечению пациентов [24].

В 1988 г. шкала Мориски–Грина была модифицирована и расширена до 8 вопросов (8-item MMAS) [25]. Результаты опроса по новой шкале коррелируют с прежним вариантом ($r=0,64$, $p<0,05$), но при этом ее чувствительность и специфичность составляют уже 93 и 53% соответственно [24], что позволяет с высокой степенью достоверности оценить приверженность лечению и применять эту шкалу в качестве скрининга пациентов, страдающих разными хроническими заболеваниями.

Стоит отметить, что общепринятое офисное измерение АД, выполненное врачом во время визита, является одним из элементарных методов контроля приверженности лечению при АГ [9].

На европейском конгрессе по АГ в июне 2018 г. G. Manca представил перечень проблем, требующих дальнейших исследований и доказательств. Среди них – планирование оптимальной программы по скринингу населения для выявления АГ, оценка дополнительной пользы проведения вне офисного измерения АД и выявление способов, улучшающих приверженность лечению.

На сегодняшний день доказано, что активное участие пациентов в антигипертензивном лечении и постоянный самостоятельный контроль АД (СКАД) являются факторами, определяющими приверженность и эффективность терапии, тем более что показана сопоставимость результатов СКАД с результатами суточного мониторирования АД (СМАД) при прогнозировании сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [26].

По поводу эффективности СКАД существуют разные мнения. Ряд авторов называют СКАД эффективным для улучшения приверженности лечению и считают необходимым применять этот метод по причине того, что показатели офисного измерения АД, как правило, выше показателей, измеренных в домашних условиях. К тому же офисное измерение АД не дает возможности проследить динамику АД в отличие от измерения в домашних условиях 2, 3 раза в день или несколько дней подряд. Одним из достоинств СКАД является возможность пациента контролировать АД в домашней (привычной для него) обстановке [27, 28].

Y. Cuffe и соавт. не выявили статистически значимой разницы в приверженности лечению между пациентами, которые самостоятельно контролировали АД в домашних условиях, и группой контроля. Также была группа участников, которые обучались в специальных школах по АГ и здоровому образу жизни. В результате наблюдения в течение 3 мес фиксировалось лишь снижение АД у пациентов, проводивших СКАД на амбулаторном этапе [29].

N. Bello и соавт., проанализировав данные регистрации АД в домашних условиях 316 взрослых лиц без антигипертензивной терапии, пришли к заключению, что для истинной оценки среднего АД и диагностики АГ достаточно 3 дней измерения АД в домашних условиях с использованием 2 утренних и 2 вечерних измерений либо одного утреннего и одного дневного измерения АД. В других целях требуется большее количество дней для самоконтроля [30].

Следует отметить, что по настоящее время, согласно отечественным и европейским клиническим рекомендациям по ведению пациентов с АГ, «официальный» диагноз АГ базировался исключительно на традиционных клинических (офисных) измерениях АД. «Клиническое измерение АД имело наибольшую доказательную базу для обоснования классификации уровней АД, прогноза рисков и оценки эффективности терапии» [9, 10].

Но уже в 2018 г. эксперты Европейского общества по АГ внесли изменения, согласно которым для диагностики АГ методы СМАД и СКАД могут использоваться наравне с офисным измерением АД [16]. Согласно новым рекомендациям наиболее важным считают метод измерения АД в домашних условиях, являющийся самым дешевым и доступным методом СКАД. Однако данный способ не лишен недостатков, одним из которых называется появление у пациентов чувства тревоги и нежелания постоянного контроля АД. В то же время, по мнению экспертов ESH (European Society of Hypertension) 2018 г., СМАД дает наиболее объективную информацию об уровне АД и сохраняется «золотым стандартом» в диагностике АГ. Важными преимуществами СМАД являются чрезвычайно значимая информация о величине ночного АД и большой опыт применения в научных исследованиях и клинической практике. Относительные недостатки СМАД – более высокая стоимость приборов и чувство дискомфорта у небольшого процента пациентов.

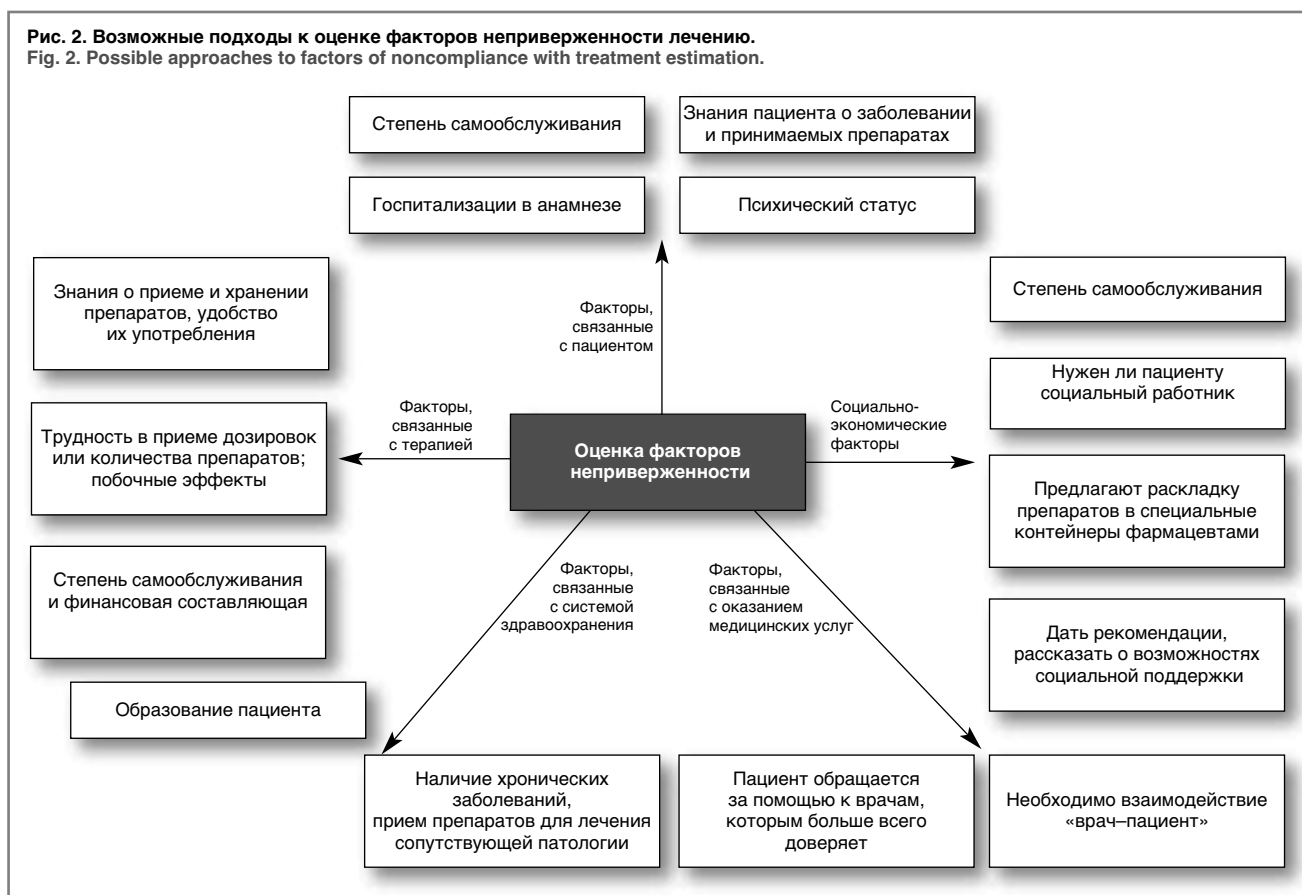
Из сказанного следует, что назначение лечения и просьба самостоятельного контролировать АД без объяснения смысла и необходимости проведения данных рекомендаций со стороны лечащего врача не всегда приведут к положительному результату и увеличению приверженности пациента лечению. Однако при взаимном сотрудничестве врача и пациента появляется больше возможности в достижении эффекта лечения.

Для улучшения приверженности лечению упрощают режим лекарственной терапии, для этого используют дозировку ЛП однократно в день или в неделю, комбинированную терапию, сочетание 2 или 3 действующих веществ в фиксированных дозах в одной таблетке, что позволяет влиять на разные патогенетические механизмы повышения АД [9, 16, 31–33].

Помимо этого применение фиксированной комбинации антигипертензивных, липидснижающих препаратов, ангиотензорецепторов и других ЛП в одной таблетке (polypill – «полипилюля») особенно актуально для пациентов с АГ, высоким ССР и сопутствующей патологией [34]. Недавний метаанализ 15 крупных исследований показал, что использование polypill у всех лиц старше 55 лет способно снизить сердечно-сосудистую заболеваемость на 80% [35].

Исследование с участием 46 больных 50–64 лет с неконтролируемой АГ без сахарного диабета (офисное АД >150/90 мм рт. ст. на монотерапии, АД >140/90 мм рт. ст. на комбинированной терапии, дневное АД >135/85 мм рт. ст.), которые без отмывочного периода были переведены на лечение в течение 12 нед фиксированной комбинацией периндоприлом А 10 мг/индапамидом 2,5 мг, показало возможность достижения хорошо переносимого целевого уровня АД у больных при переходе от монотерапии на полнотазовую фиксированную комбинацию ЛП. Антигипертензивная эффективность оценивалась при офисном измерении АД, СМАД и СКАД. Исходный уровень офисного АД составил $162,6 \pm 4,2/98 \pm 3,0$ мм рт. ст.,

Рис. 2. Возможные подходы к оценке факторов неприверженности лечению.
Fig. 2. Possible approaches to factors of noncompliance with treatment estimation.



среднесуточного – $146,1 \pm 8,2/88,3 \pm 6,0$ мм рт. ст., дневного – $147,8 \pm 8,8/90,2 \pm 4,2$ мм рт. ст., ночного – $131,7 \pm 5,5/81,6 \pm 4,8$ мм рт. ст. Через 12 нед клиническое АД снизилось до $131,5 \pm 4,2/82,4 \pm 5,4$ мм рт. ст., целевого АД $<140/90$ мм рт. ст. достигли 89% пациентов, частота скрытой неэффективности лечения (клиническое АД $<140/90$ мм рт. ст., дневное АД $>135/85$ мм рт. ст.) составила 7%. На фоне лечения отмечены статистически значимое снижение 24-часовых, дневных и ночных значений АД по данным СМАД, уменьшение вариабельности систолического АД в дневное время, величины и скорости утреннего подъема АД, улучшение характеристик двухфазного ритма АД у пациентов с ночной гипертензией [36].

Подход, предложенный А.Уар и соавт., возможно, позволит улучшить индивидуализацию лечения и приверженность назначениям врача (рис. 2).

В последние годы начинают широко использоваться электронные устройства, позволяющие контролировать прием ЛП, напоминая о необходимости их приема. Однако финансовые затраты на покупку электронных устройств и отсутствие доказательств истинного приема ЛП пациентом являются ограничениями для использования данных устройств в широкой клинической практике, хотя для некоторых больных это является надежным методом повышения приверженности лечению. С другой стороны, родственникам пациентов удобно подобным образом контролировать прием ЛП больным, а также приобретение данных электронных устройств полезно работающим пациентам, которые забывают о приеме препаратов в силу своей занятости.

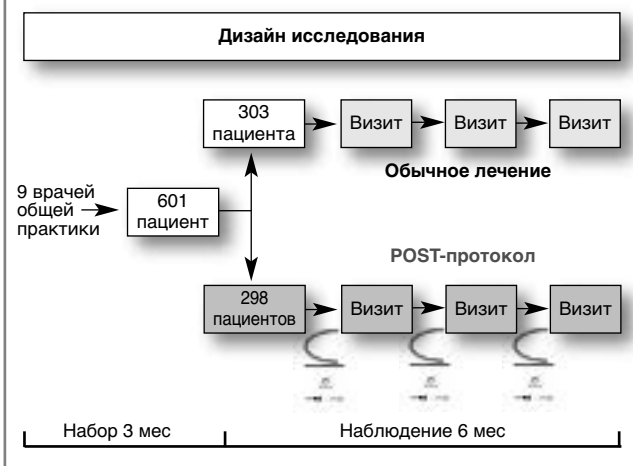
Особое внимание в последнее время уделяется вопросам обучения пациентов основам самоконтроля, самопомощи и контролю симптомов заболевания при наличии АГ [16]. Применение самоконтроля не только улучшает управление заболеванием, но и позволяет врачу объективно оценить эффективность назначенного лечения, а пациентам – быть активными участниками процесса профилактики и терапии,

формирует ответственность за его результаты, способствует более серьезному соблюдению рекомендаций и мотивирует к повышению уровня знаний о своем заболевании.

Обнадежившие данные были представлены в 2014 г. E.Falaschetti и соавт. при оценке изменений в лечении АГ в 2011 г. при сравнении с 1994 г. по результатам ежегодных опросов населения в возрасте 16 лет и старше в Англии. Было отмечено существенное снижение цифр АД с $150 \pm 0,59/80,2 \pm 0,27$ до $135,4 \pm 0,58/73,5 \pm 0,41$ мм рт. ст. и улучшение информированности населения об АГ, лечения и уровня контроля за 17-летний период. Если в 1994 г. постоянно контролировали АД 33%, то в 2011 г. – 63% больных АГ, которые принимали антигипертензивную терапию. Однако среди пациентов с впервые выявленной АГ в 2011 г. всего лишь у 37% были достигнуты целевые значения АД. Авторы пришли к заключению, что если эта тенденция будет сохраняться на прежнем уровне до 2022 г., то 80% пациентов, которые получают лечение по поводу АГ, будут контролировать уровень АД на том уровне, который позволит предупредить до 50 тыс. серьезных сердечно-сосудистых осложнений [37]. Эти данные свидетельствуют о том, что на сегодняшний день достижение целевых уровней АД уже не является невыполнимой задачей. Так, согласно данным регистра РЕКВАЗА (Регистр кардиоваскулярных заболеваний), в госпитальном звене целевой уровень АД достигается у 90% пациентов, однако в амбулаторном звене – всего лишь у 30% пациентов [38].

В исследовании И.Е.Чазовой и соавт. было показано положительное влияние обучения в школе пациентов с АГ на их приверженность лечению. В данном исследовании было проведено 13 циклов занятий (курс занятий – 6 нед, однократно в неделю). Тематика занятий и их продолжительность (90 мин), а также число пациентов, обучающихся в группах (8–10 человек), соответствовали нормам, утвержденным Минздравом России. Обучены 128 пациентов с АГ, группу контроля составили 65 больных АГ, которые отказались от предложения посещать школу по разным при-

Рис. 3. Дизайн исследования Patients Optimal Strategy for Treatment (POST).
Fig. 3. Patients Optimal Strategy for Treatment (POST) study design.



чинам. У пациентов, прошедших обучение в школе, наблюдалось статистически значимое снижение уровня систолического и диастолического АД. У пациентов 2-й группы также отмечено снижение АД на завершающем визите, однако степень снижения АД в 1-й группе была выше, чем во 2-й. Целевое АД было достигнуто у 79% пациентов 1-й группы и 54% – 2-й группы ($p=0,003$) [39].

В исследовании Е.Л.Давыдова и соавт. были обследованы 426 больных АГ 2–3-й степени. В 1-ю группу вошли 211 лиц в возрасте 60–74 лет (76 мужчин и 135 женщин), во 2-ю – 107 пациентов 75 лет и старше (46 мужчин и 61 женщина). Группу сравнения составили 108 больных от 45 до 59 лет (44 мужчины и 61 женщина). В структуре образовательного статуса во всех возрастных группах преобладали лица со среднеспециальным (27% – пожилого возраста, 39% – старческого и 39% – контрольной группы) и высшим (37, 27 и 34% соответственно) образованием. Приверженность лечению лиц с высшим и среднеспециальным образованием не зависела от их уровня образования, за исключением мужчин старческого возраста со среднеспециальным образованием, у которых приверженность лечению была несколько выше, чем у других пациентов [40].

Учитывая неуклонный рост числа пациентов с АГ и необходимость постоянного контроля ее течения, представляется важным внедрение информационно-коммуникационных технологий в процесс взаимодействия пациента и лечащего врача с целью оптимизации оказания медицинской помощи. Особое внимание при этом следует обратить на недостаточное использование возможностей амбулаторно-поликлинического звена в контроле АГ.

В связи с развитием информационных технологий возникло понятие «электронное здравоохранение» (e-Health) [41], включающее в себя портативные технологии удаленного наблюдения – mHealth, частью которого является телемедицина.

Развитие телемедицины дает возможность оптимизировать ведение пациентов с АГ, улучшить качество их жизни, позволяя продолжить обучение на длительном этапе амбулаторного наблюдения, сократить расходы системы здравоохранения [42].

Одной из форм телемедицины является мобильное здравоохранение. Согласно ВОЗ мобильное здравоохранение определяется как врачебная практика и практика общественного здравоохранения, поддерживаемые устройствами мобильной связи, такими как мобильные телефоны, устройствами для наблюдения за состоянием здоровья больных, карманными персональными компьютерами и другими устройствами беспроводной связи. Вследствие этого начинается разработка различных мобильных приложе-

ний для пациента с целью самоконтроля за симптомами (пульс, физическая активность, качество сна, АД и т.д.) [43].

Общество АГ Италии (Società Italiana di Ipertensione Arteriosa), а также Университет Milano-Bicocca совместно разработали новое приложение для контроля уровня АД, которое позднее было одобрено европейским обществом кардиологов и названо «Приложение Eurohypertension». Обновленная его версия, названная ESH CARE, позволяет пользователю сохранять значения АД, а также информацию о текущей медикаментозной терапии (с возможностью установки напоминаний для приема таблетки на телефоне). На сегодняшний день проводятся клинические исследования, посвященные изучению возможности контроля АГ с помощью мобильных устройств.

Принимая во внимание важность формирования контакта «врач–пациент», необходимость длительного и постоянного наблюдения за пациентами и значимость постоянного обучения основам самопомощи, F.Albini и соавт. в 2016 г. провели пилотное исследование с участием 690 пациентов, принимающих лечение по поводу АГ, с целью оценки возможности контроля АГ с помощью мобильного приложения Eurohypertension APP, E-APP (рис. 3) [44].

В результате 6-месячного наблюдения снижение офисного давления ниже 140/90 мм рт. ст. достигли 40% пациентов группы контроля и 72,3% – группы POST-протокола; 87,5% пациентов группы POST-протокола достигли уровня АД<135/85 мм рт. ст. при СМАД. Полученные результаты свидетельствуют о пользе применения мобильных устройств в улучшении контроля за АД и приверженностью лечению как со стороны врача, так и пациента.

На сегодняшний день пока невозможно однозначно оценить эффективность этих технологий в повышении приверженности терапии при АГ из-за противоречивости результатов об эффективности телемониторинга в ведении пациентов с АГ, небольшого числа исследований и числа участников, а также отсутствия исследований с длительным периодом наблюдения.

Заключение

Несмотря на достигнутые успехи в лечении АГ, не всегда в повседневной клинической практике удается контролировать уровень АД, что обусловлено как недостаточным вовлечением доктора в процесс подбора эффективного лечения, так и низкой приверженностью пациента медицинским назначениям врача. Из-за доказанной связи низкой приверженности терапии с высокими цифрами АД и ССР необходимо оценивать приверженность лечению как ключевую причину недостаточного контроля АД. Общепринятое офисное измерение АД, выполненное врачом во время визита, активное вовлечение пациентов в антигипертензивное лечение и постоянный СКАД, в том числе и с помощью различных мобильных приложений, рассматриваются в качестве необходимых факторов, улучшающих контроль АД и приверженность лечению.

Литература/References

- Денека И.Э., Светанкова А.А., Родионов А.В. Резистентная артериальная гипертензия: эпидемиология и факторы риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (4): 459–64. [Deneke I.E., Svetankova A.A., Rodionov A.V. Rezistentnaya arterial'naya gipertenziya: epidemiologiya i faktory riska. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2016; 12 (4): 459–64 (in Russian).]
- 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; 13 (4): 4–14. [Boitsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A. et al. Arterial'naya gipertoniya sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniya ESSE. Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika. 2014; 13 (4): 4–14 (in Russian).]
- Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодина В.А. и др. Современные возможности достижения целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в условиях амбулаторной практики: результаты исследования ЛИДЕР. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (1): 12–20. [Nebieridze D.V., Safarian A.S., Vygodina V.A. et al. Sovremennyye vozmozhnosti dostizheniya tselevogo arterial'nogo davleniya u patsientov s arterial'noi gipertoniei v usloviakh ambulatornoi praktiki: rezul'taty issledovaniya LIDER. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2018; 14 (1): 12–20 (in Russian).]
- Sakhuja A., Textor S., Taler S. Uncontrolled hypertension by the 2014 evidence-based guideline: results from NHANES 2011–2012. J Hypertens 2015; 33: 644–52.

5. Böhm M, Schumacher H, Teo K et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017; 389 (10085).
6. Фомин И.В., Поляков Д.С., Бадин Ю.В. и др. Артериальная гипертензия в Европейской части Российской Федерации с 1998 по 2007 год: чего мы добились на популяционном уровне? Сердце: журн. для практикующих врачей. 2016; 15 (5): 369–78. [Fomin I.V., Polyakov D.S., Badin Yu.V. et al. Arterial hypertension in European part of Russian Federation since 1998 to 2007: what we achieved on the population level? *Serdce: zhurn. dlia prakticheskikh vrachei*. 2016; 15 (5): 369–78 (in Russian).]
7. Forouzanfar M, Liu P, Roth G et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* 2017; 317 (2): 165–82.
8. Иванова А.Ю., Долгалева И.В. Влияние артериальной гипертензии на формирование риска смерти по результатам 27-летнего проспективного исследования. *Кардиология*. 2018; 58 (9): 5–11. [Ivanova A.Yu., Dolgaleva I.V. Vliianie arterial'noi gipertenzii na formirovanie riska smerti po rezul'tatam 27-letnego prospektivnogo issledovaniia. *Kardiologiia*. 2018; 58 (9): 5–11 (in Russian).]
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: 1281–357.
10. Чазова И.Е. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Минздрав России. М., 2013. [Chazova I.E. et al. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. *Klinicheskie rekomendatsii*. Minzdrav Rossii. Moscow, 2013 (in Russian).]
11. Alhaddad I, Hamoui O, Hammoudeh A, Mallat S. Treatment adherence and quality of life in patients on antihypertensive medications in a Middle Eastern population: adherence. *Vasc Health Risk Manag* 2016; 27: 12: 407–13.
12. Ikeda N, Sapienza D, Guerrero R et al. Control of hypertension with medication: a comparative analysis of national surveys in 20 countries. *Bull World Health Organ* 2014; 92: 10–9C.
13. Waterman H, Evans J, Gray T et al. Interventions for improving adherence to ocular hypotensive therapy. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2 May 2013. <http://www.sciencedirect.com/articles/402714>
14. Cooper V, Metcalf L, Versnel J et al. Horne R. Patient-reported side effects, concerns and adherence to corticosteroid treatment for asthma, and comparison with physician estimates of side-effect prevalence: a UK-wide, cross-sectional study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; 9 (25): 15026.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104.
16. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. Релиф – регулярное лечение и профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Ч. III. *Кардиология*. 2008; 4: 46–53. [Oganov R.G., Pogossova G.V., Koltunov I.E. et al. Relif – reguliarnoe lechenie i profilaktika – kluch k uluchsheniui situatsii s serdечно-sosudistymi zabolevaniiami v Rossii: rezul'taty rossiiskogo mnogotsentrovogo issledovaniia. Ch. III. *Kardiologiia*. 2008; 4: 46–53 (in Russian).]
17. Abegaz T et al. Nonadherence to antihypertensive drugs. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017; 96 (4): 1–9.
18. Yusuf S, Islam S, Chow CK et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378: 1231–43.
19. World Health Organization 2003.
20. Российское кардиологическое общество, Национальное общество профилактической кардиологии, Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Рос. кардиол. журн.* 2018; 23 (6): 7–122. [Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo, Natsional'noe obshchestvo profilakticheskoi kardiologii, Rossiiskoe obshchestvo profilaktiki neinfektsionnykh zabolevanii. *Kardiovaskuliarnaia profilaktika* 2017. Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii. *Ros. kardiologich. zhurn.* 2018; 23 (6): 7–122 (in Russian).]
21. Bae S et al. Factors related to intentional and unintentional medication nonadherence in elderly patients with hypertension in rural community. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 1979–89.
22. Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Med J* 2011; 26 (3): 155–9.
23. Лукина Ю.В., Кутисенко Н.П., Марцевич С.Ю. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (4): 519–24. [Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. Problema priverzhennosti v sovremennoi meditsine: vozmozhnosti resheniia, vliianie na rezul'tativnost' terapii i iskhody zabolevaniia. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2017; 13 (4): 519–24 (in Russian).]
24. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутисенко Н.П. Шкала Мориски–Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (1): 63–5. [Lukina Yu.V., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Shkala Moriski-Grina: pliusy i minusy universal'nogo testa, rabota nad oshibkami. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2016; 12 (1): 63–5 (in Russian).]
25. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2008; 10 (5): 348–54.
26. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, Bosworth HB. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med* 2017; 19: 14 (9).
27. Козловский В.И., Симанович А.В. Метод длительного самостоятельного контроля артериального давления. Фокус на повышение эффективности лечения. *Вестн. ВГМУ*. 2016; 15 (1): 63–9. [Kozlovskii V.I., Simanovich A.V. Metod dlitel'nogo samostoiatel'nogo kontroliia arterial'nogo davleniia. Fokus na povyshenie effektivnosti lecheniia. *Vestn. VGMU*. 2016; 15 (1): 63–9 (in Russian).]
28. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Амбулаторные методы регистрации артериального давления в клинической практике. *Кардиология*. 2013; 53 (12): 59–63. [Kotovskaia Yu.V., Kobalava Zh.D. Ambulatornye metody registratsii arterial'nogo davleniia v klinicheskoi praktike. *Kardiologiia*. 2013; 53 (12): 59–63 (in Russian).]
29. Cuffee YL et al. The Effectiveness of Home Blood Pressure on 24 Hour Blood Pressure Control: A Randomized Controlled Trial. *Am J Hypertens* 2018; 29. DOI: 10.1093/ajh/hpy160
30. Bello N et al. Number of Measurements Needed to Obtain a Reliable Estimate of Home Blood Pressure: Results From the Improving the Detection of Hypertension Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7 (20): e008658.
31. Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Чукаева И.И. и др. Мнение экспертов РМОАГ: фиксированная комбинация препаратов азилсартана медоксомил и хлорталидон – расширение возможностей комбинированной терапии артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 6–10. [Chazova I.E., Karpov Yu.A., Chukaeva I.I. et al. Experts of RMOAG opinion: the fixed combination of azilsartan medoxomil and chlortalidon is broadening options of the combined therapy in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (3): 6–10 (in Russian).]
32. Глезер М.Г., Деев А.Д. Как увеличить эффективность антигипертензивной терапии в реальной клинической практике: результаты российской наблюдательной программы ФОРСАЖ. *Кардиология*. 2016; 56 (1): 18–24. [Glezer M.G., Deev A.D. Kak uvelichit' effektivnost' antipertenzivnoi terapii v real'noi klinicheskoi praktike: rezul'taty rossiiskoi nabludatel'noi programmy FORSAZh. *Kardiologiia*. 2016; 56 (1): 18–24 (in Russian).]
33. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Ходорович Н.А. Фиксированная комбинация периндоприла/амлодипина – рациональный выбор для улучшения контроля артериальной гипертензии в клинической практике (результаты программы КОНСТАНТА). *Кардиология*. 2015; 55 (3): 10–6. [Kobalava Zh.D., Kotovskaia Yu.V., Khodorovich N.A. Fiksirovannaia kombinatsiia perindopriila/Amlodipina – ratsional'nyi vybor dlia uluchsheniia kontroliia arterial'noi gipertonii v klinicheskoi praktike (rezul'taty programmy KONSTANTA). *Kardiologiia*. 2015; 55 (3): 10–6 (in Russian).]
34. Недогода С.В. Фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с антагонистом кальция и статином – первая политаблетка. *Доктор.Ру*. 2016; 11: 42–8. [Nedogoda S.V. Fiksirovannaia kombinatsiia inhibitora angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta s antagolistom kalcia i statinom – pervaiia politabletka. *Doktor.Ru*. 2016; 11: 42–8 (in Russian).]
35. López-Jaramillo P, González-Gómez S, Zarate-Bernal D et al. Polypill: an affordable strategy for cardiovascular disease prevention in low-medium-income countries. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2018; 12 (6): 169–74.
36. Павлова Е.А., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Влияние высокочастотной фиксированной комбинации периндоприла А и индапамид на показатели суточного мониторирования артериального давления у пациентов с ранее не контролируемой артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2012. 18 (6): 505–13. [Pavlova E.A., Kotovskaia Yu.V., Kobalava Zh.D. Vliianie vysokochastotnoi fiksirovannoi kombinatsii perindopriila A i indapamida na pokazateli sutochnogo monitorirovaniia arterial'nogo davleniia u patsientov s ranee ne kontrolirovemoi arterial'noi gipertenziei. *Arterial'naia gipertenzia*. 2012. 18 (6): 505–13 (in Russian).]
37. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet* 2014; 383: 1912–9.
38. Бойцов С.А. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (реквизиты): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 1: 53–62. [Boitsov S.A. Ambulatorno-poliklinicheskii registr kardiovaskuliarnykh zabolevanii v Riazanskoii oblasti (rekvizity): osnovnye zadachi, opyt sozdaniia i pervye rezul'taty. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2014; 1: 53–62 (in Russian).]
39. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В. и др. Обучение и самообразование пациента – важный шаг на пути повышения приверженности пациента лечению. Системные гипертензии. 2014; 11 (3): 7–10. [Chazova I.Ye., Ageev F.T., Fofanova T.V. et al. Education and self-education of the patients is an important step towards increasing patients acceptance of therapy. *Systemic Hypertension*. 2014; 11 (3): 7–10 (in Russian).]
40. Давыдов Е.Л., Харьков Е.И., Шапиро Л.А. Особенности приверженности к лечению пациентов артериальной гипертензией старших возрастных групп в зависимости от уровня образования. *Сиб. мед. обозрение*. 2012; 3 (75): 63–7. [Davydov E.L., Khar'kov E.I., Shapiro L.A. Osobennosti priverzhennosti k lecheniiu patsientov arterial'noi gipertoniei starshikh vozzrastnykh grupp v zavisimosti ot urovnia obrazovaniia. *Sib. med. obozrenie*. 2012; 3 (75): 63–7 (in Russian).]
41. Della Mea V. What is e-health (2): the death of telemedicine? *J Med Internet Res* 2001; 3 (2): E22. DOI: 10.2196/jmir.3.2.e22
42. Parati G, Dolan E, McManus R, Omron S. Home blood pressure telemonitoring in the 21st century. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2018; 20 (7): 1128–32.
43. Parati G, Torlasco C, Omron S, Pellegrini D. Smartphone Applications for Hypertension Management: a Potential Game-Changer That Needs More Control. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19 (6): 1–9.
44. Albini F, Liu X, Torlasco C et al. An ICT and mobile health integrated approach to optimize patients' education on hypertension and its management by physicians: The Patients Optimal Strategy of Treatment (POST) pilot study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016; p. 517–20.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ларина Вера Николаевна – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Федорова Екатерина Владимировна – аспирант каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: evfedorova91@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7623-7376

Сидорова Вера Петровна – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ ДКЦ №1. E-mail: kdc1@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0001-6534-7847

Кладовикова Ольга Валерьевна – зав. отд. организационно-методической и клинико-экспертной работы ГБУЗ ДКЦ №1. E-mail: kdc1@zdrav.mos.ru

Vera N. Larina – D. Sci. (Med.), Head of Outpatient Department of Medical Faculty, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Ekaterina V. Fedorova – Candidate of Outpatient Department of Medical Faculty, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: evfedorova91@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7623-7376

Vera P. Sidorova – Cand. Sci. (Med.), Head Physician of State Budgetary Healthcare Institution, Diagnostic Clinical Center №1. E-mail: kdc1@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0001-6534-7847

Olga V. Kladovikova – Head of Department of Organizational and Methodological and Clinical Expert Work, Diagnostic Clinical Center №1

Сартаны в лечении артериальной гипертензии: преимущества кандесартана

М.В. Леонова[✉]

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов России»
✉ anti23@mail.ru

Аннотация

Цель. Представить научный обзор по клинической фармакологии блокаторы рецепторов ангиотензина – АТ II (сартанов), в частности фармакологическим и клиническим особенностям кандесартана.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) с 1999 г.

Результаты. В последние годы блокаторы рецепторов АТ II, или сартаны, широко используются для лечения артериальной гипертензии. Несмотря на общие характеристики этого класса антигипертензивных препаратов, такие как механизм действия, возможность однократного приема в сутки, хорошая переносимость и минимальные побочные эффекты, между препаратами имеются клинико-фармакологические различия, что определяет их эффективность. Показано, что кандесартан отличается кинетикой взаимодействия с АТ₁-рецепторами, что обеспечивает более выраженный гипотензивный эффект и высокий индекс trough/peak гипотензивного эффекта. Фармакокинетика и гипотензивный эффект кандесартана не зависят от генетического полиморфизма метаболизирующего фермента CYP2C9. По результатам ряда метаанализов кандесартан показывает преимущества по степени снижения артериального давления (АД), что обеспечивает ему АД-зависимые преимущества; в крупном наблюдательном исследовании кандесартан показал лучшие результаты влияния на сердечно-сосудистые исходы артериальной гипертензии в сравнении с лозартаном, что демонстрирует возможные АД-независимые клинико-фармакологические преимущества. В настоящее время стоимость лечения сартанами становится более доступной с экономической стороны, что обусловлено появлением препаратов-генериков. В ряду генериков кандесартана достойное место в нашей стране занимает Гипосарт (производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша), продемонстрировавший биоэквивалентность оригинальному препарату, что важно с позиции доказательной медицины.

Заключение. Кандесартан является одним из наиболее мощных препаратов класса блокаторов рецепторов АТ II, что подтверждается его клинико-фармакологическими особенностями. В ряде исследований и метаанализов продемонстрированы преимущества гипотензивной и отдаленной эффективности, что связано с АД-зависимыми и АД-независимыми эффектами, обусловленными особенностями взаимодействия с рецепторами.

Ключевые слова: сартаны, кандесартан, гипотензивный эффект, артериальная гипертензия, генетический полиморфизм.

Для цитирования: Леонова М.В. Сартаны в лечении артериальной гипертензии: преимущества кандесартана. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 25–30. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190280

Review

Sartans in hypertension treatment: advantages of candesartan use

Marina V. Leonova[✉]

Interregional Public Organization “Russian Association of Clinical Pharmacologists”
✉ anti23@mail.ru

Abstract

Aim. To present a scientific review of angiotensin II (AT II) receptor blockers (sartans) clinical pharmacology, in particular pharmacologic and clinical characteristics of candesartan.

Materials and methods. A literature search for Russian and foreign publications since year 1999 was conducted in Russian and international databases (PubMed, eLibrary and others) in order to write this review.

Results. In the last years AT II receptor blockers or sartans have been widely used for arterial hypertension treatment. Despite general characteristics of this antihypertensive medications group such as mechanism of action, possibility of administration one time a day, good tolerance, and minimal adverse effects, there are clinical and pharmacological differences between medications that determine their effectiveness. It is shown that candesartan kinetics of interaction with AT receptors is specific, that results in more expressed hypotensive effect and high trough/peak index of hypotensive effect. Candesartan pharmacokinetics and hypotensive effect do not depend on CYP2C9 metabolizing ferment genetic polymorphism. According to several metaanalyses results candesartan has advantages in level of blood pressure (BP) decrease that results in BP-dependent advantages. In a large observational study candesartan showed better results of influence on arterial hypertension cardiovascular outcomes in comparison with losartan, that demonstrates possible BP-independent clinical and pharmacological advantages. At present sartan therapy is becoming more affordable because of generics development. Hyposart (manufacturer – pharmaceutical company Polpharma, Poland) has an acknowledged place among candesartan generics. It has shown complete equivalence to original medication in bioequivalence studies, what is important in evidence-based medicine.

Conclusion. Candesartan is one of the most powerful medications of AT II receptor blockers group that is proved by its clinical and pharmacological characteristics. Advantages of its hypotensive effect and long-term effectiveness were demonstrated in several studies and metaanalyses and are associated with BP-dependent and BP-independent effects determined by receptor interaction characteristics.

Key words: sartans, candesartan, hypotensive effect, arterial hypertension, genetic polymorphism.

For citation: Leonova M.V. Sartans in hypertension treatment: advantages of candesartan use. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 25–30. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190280

В последние годы блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), или сартаны, стали все более широко использоваться для лечения артериальной гипертензии (АГ). В пользу применения сартанов послужил ряд крупнейших метаанализов исследований, показавших их эффективность и безопасность по отдаленным исходам АГ. Первый метаанализ, проведенный группой Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' (29 рандомизированных контролируемых исследований – РКИ, n=162 341), показал, что сартаны, подобно другим классам антигипертензивных препаратов (АГП), обычно используемым для снижения артериально-

го давления (АД), приводят к снижению риска главных сердечно-сосудистых исходов на 10% [1]. В крупнейшем метаанализе M.Law и соавт. (147 РКИ, n=464 000) также было подтверждено, что сартаны сопоставимо с другими классами препаратов уменьшают риск развития исходов, связанных с ишемической болезнью сердца, и имеют дополнительное преимущество в 10% снижении риска инсульта при лечении АГ [2].

Снижение АД является одной из первичных задач при лечении пациентов с АГ; степень снижения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) ассоциируется с пред-

Таблица 1. Кинетика взаимодействия с рецепторами бифениловых сартанов
Table 1. Kinetics of interaction with biphenyl sartans receptors

Препараты	Сила связи с рецептором	Диссоциация из связи с рецептором (T _{1/2} , мин)
Кандесартан	1**	120
Олмесартан	0,73	75
EXP3174*	0,45	30
Телмисартан	0,083	25
Валсартан	0,17	17
Ирбесартан	0,15	7
Лозартан	0,014	Быстро

*Активный метаболит лозартана; **сила связывания кандесартана принята за 1.
*Losartan active metabolite; **Candesartan binding force is taken as 1.

Таблица 2. Сравнительная характеристика сартанов по аффинности к АТ₁-рецепторам
Table 2. Comparative characteristics of sartans according to AT₁ receptors affinity

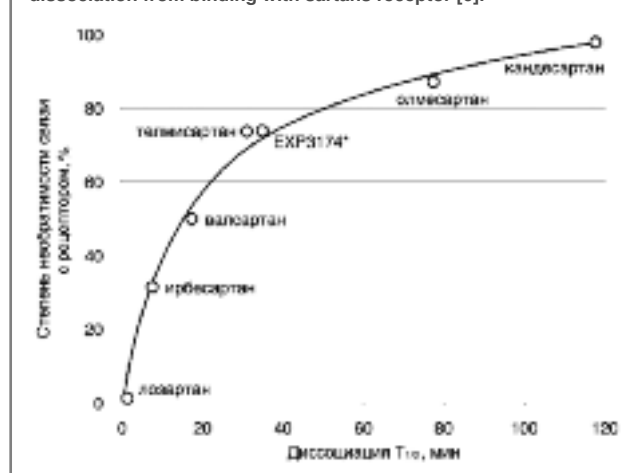
Препараты	Аффинность к рецепторам	Сила связи с рецептором
Кандесартан	8,43	10,08
Азилсартан	8,51	9,90
Олмесартан	8,17	9,90
EXP3174*	8,17	9,62
Телмисартан	8,33	9,48
Валсартан	8,46	9,26
Ирбесартан	8,72	8,52
Эпросартан	8,26	8,80
Лозартан	7,71	8,15

*Активный метаболит лозартана.
*Losartan active metabolite.

отвращением заболеваемости и смертности в отдаленном периоде. В этой связи с 2000-х годов введено понятие целевого уровня АД, который обеспечивает максимальное снижение частоты случаев осложнений АГ. Целевым уровнем считалось снижение АД менее 140/90 мм рт. ст. для всей популяции пациентов с АГ. Однако в последние 2–3 года происходит переосмысление значимости факторов-предикторов неблагоприятного прогноза течения АГ, и вновь большое внимание направлено на роль АД. В post-hoc-анализах результатов крупнейших РКИ VALUE, ONTARGET, TRANSCEND и нового РКИ SPRINT проводилось сравнение частоты исходов при целевом и более низком уровне АД. Установлено, что более интенсивное снижение САД < 130 мм рт. ст. позволяет добиться дополнительного снижения риска развития инфаркта миокарда, инсульта и даже смертности. А в последнем крупном метаанализе D.Ettehad и соавт. (123 РКИ, n=613 815) проведена переоценка значимости степени снижения САД и было показано, что снижение на каждые 10 мм рт. ст. сопровождается уменьшением риска главных сердечно-сосудистых исходов на 20%, инсульта – на 27% и смертности – на 13%, причем максимальное уменьшение риска осложнений наблюдается при уровне САД < 130 мм рт. ст. [3]. Эти результаты повлияли на внесение изменений в целевые значения АД в последних Европейских клинических рекомендациях по лечению АГ: при условии хорошей переносимости лечения значения АД должны быть нацелены на 130/80 мм рт. ст., а у пациентов моложе 65 лет рекомендуется уровень САД 120–129 мм рт. ст. [4].

Таким образом, выраженность гипотензивного эффекта АГП имеет особенно важное значение в достижении отдаленной

Рис. 1. Корреляция между степенью необратимости связи с рецептором и диссоциацией из связи с рецептором сартанов [6].
Fig. 1. Correlation between receptor binding non-reversibility and dissociation from binding with sartans receptor [6].



ленной эффективности. Для достижения столь значимого снижения АД в клинической практике, безусловно, должны использоваться высокоэффективные АГП.

В класс сартанов входит 8 препаратов – лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан, эпросартан, олмесартан, азилсартан. Несмотря на общие характеристики этого класса АГП, такие как одинаковый механизм действия, возможность однократного приема в сутки, преимущественно внепочечный путь экскреции, хорошая переносимость и минимальные побочные эффекты, что объединяется в класс-эффект, между препаратами имеются клинко-фармакологические различия, что в первую очередь определяет их гипотензивный эффект.

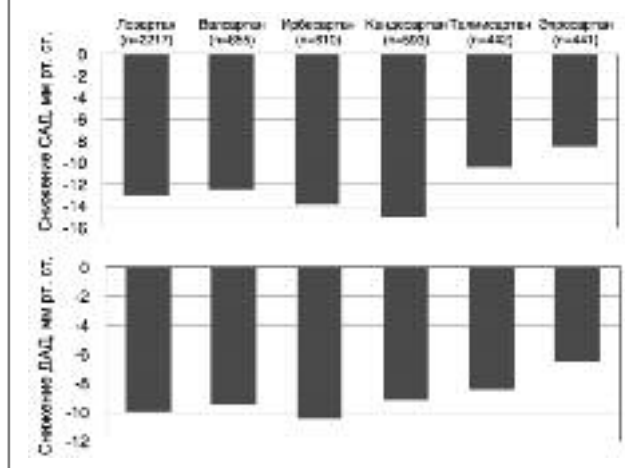
Взаимодействие с рецепторами ангиотензина II 1-го типа

Главной фармакологической мишенью действия сартанов являются рецепторы ангиотензина II 1-го типа (АТ₁-рецепторы), через которые опосредуются все прессорные, провоспалительные и трофические эффекты АТ II. По химическому строению большинство сартанов относятся к бифенилтетразолам и характеризуются разной кинетикой взаимодействия с рецепторами [5]. В исследованиях in vitro показано, что среди бифениловых производных кандесартан отличается наиболее высокой силой связи с рецептором, условно принятой за 1, и самой большой длительностью связи с рецептором (табл. 1), тогда как лозартан имеет наименьшую силу связи и быструю диссоциацию из связи с рецептором. Дальнейшие исследования авторов кинетики взаимодействия с рецепторами подтвердили преимущества кандесартана с большим набором препаратов (рис. 1) и построили линейку сравнения по силе связи: кандесартан ~ олмесартан ~ EXP3174 > валсартан ~ ирбесартан >> лозартан [6]. Эти данные согласуются с другим исследованием in vitro, в котором по аффинности к АТ₁-рецепторам кандесартан имел сопоставимый показатель с другими препаратами, а по силе связи с рецептором превосходил все другие сартаны, даже азилсартан и олмесартан (табл. 2) [7].

Таким образом, кандесартан имеет явные преимущества в сравнении с другими препаратами по показателям взаимодействия с АТ₁-рецепторами в виде большей силы связи и медленной диссоциации с рецепторами, что может соответствовать длительному почти необратимому блокированию рецептора. Такие различия в кинетике взаимодействия с АТ₁-рецепторами между сартанами в большей степени обуславливают различия в выраженности главного гипотензивного эффекта, чем фармакокинетические свойства (например, период полувыведения – T_{1/2}).

Рис. 2. Сравнение степени снижения САД и ДАД разными сартанами в метаанализе 51 РКИ [8].

Fig. 2. Comparison of degree of SBP and DBP reduction with the use of different sartans in metaanalysis of 51 RCT [8].



Гипотензивная эффективность

На сравнительную оценку разных препаратов класса сартанов было направлено много усилий и выполнен ряд метаанализов и систематических обзоров.

В наиболее раннем метаанализе 51 двойного слепого РКИ (n=12 000) проводилось сравнение гипотензивной эффективности 6 сартанов [8]. Результаты показали наиболее выраженное снижение АД на фоне применения кандесартана в диапазоне терапевтических доз 8–32 мг/сут: ΔСАД/ΔДАД составило -14,7/-9,5 мм рт. ст. (рис. 2).

Более детальный сравнительный анализ выраженности гипотензивного эффекта разных сартанов был выполнен в Кохрейновском метаанализе В.Нерап и соавт. [9]. Включено в анализ 46 двойных слепых РКИ по применению 7 препаратов в течение до 12 нед в сравнении с плацебо с участием 13 451 пациента (средний возраст 55 лет). Оценка степени снижения САД и ДАД проводилась для разных дозировок препаратов в диапазоне терапевтических: начальная доза (1/4 максимальной дозы), средняя доза (1/2 максимальной дозы) и максимальная доза. Исходный уровень АД составил 155,6/101 мм рт. ст. и средняя степень снижения для всей группы сартанов – -12,7/-8,4 мм рт. ст. (рис. 3). Анализ снижения АД показал, что для сартанов в диапазоне терапевтических доз имеются дозозависимость гипотензивного действия и некоторые различия между препаратами, что позволяет определять эквивалентные дозы. Кандесартан в сравнении с другим препаратами отличался большим снижением САД и ДАД для максимальной дозы 32 мг/сут (-12,3/-7,6 мм рт. ст.), а также при приеме 1/2 максимальной дозы (-9,95/-5,86 мм рт. ст.) и 1/4 максимальной дозы (-9,93/-6,42 мм рт. ст.).

Кроме того, для сравнения гипотензивного эффекта кандесартана и лозартана был проведен еще один метаанализ 12 РКИ (n=3644) [10]. Особенностью данного анализа была оценка гипотензивного эффекта с помощью офисного измерения АД через 24 ч после завершения лечения (последнего приема препаратов); длительность исследований составляла 6–12 нед. В результате лечения кандесартаном в диапазоне доз 8–32 мг было отмечено более выраженное среднее снижение САД и ДАД в сравнении с лозартаном в диапазоне доз 50–100 мг: на -2,97 и -1,76 мм рт. ст. соответственно (p<0,001). Однако при сравнении эквивалентных доз кандесартана 16 мг и лозартана 100 мг преимущество кандесартана было более выраженным: на -10,98 и -0,83 мм рт. ст. соответственно (p<0,05). Оценка частоты достижения целевого уровня АД в конце исследований также показала достоверное преимущество кандесартана (относительный риск 1,26; p=0,008). Клиническая значимость полученных раз-

Рис. 3. Сравнение степени снижения САД и ДАД разными сартанами в Кохрейновском метаанализе 46 РКИ [9].

Fig. 3. Comparison of degree of SBP and DBP reduction with the use of different sartans in Cochrane metaanalysis of 46 RCT [9].

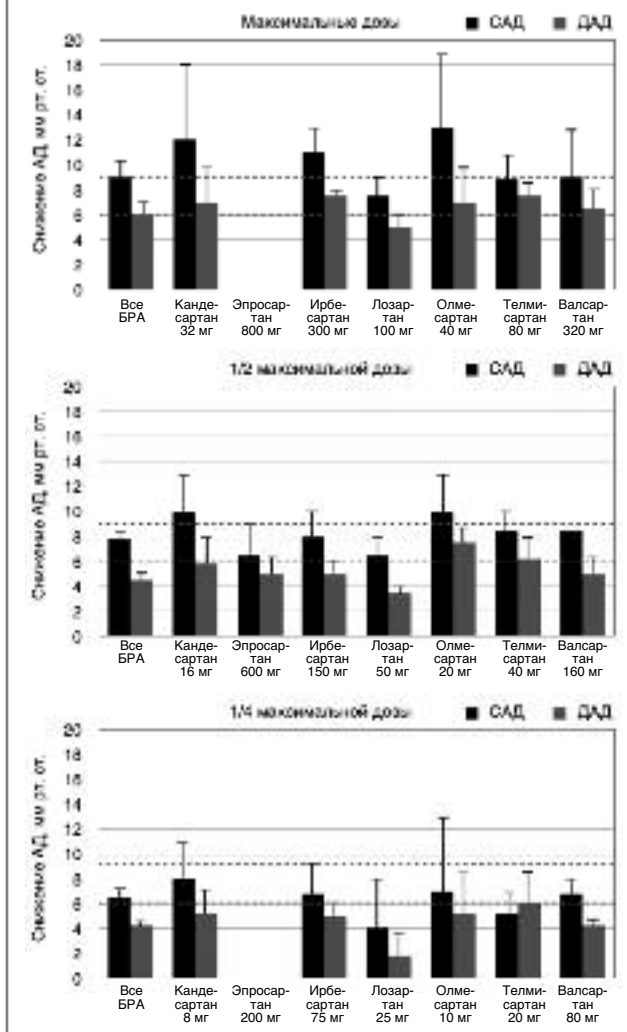
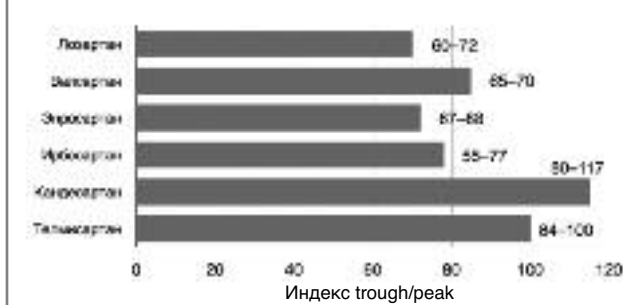


Рис. 4. Индекс trough/peak разных препаратов класса сартанов (%) [14].

Fig. 4. Trough/peak index of different sartans (%) [14].



личий по степени снижения АД ассоциируется с данными крупных эпидемиологических исследований, что каждые 2 мм рт. ст. снижения САД обеспечивают более низкую смертность от инсульта примерно на 10% и от инфаркта миокарда – на 7% [11].

В сетевом метарегрессионном анализе 208 двойных слепых РКИ (n=94 305) по оценке степени снижения САД и ДАД гипотензивными препаратами разных фармакологических классов (β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция, диуретиков, сартанов) в течение 8 нед монотерапии кандесартан занял 5-е место из 24 препаратов; ΔСАД -13,8 мм рт. ст. и ΔДАД -8,9 мм рт. ст. [12].

Одной из важных характеристик гипотензивного препарата является длительность терапевтического эффекта, которая влияет на адекватность контроля уровня АД в течение 24 ч, особенно в конце интервала дозирования при однократном режиме в день (непосредственно перед следующей запланированной дозой). Для достижения цели максимального снижения повреждения органов-мишеней гипотензивный эффект препаратов должен быть плавным, постепенным и устойчивым в течение суток. Индекс trough/peak отражает характер снижения АД и определяется с помощью суточного амбулаторного мониторингирования. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США установило стандарт для АГП с позиции индекса trough/peak не менее 0,50 (или 50%) и даже 0,60 [13]. При этом сартаны, несмотря на однократный режим применения, различаются как по максимальному снижению АД (peak), так и по остаточному эффекту в конце интервала дозирования (trough). Канделсартан обеспечивает более последовательный контроль АД в течение всего 24-часового периода дозирования и имеет индекс trough/peak >80% (рис. 4) [14]. В отличие от канделсартана лозартан оказывает недостаточный контроль АД в ранние утренние часы, когда плазменные концентрации препарата самые низкие.

Значимость остаточного снижения АД в конце интервала дозирования имеет значение в случае пропуска доз препаратов, что может иметь место в условиях реальной практики.

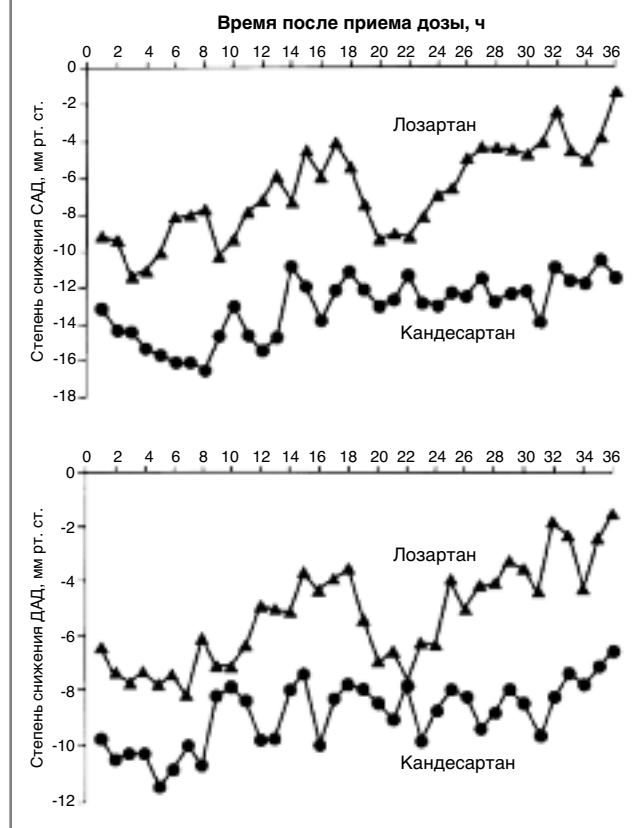
В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании проводили сравнение выраженности гипотензивного эффекта между канделсартаном и лозартаном в условиях пропуска очередной дозы [15]. В исследовании участвовали 268 пациентов с АГ 1–2-й степени, которым в течение 8 нед проводили терапию эквивалентными дозами – канделсартана 8–16 мг/сут и лозартана 50–100 мг/сут. Через 8 нед на фоне получения стабильного гипотензивного эффекта пациенты пропускали очередную дозу приема препаратов; эффект оценивали с помощью суточного мониторингирования АД в течение 36 ч. По результатам выраженность гипотензивного эффекта при использовании эквивалентных доз канделсартана была достоверно большей, чем лозартана; степень снижения среднесуточного САД/ДАД в день приема составила 14,5/9,4 мм рт. ст. для канделсартана и 10,3/7,7 мм рт. ст. для лозартана ($p < 0,001$), а в день пропуска доз – 11,9/8 и 6,1/4,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$), что явно недостаточно для поддержания эффекта (рис. 5). Таким образом, канделсартан имеет не только более выраженный гипотензивный эффект в сравнении с лозартаном, но и большую длительность поддержания гипотензивного эффекта свыше 24 ч, что может объясняться фармакологическими и фармакодинамическими преимуществами.

Фармакогенетика сартанов

Эффективность сартанов может также определяться вариативностью печеночного метаболизма, характеризующегося генетическим полиморфизмом. Важным печеночным ферментом, участвующим в метаболизме сартанов, является CYP2C9. Его генетический полиморфизм характеризуется вариантными аллелями со сниженной активностью – CYP2C9*2 и CYP2C9*3, активность последнего снижена почти на 90% [16]. Встречаемость полиморфизма преобладает среди европейской популяции: для аллеля CYP2C9*2 – 8–14%, для аллеля CYP2C9*3 – 4–16% [17]. Лишь некоторые сартаны метаболизируются ферментами системы цитохрома P450 и являются субстратами CYP2C9 – лозартан, ирбесартан, канделсартан, валсартан [16, 17]. Среди них лозартан на 50–70% метаболизируется CYP2C9 в активный метаболит E-3174, который имеет важное клиническое значение в гипотензивном эффекте препарата; у носителей вариантных аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3

Рис. 5. Динамика снижения САД и ДАД на фоне пропуска дозы канделсартана и лозартана по данным 36-часового суточного мониторингирования АД [15].

Fig. 5. SBP and DBP reduction dynamics according to 36-hour BP monitoring performed after a dose of candesartan and losartan was missed [15].



значимо уменьшается образование активного метаболита [16]. Решающее значение в нарушении образования и кинетике метаболита E-3174 имеет вариантный аллель CYP2C9*3, при этом образуется менее 1% метаболита от дозы, а показатель кинетики AUC (площадь под кривой концентрация–время) снижается до 8–50% [18]. В результате снижается гипотензивный эффект лозартана у носителей полиморфизма с CYP2C9*3 [16].

Для ирбесартана носительство вариантного «медленно-го» аллеля CYP2C9*3 сопровождается почти двукратным замедлением клиренса и повышением плазменной концентрации, что было отмечено на большой китайской популяции пациентов с АГ ($n=711$), но без значимого влияния на гипотензивную эффективность [19]. Однако в шведском исследовании SILVHIA у пациентов с АГ – носителей CYP2C9*3 отмечалось более выраженное снижение ДАД [20].

Для канделсартана клиническая значимость полиморфизма CYP2C9 менее очевидна. В экспериментальном фармакогенетическом исследовании с помощью печеночных микросом проводилось изучение роли дикого и вариантного аллеля CYP2C9 на метаболизм канделсартана и не было показано значимых различий в параметрах [21].

В специальном фармакогенетическом исследовании у 246 здоровых добровольцев европейской популяции изучали влияние полиморфизма изоферментов CYP2C9 и CYP2C8 на фармакокинетику 4 сартанов – лозартана, валсартана, канделсартана и телмисартана [22]. Результаты подтвердили наличие ассоциации полиморфизма только для фармакокинетики лозартана и валсартана. Так, носители вариантного аллеля CYP2C9*3 имели более высокий период полувыведения ($T_{1/2}$) лозартана в сравнении с носителями дикого генотипа (3,1 ч против 2,3 ч, $p < 0,05$), а уровень плазменной концентрации метаболита E-3174 был достоверно ниже у носи-

телей вариантного генотипа CYP2C9*3 (154,0 нг/мл против 291,6 нг/мл, $p \leq 0,001$). Носители вариантного аллеля CYP2C8*2 имели более быстрый клиренс ($1,07 \pm 0,57$ л/ч·кг, $p \leq 0,01$), а носители вариантного аллеля CYP2C8*3 имели более медленный клиренс ($0,35 \pm 0,49$ л/ч·кг; $p \leq 0,001$) в сравнении с носителями дикого генотипа ($0,48 \pm 0,72$ л/ч·кг). Полиморфизм CYP2C9 и CYP2C8 не имел влияния на фармакокинетику кандесартана и телмисартана.

Влияние на исходы АГ

Имеющиеся различия между сартанами по аффинности к АТ₁-рецепторам могут отвечать за различия в степени не только гипотензивного эффекта, но и в органопротективных эффектах. Известно, что через АТ₁-рецепторы АТ II вызывает ряд потенциально вредных эффектов, включая повышение АД, прогрессирование атеросклероза, гипертрофию миокарда и сосудов. Фармакология взаимодействия с АТ₁-рецепторами различается между сартанами, в частности между лозартаном и кандесартаном. Клиническая значимость этих особенностей имеет выражение в гипотензивной эффективности, и тем более на отдаленных исходах АГ.

Для выявления этих клинических различий было предпринято наблюдательное исследование в Швеции, в которое включались 14 100 пациентов из национального регистра АГ, из них получали 6771 – лозартан и 7329 – кандесартан на фоне сопутствующей фармакотерапии [23]. Первичным комбинированным исходом учитывали сердечно-сосудистую смертность, сердечно-сосудистую заболеваемость (хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, аритмии, заболевания периферических артерий, инфаркт миокарда, инсульт) и реваскуляризацию. Длительность наблюдения составила период с 1999 по 2007 г., максимально 9 лет, или 36 339 пациенто-лет. Несмотря на отсутствие достоверных различий по достигнутому среднему уровню АД в группах (148/84 и 148/83 мм рт. ст.), кандесартан был на 14% более эффективным в снижении риска первичной конечной точки, чем лозартан (относительный риск 0,86, $p=0,0062$). По сравнению с лозартаном риск случаев хронической сердечной недостаточности в группе кандесартана был достоверно ниже и составил 0,64 ($p=0,0004$), сердечной аритмии – 0,80 ($p=0,033$), мерцательной аритмии – 0,77 ($p=0,017$) и заболеваний периферических артерий – 0,61 ($p=0,014$). Для других сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация) риск в

группе кандесартана также был меньше, чем в группе лозартана, но не имел достоверности различий. Преимущество кандесартана было устойчивым в анализе разных подгрупп пациентов (пол, возраст, отсутствие или наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний или сахарного диабета) [24].

Результаты этого исследования показывают наличие АД-независимых эффектов для кандесартана, связанных с фармакологическими различиями в классе сартанов (например, длительность взаимодействия с АТ₁-рецепторами), которые привели к важным клиническим эффектам. Хотя уровень АД определяли офисным методом в дневное время, а суточное мониторирование АД не проводилось, но могло выявить дополнительный гипотензивный эффект для кандесартана. Данное наблюдательное

исследование, основанное на реальной клинической практике (электронный регистр), является альтернативным методом оценки в отсутствие прямых сравнительных РКИ.

Заключение

Кандесартан является одним из наиболее мощных препаратов класса БРА. Клинико-фармакологические свойства кандесартана обеспечивают препарату высокую аффинность к АТ₁-рецепторам и медленную кинетику связи с рецепторами, что позволяет характеризовать гипотензивный эффект как более выраженный и более продолжительный. В ряде исследований и метаанализов преимущества гипотензивной эффективности кандесартана были продемонстрированы в сравнении как с другими сартанами, так и другими классами АГП, что может иметь дополнительную

клиническую значимость в отдаленной эффективности при лечении АГ по АД-зависимому улучшению исходов. Эти преимущества нашли подтверждение и при оценке конечных исходов АГ в популяционном исследовании в виде предупреждения сердечно-сосудистой смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости и реваскуляризации, что может иметь значение в развитии АД-независимых эффектов, обусловленных особенностями взаимодействия с рецепторами.

В настоящее время стоимость лечения сартанами становится более доступной с экономической стороны, что обусловлено появлением препаратов-генериков. В ряду генериков кандесартана достойное место в нашей стране занимает Гипосарт (производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша), продемонстрировавший биоэквивалентность [25] оригинальному препарату, что важно с позиции доказательной медицины.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362 (9395): 1527–35.
- 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.
- Ettihad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387 (10022): 957–67.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
- Vauquelin G, Fierens F, Van Liefde I. Long-lasting angiotensin type 1 receptor binding and protection by candesartan: comparison with other biphenyl-tetrazole sartans. *J Hypertens* 2006; 24 (Suppl. 1): S23–S30.
- Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan – AT1 receptor interactions: In vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302 (2): 237–43.
- Michel MC, Foster C, Brunner HR, Liu L. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 2013; 65: 809–48.
- Conlin PR. Angiotensin II antagonists in the treatment of hypertension: more similarities than differences. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2000; 2 (4): 253–57.
- Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Sys Rev* 2008; 4: CD003822.
- Zheng Z, Shi H, Jia J et al. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011; 12 (3): 365–74.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual BP to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 14: 1903–13.
- Paz MA, de-La-Sierra A, Sáez M et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (30): e4071.
- Meredith PA, Elliott HL. FDA guidelines on trough: peak ratios in the evaluation of antihypertensive agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 (Suppl. 5): S26–S30.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Соплеуенко А.В. и др. Кандесартан – новый блокатор AT₁-ангиотензиновых рецепторов: особенности фармакологии и опыт использования при артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2004; 1: 55–65.
[Sidorenko B.A., Preobrazhenskii D.V., Soplevenko A.V. et al. Kandesartan – novyi blokator AT₁-angiotenzinovykh retseptorov: osobennosti farmakologii i opyt ispol'zovaniia pri arterial'noi gipertenzii. *Kardiologiya*. 2004; 1: 55–65 (in Russian).]
- Lacourciere Y, Asmar R. for the Candesartan/Losartan study investigators. A Comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1181–7.
- Wang B, Wang J, Huang S-Q et al. Genetic Polymorphism of the Human Cytochrome P450 2C9 Gene and Its Clinical Significance. *Cur Drug Metab* 2009; 10: 781–834.
- Israli ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14 (Suppl. 1): S73–S86.
- Yasar U, Forslund-Bergengren C, Tybring G et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71 (1): 89–98.
- Hong X, Zhang S, Mao G et al. CYP2C9*3 allelic variant is associated with metabolism of irbesartan in Chinese population. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61 (9): 627–34.
- Hallberg P, Karlsson J, Kurland L et al. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens* 2002; 20 (10): 2089–93.
- Hanatani T, Fukuda T, Ikeda M et al. CYP2C9*3 influences the metabolism and the drug-interaction of candesartan in vitro. *Pharmacogenomics* 2001; 1: 288–92.
- Cabaleiro T, Román M, Ochoa D et al. Evaluation of the Relationship between Sex, Polymorphisms in CYP2C8 and CYP2C9, and Pharmacokinetics of Angiotensin Receptor Blockers. *Drug Metab Dispos* 2013; 41: 224–9.
- Kjeldsen SE, Stålhammar J, Hasvold P et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 263–73.
- Russell D, Stålhammar J, Bodegard J et al. Cardiovascular events in subgroups of patients during primary treatment of hypertension with candesartan or losartan. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13 (3): 189–97.
- Отчет о результатах исследования CNDN-01 «Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Гипосарт, таблетки 32 мг, Фармацевтический завод "Польфарма" АО (Польша), и Атаканд®, таблетки 32 мг, "АстраЗенка АБ" (Швеция), с участием здоровых добровольцев». М., 2013.
[Otchet o rezul'tatakh issledovaniia CNDN-01 "Otkrytoe, randomizirovannoe, perekrestnoe issledovanie sravnitel'noi farmakokinetiki i bioekvivalentnosti preparatov Gipsart, tabletki 32 mg, Farmatsevticheskii zavod "Pol'farma" AO (Pol'sha), i Atakand®, tabletki 32 mg, "AstraZeneka AB" (Shvetsiia), s uchastiem zdorovykh dobrovol'tsev". Moscow, 2013 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

Marina V. Leonova – Corr. Memb. of RANS, D. Sci. (Med.), Prof., clinical pharmacologist, Member of Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists in Russia". E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019

Возрастные аспекты острого инфаркта миокарда

Е.В.Хоролец^{✉1}, С.В.Шлык¹, О.И.Бычкова^{1,2}

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

²Управление федеральной службы безопасности Российской Федерации по Волгоградской области. 400131, Россия, Волгоград, ул. Краснознаменская, д. 17

✉kata_maran@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучить клинико-лабораторные особенности пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) в зависимости от возраста.

Материалы и методы. Включены 150 человек с диагнозом ОИМпST в 1-е сутки заболевания. Изучались клинические, лабораторные особенности пациентов. В динамике стационарного лечения при госпитализации (визит 1) и выписке (визит 2) оценивали показатели N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) и ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15).

Результаты. Средний возраст пациентов с ОИМпST составил 61,7±2,9 года. Изложены возрастные клинико-лабораторные особенности течения ОИМпST. При сопоставимых гемодинамических данных маркеров некроза миокарда у пациентов с ОИМпST с возрастом выявлено статистически значимое увеличение уровня NTproBNP и GDF-15. Увеличение уровня GDF-15 у пациентов старше 60 лет более 1200 нг/мл отождествляется с высоким риском повторного инфаркта миокарда. В динамике стационарного лечения больных с ОИМпST до 75 лет выявлено снижение лабораторных показателей NTproBNP и GDF-15. Показатель NTproBNP имеет положительную корреляцию с функциональным классом хронической сердечной недостаточности ($r=0,20$; $p<0,04$), шкалой GRACE ($r=0,38$; $p<0,001$), отражая неблагоприятный прогноз больных с ОИМпST.

Выводы. На госпитальном этапе лечения больных с ОИМпST отмечены снижение уровня NTproBNP и GDF-15 у лиц до 75 лет, увеличение данных показателей у пациентов старше 75 лет, что определяет наиболее неблагоприятный прогноз.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, возраст.

Для цитирования: Хоролец Е.В., Шлык С.В., Бычкова О.И. Возрастные аспекты острого инфаркта миокарда. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 31–35. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.180087

Original Article

Age aspects of acute myocardial infarction

Ekaterina V. Khorolets^{✉1}, Sergey V. Shlyk¹, Olga I. Bychkova^{1,2}

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

²Department of the Federal Security Service in the Volgograd region. 17, Krasnoznamenskaya st., Volgograd, 400131, Russian Federation

✉kata_maran@mail.ru

Abstract

Aim. To study the clinical and laboratory features of patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) depending on age.

Materials and methods. Included 150 people diagnosed with STEMI in the first day of the disease. Clinical, laboratory features of patients were studied. In the dynamics of inpatient treatment, with hospitalization (visit 1) and discharge (visit 2), indicators of the N-terminal prostatic natriuretic peptide (NTproBNP) and growth differentiation factor 15 (GDF-15) were evaluated.

Results. The average age of patients with STEMI was 61.7±2.9 years. The age-related clinical and laboratory features of the course of STEMI are described. With comparable hemodynamic data, markers of myocardial necrosis in patients with STEMI with age, a statistically significant increase in the level of NTproBNP and GDF-15 was detected. An increase in GDF-15 levels in patients over 60 years old >1200 ng/ml identifies a high risk of recurrent myocardial infarction. In the dynamics of inpatient treatment of patients with STEMI up to 75 years, a decrease in laboratory parameters NTproBNP and GDF-15 was revealed. The NTproBNP indicator has a positive correlation with the functional class of chronic heart failure ($r=0,20$, $p<0,04$), the GRACE scale ($r=0,38$, $p<0,001$), reflecting the unfavorable prognosis of patients with STEMI.

Conclusions. At the hospital stage of treatment of patients with STEMI at the hospital stage of treatment, there was a decrease in the level of NTproBNP and GDF-15 in patients under 75 years of age, an increase in these indicators in patients over 75 years of age, which determines the most unfavorable prognosis.

Key words: acute myocardial infarction, heart failure, age.

For citation: Khorolets E.V., Shlyk S.V., Bychkova O.I. Age aspects of acute myocardial infarction. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 31–35. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.180087

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности ишемическая болезнь сердца, являются основной причиной смертности населения в индустриально развитых странах [1]. Влияя на корригируемые факторы риска: показатели гемодинамики, липидного, углеводного обмена – у пациентов с ССЗ возможно улучшить прогноз заболевания [2, 3]. При этом, изучая некорригируемые факторы риска: пол, возраст, отягощенный наследственный анамнез, – кардиологи определяют своевременную тактику первичной и вторичной профилактики ССЗ. Перенесенный острый инфаркт миокарда (ОИМ), наличие сердечной недостаточности (СН) [4], другие сопутствующие хронические заболевания влияют на риск развития острого коронарного синдрома (ОКС). У лиц пожилого и старческого возраста с ОИМ чаще имеет место атипичное течение с большим количеством осложнений на фоне сопутствующей патологии. Наличие выраженной дисфункции левого желудочка, многососудистого поражения у пациентов старшего возраста создает высокий риск осложнений и неблагоприятного исхода [5, 6].

В настоящее время продолжается поиск лабораторных маркеров оценки риска развития ССЗ. В экспериментальной модели ОИМ и ССЗ в тканях сердца мышей выявлено увеличение уровня экспрессии ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15). GDF-15 является членом суперсемейства белков трансформирующего фактора роста β , регулирует позднюю фазу активации макрофагов, обладает сильным противовоспалительным действием, тормозит перерождение макрофагов в пенные клетки [7]. Изучается роль GDF-15 в развитии риска ОИМ и их осложнений. В современной практике для оценки прогноза СН используется N-терминальный промозговой натрийуретический пептид (NTproBNP), в том числе у пациентов с ОИМ. Уровень NTproBNP в крови повышается на ранних стадиях нарушения функции миокарда и диастолической дисфункции [8]. Значение NTproBNP позволяет оценить неблагоприятный прогноз хронической СН (ХСН), мониторировать эффективность лечения пациентов. Повышенная концентрация NTproBNP у больных с ОИМ является негативным прогностическим критерием.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ОИМпST в зависимости от возраста
Table 1. Clinico-laboratory characteristics of patients with STEMI depending on age

Показатель	Общая характеристика пациентов	Возраст пациентов, лет		
		до 60	60–75	старше 75
Возраст, лет	61,7±2,9	51,1±1,1	67,5±0,8*	78,9±0,9***
САД, мм рт. ст.	135,0±27,6	135,4±2,7	135,9±4,2	130,9±5,7
ДАД, мм рт. ст.	81,9±14,9	83,22±1,51	82,0±1,8	80,4±4,1
ЧСС, уд/мин	81,6±18,5	82,0±2,1	79,8±2,4	85,9±4,3
ИМТ, кг/м²	29,4±3,6	30,2±1,2	31,0±1,3	31,6±2,6
Шкала GRACE, баллы	161,3±2,6	142,4±2,7	174,7±3,5*	193,1±6,1***
Креатинин, мкмоль/л	84,7±23,0	79,8±3,1	87,5±3,5*	91,0±9,9
СКФ, мл/мин/1,73 м²	81,2±1,9	92,2±2,9	74,7±2,8*	68,3±4,6
Тропонин I, нг/л	13,2±1,4	14,6±2,2	14,4±2,9	14,2±4,0
ОХС, ммоль/л	5,7±1,3	5,8±0,2	5,9±0,2	5,4±0,2**
Индекс атерогенности	3,4±0,1	3,3±0,1	3,7±0,1*	3,2±0,1**

*Уровень статистической значимости $p<0,05$ при сравнении групп до 60 лет и 60–75 лет; ** $p<0,05$ при сравнении групп 60–75 лет и старше 75 лет; *** $p<0,05$ при сравнении групп до 60 лет и старше 75 лет.
 *Statistical significance level $p<0,05$ when comparing groups of patients younger than 60 years and 60–75 years; ** $p<0,05$ when comparing groups of patients aged 60–75 years and older than 75 years; *** $p<0,05$ when comparing groups of patients younger than 60 years and older than 75 years.

Пациенты с ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST) имеют наиболее неблагоприятный прогноз осложнений на госпитальном этапе лечения. Необходимо дальнейшее изучение прогноза пациентов с ОИМ с учетом корректируемых и некорректируемых факторов, в том числе с учетом возрастных особенностей заболевания.

Цель исследования – изучить клинико-лабораторные особенности пациентов с ОИМпST в зависимости от возраста.

Материалы и методы

В исследование включены 150 человек с диагнозом ОИМпST, госпитализированных в кардиологическое отделение МБУЗ ГБСМП г. Ростова-на-Дону. Учитывая рекомендации Российского кардиологического общества (2007 г.), диагноз ОИМпST подтвержден согласно клиническим данным, динамике электрокардиограмм и лабораторным показателям кардиоспецифических маркеров некроза (тропонина I, креатининфосфокиназы – КФК, МВ-КФК).

Критерии включения:

- 1-е сутки заболевания в сочетании с артериальной гипертонией;
- острая СН (II–IV стадии по Killip);
- возраст старше 45 лет.

Критерии исключения:

- женщины фертильного возраста;
- сахарный диабет;
- почечная и печеночная недостаточность;
- онкологические заболевания;
- системные заболевания соединительной ткани.

На госпитальном этапе лечения пациентов с ОИМпST проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Изучались факторы риска ССЗ, данные объективного осмотра: систолическое (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), индекс массы тела (ИМТ); лабораторные данные биохимического анализа крови: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, мочевины, креатинина, данные липидограмм, маркеры некроза миокарда. Уровень NTproBNP определяли в плазме иммунометрическим методом с использованием реактивов иммунодиагностических продуктов VITROS. В плазме крови уровень GDF-15 определяли иммуноферментным методом. Использовали стандартные наборы реактивов Human GDF-15/MIC-1 ELISA (BioVendor, Чехия).

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2012 г.) все пациенты были разделены на три возрастные группы: от 45 до 60 лет (средний возраст), от 60 до 75 лет (пожилой возраст), старше 75 лет (старческий возраст). Проведена оценка госпитальной летальности по шкале Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Стратификация риска шкалы GRACE включает: клинические характеристики (возраст, ЧСС, САД, степень острой СН по Killip); изменения на электрокардиограмме; остановку сердца на момент поступления пациента; биохимические маркеры (уровень кардиоспецифических ферментов, креатинина сыворотки). По шкале GRACE менее 126 баллов соответствует низкому риску (<2%) госпитальной летальности для пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST; 126–154 балла – среднему риску (2–5%); более 154 баллов соответствует высокому риску (>5%). В динамике госпитального этапа лечения пациентов запланированы визиты: при госпитализации (визит 1) и при выписке из стационара (визит 2).

Статистическая обработка проводилась с применением пакета статистических программ Statistica 6.0 для Windows. Статистические различия оценивали с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни. Для оценки зависимостей между переменными использовали метод вычисления коэффициентов корреляции Спирмена. Количественные данные представлены в виде средних значений $M \pm \sigma$. Статистически значимыми различия считали при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Общая клинико-лабораторная характеристика пациентов с ОИМпST представлена в табл. 1. При изучении общей характеристики больных с ОИМпST показатели САД и ЧСС выше целевых значений. В лабораторных результатах выявлены увеличение маркеров некроза и нарушение показателей липидного обмена. По шкале GRACE пациенты имеют средний балл 162,3±2,6, что определяет высокий риск госпитальной летальности. Важно оценивать риск ранних, поздних осложнений ОИМ, включающих ХСН.

ХСН является синдромом, включающим гемодинамические и нейрогуморальные нарушения. Морфологическая перестройка, дилатация камер сердца, уменьшение растяжимости миоцитов, задержка воды и натрия приводят к вазоконстрикции и сосудистому ремоделированию, повышению постнагрузки на левый желудочек, нейрогуморальной активации, определяя «замкнутый круг» патогенеза ХСН [9].

В настоящее время используются разные шкалы прогноза для пациентов с ОИМ с учетом клинических, лабо-

Таблица 2. Значения GDF-15 и NTproBNP в зависимости от возраста при госпитализации и выписке пациентов с ОИМпСТ
Table 2. GDF-15 and NTproBNP levels in patients with STEMI depending on age on admission and discharge

Показатель	Визит	Возраст пациентов, лет		
		до 60	60–75	старше 75
GDF-15, нг/мл	1	848,7±104,2 [#]	1371,7±143,3 ^{#*}	1375,3±220,6
	2	592,5±69,5	1081,8±200,8 [*]	1675,9±341,4
NTproBNP, пг/мл	1	1991,2±863,9 [#]	2555,9±401,4 [#]	4479,4±486,6 ^{***}
	2	1094,7±296,3	1485,7±500,5	7846,7±815,8 ^{**}

*Уровень статистической значимости $p < 0,05$ при сравнении групп до 60 лет и 60–75 лет; ** $p < 0,05$ при сравнении групп 60–75 лет и старше 75 лет; * $p < 0,05$ при сравнении 1 и 2-го визита в соответствующих группах.

*Statistical significance level $p < 0.05$ when comparing groups of patients younger than 60 years and 60–75 years; ** $p < 0.05$ when comparing groups of patients aged 60–75 years and older than 75 years; # $p < 0.05$ when comparing 1st and 2nd visits in relevant groups.

ракторных и инструментальных данных. Изучение новых биомаркеров в сочетании с уже известными факторами риска ОИМ является актуальной задачей. Установлено, что GDF-15 отражает защитный эффект миокарда в период доклинических проявлений и способствует развитию ССЗ в дальнейшем. Выявлен GDF-15 в зоне инфаркта миокарда (ИМ) и в атеросклеротических бляшках [10]. GDF-15 подтвердил свое функциональное значение в кардиоваскулярной системе. В ряде исследований, где была оценена роль GDF-15 в стратификации риска больных с ОКС (GUSTO IV, FRISC-2, ASSENT-2, AMI) [11, 12], показана его прогностическая значимость в разных периодах заболевания. Ретроспективные исследования показали, что высокие уровни GDF-15 связаны с повышенным риском смерти и/или ИМ у пациентов с ОКС [13].

На стационарном этапе лечения пациентов с ОИМпСТ оценивали уровень GDF-15. В общей группе пациентов с ОИМпСТ значения GDF-15 на 1-м визите $1174,3 \pm 85,2$ нг/мл и на 2-м визите $1017,1 \pm 114,3$ нг/мл ($p > 0,05$) не изменялись в динамике наблюдения. Установлена положительная корреляция GDF-15 между визитами, $r = 0,64$ ($p < 0,001$). Уровень GDF-15 (1-й визит) имел отрицательную корреляцию со скоростью клубочковой фильтрации – СКФ ($r = -0,39$; $p < 0,001$). Получена взаимосвязь между значениями GDF-15 на 1-м визите с уровнем NTproBNP ($r = 0,60$; $p < 0,001$) на 1-м визите и со значениями NTproBNP ($r = 0,56$; $p < 0,001$) на 2-м визите.

Стимулом для синтеза-секреции натрийуретических пептидов предсердиями и желудочками являются увеличение давления в сердце и повышение растяжимости миокарда. Связывание натрийуретических пептидов со специфическими рецепторами приводит к физиологическим эффектам влияния на диурез, вазодилатацию, торможение образования ренина и альдостерона. В клинической практике в основном используются NTproBNP и BNP. Результаты исследований CONSENSUS II и SAVE [14] подтвердили, что концентрация BNP является прогностическим фактором, отражающим влияние на риск смерти, рецидива ОИМ, развития ХСН у больных с ОИМ и нестабильной стенокардией. Высокая вероятность СН предполагается, когда значения NTproBNP превышают 500 пг/мл [15].

В нашем исследовании у больных с ОИМпСТ выявлен высокий уровень NTproBNP на 1-м ($2683,9 \pm 499,1$ пг/мл) и 2-м визитах госпитального этапа лечения ($2489,5 \pm 755,1$ пг/мл); $p > 0,05$. Установлены положительные корреляции значений: NTproBNP при 1 и 2-м визитах ($r = 0,67$; $p < 0,001$); NTproBNP (1-й визит) с активностью КФК ($r = 0,23$; $p = 0,03$) и МВ-КФК ($r = 0,32$; $p < 0,001$). На 1-м визите уровень NTproBNP имеет положительную корреляцию с функциональным классом ХСН ($r = 0,20$; $p < 0,04$), шкалой GRACE ($r = 0,38$; $p < 0,001$), отражая неблагоприятный прогноз больных с ОИМ.

Таким образом, изучение гемодинамических и лабораторных показателей необходимо для оценки прогноза пациентов на этапе госпитального лечения ОИМпСТ. До-

стижение целевых значений АД, ЧСС, показателей липидного обмена является основой вторичной профилактики ОИМ. Маркеры некроза отражают объем повреждения миокарда пациентов с ОИМпСТ, высокие значения NTproBNP и GDF-15 определяют риск прогрессирования ХСН.

Нами были изучены возрастные особенности пациентов с ОИМпСТ (см. табл. 1). В результате сравнительного анализа возрастных групп среднего и пожилого возраста получены статистически значимое увеличение баллов по шкале GRACE, возраста, уровня креатинина ($p < 0,05$), снижение СКФ ($p < 0,05$); при этом значения САД, ДАД, ЧСС, ИМТ ($p > 0,05$) не различались. Пациенты старческого возраста отличались по возрасту, имели большее количество баллов по шкале GRACE ($p < 0,05$), а уровни САД, ДАД, ЧСС, ИМТ ($p > 0,05$) были сопоставимы с уровнями пациентов пожилого возраста. Уровень тропонина I во всех изучаемых группах не отличался. У пожилых пациентов с ОИМпСТ получено увеличение индекса атерогенности ($p < 0,05$), а у больных старше 75 лет – снижение уровня общего холестерина – ОХС ($p < 0,05$) и индекса атерогенности ($p < 0,05$), другие показатели липидного спектра не различались ($p > 0,05$).

С возрастом у пациентов с ОИМпСТ выявлены снижение СКФ, увеличение уровня креатинина при сопоставимых гемодинамических данных и маркеров некроза миокарда. Шкала GRACE отражает наиболее неблагоприятный прогноз у лиц пожилого и старческого возраста. Установлено нарушение липидного обмена во всех возрастных группах с ОИМпСТ. У пациентов пожилого и старческого возраста выявлена тенденция к снижению индекса атерогенности и ОХС.

В табл. 2 представлены средние значения показателей GDF-15 и NTproBNP в зависимости от возраста при госпитализации и выписке пациентов с ОИМпСТ. На 1-м визите пациентов уровень GDF-15 в 1,6 раза больше в группе до 60 лет по сравнению с возрастной группой 60–64 лет ($p < 0,05$); также отмечается тенденция к дальнейшему увеличению уровня GDF-15 по сравнению с возрастной группой старше 75 лет. На 2-м визите у пациентов с ОИМпСТ уровень GDF-15 в 1,8 раза больше в группе до 60 лет по сравнению с возрастной группой 60–64 лет ($p < 0,05$); также есть тенденция к дальнейшему увеличению значений GDF-15 по сравнению с возрастной группой старше 75 лет. Получены положительные корреляции возраста с уровнем GDF-15 на 1-м ($r = 0,46$; $p = 0,001$) и 2-м визите ($r = 0,46$; $p = 0,001$).

GDF-15 является независимым маркером прогноза ОКС, учитывая клиническую картину, данные электрокардиографии, значения цистеина С, тропонина I, С-реактивного белка, NTproBNP [16].

Известно, что возраст и пол влияют на диапазон результатов NTproBNP. Так, уровень NTproBNP для мужчин 93 пг/мл и для женщин 144 пг/мл позволяет исключить СН с 97% клинической специфичностью [17]. При уровне NTproBNP < 125 пг/мл СН маловероятна и нарушения функции сердца могут быть исключены с высокой веро-

ятностью (клиническая специфичность 97%). При значении NTproBNP >125 пг/мл СН вполне вероятно и ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [18–20].

Высокая вероятность СН рассматривается в зависимости от возраста: для пациентов до 50 лет – уровень NTproBNP от 450 пг/мл, старше 50 лет – значение NTproBNP от 900 пг/мл [21, 22].

На 1-м визите уровень NTproBNP у пациентов до 60 лет имел тенденцию к увеличению с возрастом по сравнению с группой от 60 до 75 лет и статистически значимое увеличение в 1,75 раза в сравнении с группой старше 75 лет ($p < 0,05$). На 2-м визите пациентов уровень NTproBNP в группе до 60 лет имел тенденцию к увеличению по сравнению с группой пациентов от 60 до 75 лет и статистически значимое увеличение в 5,2 раза по сравнению с возрастной группой старше 75 лет ($p < 0,05$). Вычислены положительные корреляции возраста с уровнем NTproBNP на 1-м ($r = 0,41$; $p = 0,001$) и 2-м визите ($r = 0,32$; $p = 0,001$).

Таким образом, при госпитализации пациентов с ОИМпСТ у лиц старше 60 лет отмечается увеличение уровня GDF-15, значения NTproBNP имеют тенденцию к увеличению с возрастом. При выписке пациентов с ОИМпСТ максимальный уровень GDF-15 и NTproBNP имеют пациенты старше 75 лет, что определяет наиболее неблагоприятный прогноз СН.

Исследования GUSTO IV, включившие обследование более чем 6800 пациентов с ОКС, показали, что NTproBNP является независимым предиктором летальности в течение 1 года [23]. В исследовании PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) у 4162 пациентов с ОКС оценивались интервалы значений уровня GDF-15: менее 1200 нг/мл; 1200–1800 нг/мл; более 1800 нг/мл. В динамике 2 лет наблюдения пациентов частота летальных исходов от повторного ИМ составила 5,7, 8,1 и 15,1% соответственно ($p < 0,001$). Установлено, что уровень GDF-15 независимо от клинических предикторов, BNP связан с повторным ИМ [16]. Согласно данным D.Schlittenhardt и соавт. (2004 г.), GDF-15 является независимым показателем смертности от ишемической болезни сердца пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией [24], способствует развитию осложнений, связан с повышенным риском смерти у пациентов с ОКС [12], используется для стратификации риска больных с ОКС [10, 11].

Полученные нами данные динамической оценки GDF-15 >1200 нг/мл у пациентов старше 60 лет отождествляются с высоким риском повторного ИМ. Особый интерес представляет изучение уровня GDF-15 и NTproBNP в динамике лечения разных возрастных групп. Выявлено, что уровень GDF-15 и NTproBNP за время госпитального лечения у лиц до 60 лет ($p < 0,05$) и 60–75 лет ($p < 0,05$) снижался, а у пациентов старше 75 лет выявлена тенденция к увеличению. В динамике лечения пациентов старше 75 лет увеличение GDF-15 и NTproBNP до максимальных значений отображает наиболее негативный прогноз осложнений.

Заключение

При сопоставимых гемодинамических данных и маркерах некроза миокарда во всех возрастных группах пациентов с ОИМпСТ с возрастом отмечаются снижение СКФ и увеличение уровня креатинина, что определяет тактику ведения пациентов. Нарушение липидного обмена выявлено во всех возрастных группах с тенденцией к снижению индекса атерогенности и уровня ОХС у лиц старше 75 лет. Все пациенты имели высокий риск госпитальной летальности по шкале GRACE, и наиболее неблагоприятный прогноз оценен у лиц пожилого и старческого возраста.

Уровень GDF-15 и NTproBNP у больных до 75 лет имел тенденцию к снижению в динамике лечения больных с ОИМпСТ, что определяет более благоприятное течение заболевания, а в возрастной группе старше 75 лет изучаемые показатели увеличивались, отражая развитие ХСН. Возраст, являясь некорректируемым фактором риска для пациентов с ОИМпСТ, влияет на прогноз развития осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 2008; 8: 6–11.
[Chazov E.I. Puti snizheniya smernosti ot serdechno-sosudistyykh zabolevaniy. Therapeutic archive. 2008; 8: 6–11 (in Russian).]
2. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C et al. Favorable long term prognosis instable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSYS). Heart 2006; 92: 177–82.
3. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N et al. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. BMJ 2010; 341: 49–86.
4. Wilson PW, Sr.D'Agostino R, Bhatt DL et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. Am J Med 2012; 125: 695–703.
5. Zucker IH, Xiao L, Haack KK. The central renin-angiotensin system and sympathetic nerve activity in chronic heart failure. Clin Sci (Lond) 2014; 126 (10): 695–706.
6. Troughton R, Michael Felker G, Januzzi J.Lr. Natriuretic peptide-guided heart failure management. Eur Heart J 2014; 35 (1): 16–24.
7. Argmann CA, Van Den Diepstraten CH, Sawyez CG et al. Transforming growth factor-beta 1 inhibits macrophage cholesterol ester accumulation induced by native and oxidized VLDL remnants. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21 (12): 2011–8.
8. Kleczyński P, Legutko J, Rakowski T et al. Predictive utility of NT-pro BNP for infarct size and left ventricle function after acute myocardial infarction in long-term follow-up. Dis Markers 2013; 34 (3): 199–204.
9. Голухова Е.З., Теряева Н.Б., Алиева А.М. Натрийуретические пептиды – маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности. Креативная кардиология. 2007; 1–2: 126–36.
[Golukhova E.Z., Teriaeva N.B., Alieva A.M. Natriureticheskie peptidy – markery i faktory prognoza pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Kreativnaia kardiologiya 2007; 1–2: 126–36 (in Russian).]
10. Kempf T, Zarbock A, Widera C et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. Nature Medicine 2011; 17 (5): 581–8. DOI: 10.1038/nm.2354
11. Xu J. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. Circulation Res 2006; 98 (3): 342–50. DOI: 10.1161/01.res.0000202804.84885.d0
12. Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E et al. Growth Differentiation Factor-15 And Risk Of Recurrent Events In Patients Stabilized After Acute Coronary Syndrome: Observations From PROVE IT-TIMI 22. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011; 31 (1): 203–10. DOI: 10.1161/atvbaha.110.213512
13. Kempf T, Sinning JM, Quint A et al. Growth differentiation factor-15 for risk stratification in patients with stable and unstable coronary heart disease: results from the AtheroGene study. Circ Cardiovasc Genet 2009; 2 (3): 286–92. DOI: 10.1161/circgenetics.108.824870
14. Баллюзек М.Ф., Гриненко Т.Н., Кветной И.М. Гормоны сердца в формировании сердечно-сосудистой патологии. Клини. медицина. 2005; 11: 4–12.
[Balluzek M.F., Grinenko T.N., Kvetnoi I.M. Gormony serdtsa v formirovanii serdechno-sosudistoi patologii. Klin. meditsina. 2005; 11: 4–12 (in Russian).]
15. Бугримова М.А., Савина Н.М., Ваниева О.С. и др. Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2006; 1: 51–7.
[Bugrimova M.A., Savina N.M., Vanieva O.S. et al. Mozgovoi natriureticheskii peptid kak marker i faktor prognoza pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Kardiologiya. 2006; 1: 51–7 (in Russian).]
16. Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. Am Heart J 1996; 132 (1 Pt. 1): 101–7.
17. Januzzi J.L. Natriuretic peptide testing: A window into the diagnosis and prognosis of heart failure. Cleveland Clin J Med 2006; 73: 149–57.

18. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddins S et al. The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am J Card* 2005; 95: 948–54.
19. James SK, Lindahl B, Siegbahn A et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108 (3): 275–81.
20. Remme WJ, Swedberg K. European Society of Cardiology. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2002; 1: 11–22.
21. Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC et al. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2005; 26 (21): 2269–76.
22. Komajda M, Lam CS. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *Eur Heart J* 2014; 35 (16): 1022–32.
23. Van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (14): 1498–506.
24. Schlittenhardt D, Schober A, Strelau J et al. Involvement of Growth Differentiation Factor-15. Macrophage Inhibitory Cytokine 1 (GDF-15/MIC-1) in oxLDL-induced Apoptosis of Human Macrophages in vitro and in Arteriosclerotic Lesions. *Cell Tissue Res* 2004; 318 (2): 325–34.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Хоролец Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: kata_marana@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7693-9634>

Шлык Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: sshlyk@mail.ru

Бычкова Ольга Игоревна – канд. мед. наук, ФГБОУ ВО РостГМУ, подполковник медицинской службы, начальник военно-медицинской службы УФСБ России по Волгоградской области. E-mail: bychkova_006@mail.ru

Ekaterina V. Khorolets – D. Sci. (Med.), Teaching Assistant in Department of Internal Medicine of Advanced Training and Professional Retraining Faculty, Rostov State Medical University. E-mail: kata_marana@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7693-9634

Sergey V. Shlyk – D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Internal Medicine of Advanced Training and Professional Retraining Faculty, Rostov State Medical University. E-mail: sshlyk@mail.ru

Olga I. Bychkova – Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Lt. Colonel of Medical Corps, Medical Service corps officer of Russian Federal Security Service Directorate in the Volgograd Region. E-mail: bychkova_006@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.10.2018

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019

Стратификация риска фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором: возможности применения неинвазивных электрофизиологических показателей

Н.В.Мельник^{✉1}, Д.А.Царегородцев¹, И.Л.Ильич², И.А.Хамнагадаев², В.А.Сулимов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М.Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы. 115516, Россия, Москва, ул. Бакинская, д. 26

[✉]natali-m05@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучить возможность использования неинвазивных электрофизиологических методов (микровольтная альтернация T-зубца – мА3Т) – турбулентность ритма сердца (ТРС), мощность замедления ритма (deceleration capacity – DC) для стратификации риска аритмических событий и летального исхода у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД).

Материалы и методы. В исследование были включены 45 пациентов, которые имели верифицированный диагноз ИБС и показания к имплантации ИКД. У всех пациентов определялись уровень креатинина крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), фракции липидного спектра, а также проводилось 24-часовое мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру с определением показателей ТРС, мА3Т, DC, мощности ускорения ритма (acceleration capacity – AC), вариабельности сердечного ритма (ВСР). Наблюдение за выжившими пациентами осуществлялось не менее чем 30 мес (средний срок наблюдения составил 48 [42; 51] мес, максимальный – 70 мес). Конечными точками в исследовании явились: летальный исход от любой причины и «аритмическая» конечная точка (оправданное срабатывание ИКД или внезапная сердечная смерть – ВСС).

Результаты. За время наблюдения от различных причин умерли 10 (22,2%) пациентов. Аритмическая конечная точка (оправданное срабатывание ИКД или ВСС) возникла в 13 (28,9%) случаях. Умершие больные достоверно отличались от выживших значениями DC и ТРС, уровнем креатинина крови. За время наблюдения не умер ни один пациент, имеющий нормальную ТРС или DC в зоне низкого риска. Пациенты с аритмическими событиями и без них достоверно различались по количеству морфологий желудочковых экстрасистол (ЖЭС) при суточном мониторировании ЭКГ и уровню общего холестерина крови. При многофакторном регрессионном анализе уровень креатинина крови явился независимым фактором риска летального исхода, а независимыми предикторами наступления аритмической конечной точки оказались и наличие полиморфной ЖЭС, и уровень общего холестерина крови.

Заключение. Неинвазивные электрофизиологические показатели продемонстрировали высокую отрицательную значимость в прогнозировании летального исхода у пациентов с ИБС и ИКД. Единственным независимым предиктором смерти оказался уровень креатинина крови. Независимыми предикторами оправданного срабатывания ИКД или ВСС были полиморфный характер ЖЭС и уровень холестерина крови.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, кардиовертер-дефибриллятор, внезапная сердечная смерть, микровольтная альтернация T-зубца, турбулентность ритма сердца.

Для цитирования: Мельник Н.В., Царегородцев Д.А., Ильич И.Л. и др. Стратификация риска фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором: возможности применения неинвазивных электрофизиологических показателей. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 36–45. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190190

Original Article

Fatal cardio-vascular events risk stratification in ischemic heart disease patients with implantable cardioverter-defibrillators: role of noninvasive electrophysiological predictors

Natalia V. Melnik^{✉1}, Dmitrii A. Tsaregorodtsev¹, Ilya L. Ilych², Igor A. Khamnagadaev², Vitalii A. Sulimov¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2, 8, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation;

²V.M. Buyanov City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 26, Bakinskaya st., Moscow, 115516, Russian Federation

[✉]natali-m05@mail.ru

Abstract

Aim. To study possibilities of non-invasive electrophysiological methods (microvolt T-wave alternance – mTWA) heart rate turbulence (HRT), deceleration capacity (DC) use in stratifying risk of arrhythmic events and mortality in patients with ischemic heart disease (IHD) and implantable cardioverter-defibrillator (ICD).

Materials and methods. The study included 45 patients with verified IHD diagnosis and indications for ICD implantation. In all patients serum creatinine level, glomerular filtration rate (GFR), and serum lipid fractions were determined and 24-hour Holter electrocardiogram (ECG) monitoring was performed where HRT, mTWA, and DC as well as acceleration capacity (AC), and heart rate variability (HRV) were determined. Survived patients were followed-up for no less than 30 months (mean follow-up 48 [42; 51] months, maximum – 70 months). The study endpoints were death from any cause and “arrhythmic” endpoint (appropriate ICD discharge or sudden cardiac death – SCD).

Results. Ten (22.2%) patients died from different causes during follow-up period. Arrhythmic endpoint (appropriate ICD therapy or SCD) was observed in 13 (28.9%) cases. Significant differences in DC, CRT, and serum creatinine level were observed in patients who survived and died. No patients with normal CRT or in low-risk group died during follow-up. There were significant differences in number of ventricular extrasystoles (VES) morphologies according to 24-hour Holter ECG monitoring and in serum cholesterol level in patients with or without arrhythmic events. Multifactor regression analysis showed serum creatinine level to be an independent risk factor of lethal outcome, and both polytype VES and serum cholesterol level were shown to be independent predictors of arrhythmic endpoint.

Conclusion. Non-invasive electrophysiological markers have demonstrated high negative significance in lethal outcome prognosis in patients with IHD and ICD. Serum creatinine level was shown to be the only independent lethal outcome predictor. Polytope VES and serum cholesterol level were demonstrated to be independent predictors of arrhythmic endpoint.

Key words: ischemic heart disease, implantable cardioverter-defibrillator, sudden cardiac death, microvolt T-wave alternance, heart rhythm turbulence.

For citation: Melnik N.V., Tsaregorodtsev D.A., Ilych I.L. et al. Fatal cardio-vascular events risk stratification in ischemic heart disease patients with implantable cardioverter-defibrillators: role of noninvasive electrophysiological predictors. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 36–45. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190190

Профилактика внезапной сердечной смерти (ВСС) остается одной из самых актуальных задач кардиологии. Особенное значение она имеет у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), где около 1/2 летальных исходов происходит внезапно [1]. Современные методы лечения, включающие адекватную и своевременную реваскуляризацию, медикаментозную терапию ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН), наряду с влиянием на течение основного заболевания и его осложнений позволяют уменьшить и риск ВСС [2]. Вместе с тем существующие рекомендации к терапии «последнего рубежа защиты» – имплантируемым кардиовертерам-дефибрилляторам (ИКД) – в последние годы подвергаются критике [3–5], особенно актуальной в случае первичной профилактики ВСС. К сожалению, современные показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС, к которым относятся снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 35% и наличие ХСН II–III функционального класса (ФК), обеспечивают «востребованность» в ИКД-терапии лишь у 1,1% пациентов в год [6]. В качестве главной причины такого диссонанса обсуждаются существенные изменения в терапии ИБС и ХСН в настоящее время по сравнению с периодом рубежа XX–XXI вв., когда были проведены основные клинические исследования по ИКД, положенные в основу современных рекомендаций [2]. Разработка новых методов стратификации риска ВСС при ИБС позволит уменьшить число необоснованных имплантаций ИКД. Круг обсуждаемых «кандидатов» на роль таких методов достаточно широк и включает в себя как попытки комбинированной оценки риска с помощью традиционных инструментальных и клинических данных [7, 8], так и применение новых методик – от дополнительных способов анализа электрокардиограммы (неинвазивные электрофизиологические методы) до магнитно-резонансной томографии сердца. Электрокардиографические методы представляют особый интерес в виду их доступности и простоты. Такие показатели, как турбулентность ритма сердца (TRP), микровольтная альтернация зубца T (мА3Т), мощность замедления ритма (deceleration capacity – DC) в целом ряде исследований продемонстрировали возможность их использования для оценки прогноза у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [9, 10]. В то же время возможность применения данных методов с прогностической целью у пациентов с ИКД изучена недостаточно.

Цель исследования – изучить возможность использования неинвазивных электрофизиологических методов для стратификации риска фатальных событий у больных с ИБС и ИКД.

Материалы и методы

В исследование были включены 45 пациентов (39 мужчин и 6 женщин, средний возраст 65 ± 11 лет), которые имели верифицированный диагноз ИБС, показания к имплантации ИКД [11] и синусовый ритм. Помимо постоянной формы фибрилляции или трепетания предсердий, критериями не включения явились постоянная атриовентрикулярная блокада 2 или 3-й степени, злокачественная опухоль любой локализации, гипертиреоз, некорректируемая анемия с уровнем гемоглобина меньше 90 г/л, прием сердечных гликозидов, психические заболевания, беременность. Все пациенты перенесли ИМ (с Q-зубцом в 90% случаев) не позже чем за 3 мес до включения в исследование. Средняя давность ИМ составила 70 [11; 132] мес. У 51%

больных в анамнезе имелись указания на 2 и более ИМ. Хирургическая или эндоваскулярная реваскуляризация выполнена у 24 (53%) больных: в большинстве случаев проведено стентирование 1–3 коронарных артерий, у 4 (9%) больных – аортокоронарное шунтирование (у 2 из них ранее выполнено стентирование). Среднее значение ФВ ЛЖ составило 29% [24; 35] (табл. 1). У всех пациентов имелись признаки ХСН: II–III ФК диагностирован у 73% больных, IV ФК – у 20%, I ФК – у 7% включенных в исследование (см. табл. 1). Жалоб на стенокардию не предъявлял ни один пациент. Все больные получали стандартную лекарственную терапию по поводу ИБС, ХСН и нарушений ритма: β -адреноблокаторы принимали 91% пациентов (после имплантации ИКД – 100%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II – 80% больных, петлевые диуретики – 75%, спиронолактон – 64%, амиодарон – 58%, статины – 98%, антиагреганты – 77%. Непрямые антикоагулянты были назначены 23% включенных в исследование в связи с наличием в анамнезе пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у 5 пациентов, тромб в ЛЖ у 3 больных и тромбозомии ветвей легочной артерии в анамнезе в 2 случаях. Страдали сахарным диабетом 2-го типа 11 (24%) человек, из них 8 больных принимали пероральные сахароснижающие препараты, 3 – инсулинотерапию.

Показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС имелись у 32 (71%) больных, с целью вторичной профилактики – у 13 (29%) пациентов. В группе вторичной профилактики все пациенты имели в анамнезе устойчивые желудочковые тахикардии (4 больных – фибрилляцию желудочков – ФЖ, 9 – устойчивую желудочковую тахикардию – ЖТ), сопровождающиеся расстройствами гемодинамики, в 7 (54%) случаях с потерей сознания, устраненные с помощью электроимпульсной терапии у 10 пациентов. В 3 случаях наблюдалось спонтанное купирование ЖТ.

После включения в исследование у всех пациентов определялись уровень креатинина крови и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), фракции липидного спектра, а также проводилось 24-часовое мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру с определением показателей TRP, мА3Т, DC, мощности ускорения ритма (acceleration capacity – AC), вариабельности сердечного ритма (BCP). Использовалось программное обеспечение CardiodayGetemed (General Electric, США). Для оценки BCP использовались показатели SDNN и pNN50, рассчитанные с помощью встроенного в программу метода временного анализа [12]. Для TRP определяли начало турбулентности (turbulence onset – TO) и наклон турбулентности (turbulence slope – TS). Патологическими считались значения $TO > 0\%$, $TS < 2,5$ мс/RR [13]. При отсутствии желудочковых экстрасистол (ЖЭ), необходимых для анализа, TRP считали нормальной (2 человека). К нарушению турбулентности 1-го типа относили случаи, когда только один из показателей (TO или TS) имел патологическое значение; при отклонении от нормы и TO, и TS говорили о нарушении TRP 2-го типа. мА3Т определяли методом модифицированной скользящей средней в двух холтеровских отведениях. При анализе использовали факторы актуализации (ФА) 1/8 и 1/32. Оценивались максимальная мА3Т в течение суток (мА3Т_{max}), мА3Т при частоте сердечных сокращений (ЧСС) 100 уд/мин (мА3Т₁₀₀) и мА3Т в 05:00 ч (мА3Т_{5:00}) [9, 32]. Суммарно для каждого пациента оценивались 12 показателей мА3Т. DC и AC рас-

считывали с помощью программного обеспечения по методике, предложенной A. Bauer и соавт. [14]. К значениям, свидетельствующим о низком риске неблагоприятного исхода, относили $DC > 4,5$ мс, среднем риске – DC в диапазоне 2,6–4,5 мс, высоким риске – $DC \leq 2,5$ мс [14].

Отказались от имплантации ИКД 5 больных (все из группы первичной профилактики), однако они не были исключены из исследования и наблюдались в те же сроки, что и остальные пациенты. Один пациент (также из группы первичной профилактики) умер внезапно на следующие сутки после включения в исследование, не дожив до имплантации ИКД. Он также не исключался из анализа. Из 39 пациентов, давших согласие на оперативное вмешательство, через 1–7 дней после включения в исследование 35 больным были имплантированы двухкамерные ИКД, 4 – кардиоресинхронизирующие устройства с функцией кардиовертера-дефибриллятора – CRT-D (при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса с QRS более 150 мс, ФВ ЛЖ менее 35%, ХСН II–III ФК). Наблюдение за выжившими пациентами осуществлялось не менее чем 30 мес (средний срок наблюдения составил 48 [42; 51] мес, максимальный – 70 мес). Контроль системы ИКД проводили через 3, 6 и 12 мес, далее 1 раз в 6 мес, а также дополнительно в случае нанесения шока ИКД или при появлении симптоматики с подозрением на желудочковую тахикардию (синкопальные или пресинкопальные состояния, приступы сердцебиения). За время наблюдения пациенты продолжали ранее подобранную медикаментозную терапию, которая при необходимости подвергалась коррекции, включая назначение амиодарона либо увеличение его дозы в случае возникновения желудочковых тахикардий, устраненных ИКД.

Конечными точками в исследовании явились: 1 – **летальный исход** от любой причины; 2 – **«аритмическая» конечная точка** (оправданное срабатывание ИКД или ВСС). Обстоятельства смерти и причины летального исхода устанавливались на основании данных медицинской документации (историй болезни, посмертных эпикризов, патологоанатомических заключений), в случае их отсутствия – при опросе родственников.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS версии 17.0. Данные описательной статистики количественных переменных представлялись в виде медианы, 25 и 75-го перцентилей. Для сравнения количественных данных в двух не связанных между собой выборках применялся критерий Манна–Уитни. Для сравнения номинальных переменных в двух не связанных совокупностях использовался точный критерий Фишера. Уровень значимости $p < 0,05$ во всех вышеописанных сравнениях считали достаточным для вывода о достоверности различий между вариационными рядами. При $p > 0,1$ разницы между величинами расценивали как статистически недостоверную; при $0,1 > p > 0,05$ как имеющую тенденцию к статистическим различиям. Для оценки возможности прогнозирования событий по различным переменным использовался ROC-анализ. Анализ выживаемости производился с использованием метода Каплана–Мейера. Определение факторов риска для выживаемости и времени наступления других конечных точек проводилось с помощью регрессии Кокса. Для оценки влияния нескольких факторов на исход (многофакторный анализ) использовали метод множественной линейной регрессии [15].

Результаты

За время наблюдения от различных причин умерли 10 пациентов, включенных в исследование. Общая смертность составила 22,2%: 6,8% – в течение 1-го года, 9,5% в течение 2-го года, 7,9% – после 24 мес (в среднем – 8% в год). При этом сердечно-сосудистая смертность составила 17,8%

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель	Результат
Пол (мужчины/женщины), число пациентов	39/6
Возраст, лет	65±11
Средняя давность ИМ, мес	70 [11; 132]
Реваскуляризация: АКШ/стентирование, число пациентов (% от общего числа больных)	4/22 (53%)
ФК ХСН, число пациентов (% от общего числа больных)	
I	3 (6,7%)
II	14 (31,1%)
III	19 (42,2%)
IV	9 (20%)
Первичная профилактика ВСС/Вторичная профилактика ВСС, число пациентов (% от общего числа больных)	32 (71%)/13 (29%)
Эхокардиография	
ФВ ЛЖ, %	29 [24; 35]
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	66 [61; 71]
Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	206 [170; 255]
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	45 [33; 59]
Количество сегментов ЛЖ с нарушенной кинетикой	3 [2; 3]
Сахарный диабет, число пациентов (% от общего числа больных)	11 (26%)
Пароксизмы фибрилляции предсердий в анамнезе, число пациентов (% от общего числа больных)	5 (11%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, число пациентов (% от общего числа больных)	9 (21%)
Тромбоз легочной артерии в анамнезе, число пациентов (% от общего числа больных)	2 (4,5%)
Имплантированное устройство: ИКД/CRT-D, количество	35/4
Медикаментозная терапия, % пациентов, принимающих препарат:	
β-Адреноблокаторы	91
Амиодарон	58
ИАПФ	67
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов	13
Спиронолактон	64
Петлевые диуретики	75
Статины	98
Антиагреганты	77
Антикоагулянты	23
Примечание. АКШ – аортокоронарное шунтирование.	

(смерть от прогрессирования ХСН – 11%, летальный ИМ – 4,4%, ВСС – 2,2%), не сердечно-сосудистая смертность – 4,4%. Структура летальности в группах первичной и вторичной профилактики различалась недостоверно (табл. 2). Из 5 пациентов, отказавшихся от имплантации ИКД, 1 скончался в связи с развитием ИМ, у оставшихся в живых за время наблюдения устойчивые желудочковые тахикардии и синкопальные состояния не возникали. **Оправданные срабатывания ИКД** зарегистрированы у 12 (30,7%) из 39 пациентов: у 7 (17,9 %) больных в течение 1-го года наблюдения, у 4 (10,2%) – в течение 2-го года и у 1 (2,5%) – после 12 мес от включения в исследование. Причиной срабатывания ИКД явилась устойчивая ЖТ у 5 больных,

Таблица 2. Исходы у пациентов в группах первичной и вторичной профилактики ВСС
Table 2. Outcomes of patients in groups of primary and secondary sudden cardiac death prevention

Исход	Первичная профилактика (n=32), число больных (% от количества в группе)	Вторичная профилактика (n=13), число больных (% от количества в группе)	p
Смертность в течение 1-го года наблюдения	2 (6,5%)	1 (7,7%)	>0,1
Смертность за все время наблюдения	8 (26%)	2 (15%)	>0,1
ВСС	1 (3%)	0	>0,1
Летальный ИМ	2 (6%)	0	>0,1
Прогрессирование ХСН	4 (12,5%)	1 (7,7%)	>0,1
Сердечно-сосудистая смертность	7 (22%)	1 (7,7%)	>0,1
Не сердечно-сосудистая смертность	1 – кишечная непроходимость (3%)	1 – рак простаты (7,7%)	>0,1
Оправданные срабатывания ИКД	8 (31% от числа больных с ИКД)	4 (30%)	>0,1
«Аритмическая конечная точка»	9 (28%)	4 (30%)	>0,05

Таблица 3. Сопоставление результатов лабораторно-инструментального обследования выживших и умерших пациентов
Table 3. Comparison of laboratory and instrumental examination results of patients who survived and died

Показатель	Выжившие (n=35)	Умершие (n=10)	p
ФВ ЛЖ, %	30 [24; 35]	24 [21; 32]	0,093
Мономорфные ЖЭ/полиморфные ЖЭ, число больных (% от количества в группе)	22 (63%)/13 (37%)	7 (70%)/3 (30%)	1,0
Абсолютное значение DC, мс	3,3 [1,85; 5,40]	1,25 [0,48; 2,23]	0,016
Число и доля пациентов с DC, соответствующей высокому риску	12 (34%)	8 (80%)	0,024
Число и доля пациентов с DC, соответствующей среднему риску	12 (34%)	2 (20%)	
Число и доля пациентов с DC, соответствующей низкому риску	11 (32%)	0	
Абсолютное значение AC, мс	-6,1 [-8,3; -4,0]	-4,9 [-8,9; -3,9]	0,8
Среднее значение SDNN, мс	116 [72; 151]	94 [58; 132]	0,23
Среднее значение pNN50, %	5,0 [1,5; 8,0]	6,0 [1,8; 22,5]	0,38
Среднее значение TO	0,0 [-0,01; 0,0]	0,0 [0,00; 0,0125]	0,037
Среднее значение TS, мс/RR	2,07 [0,64; 3,61]	0,97 [0,19; 2,24]	0,114
Нарушения TO, число пациентов (% от общего числа больных в группе)	20 (57%)	10 (100%)	0,012
Нарушение TS, число пациентов (% от общего числа больных в группе)	18 (51%)	8 (80%)	0,27
Нарушение TO и TS, число пациентов (% от общего числа больных в группе)	11 (31%)	8 (80%)	0,007
Нарушения ТРС всех типов/нормальная ТРС, число пациентов (% от общего числа больных в группе)	26 (74%)/9 (26%)	10 (100%)/0 (0%)	0,073
Креатинин, мг/дл	1,19 [1,05; 1,45]	1,92 [1,46; 2,68]	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	59 [50; 71]	37 [26; 53]	0,002
Общий холестерин, ммоль/л	4,0 [3,6; 4,8]	4,0 [3,7; 4,6]	0,9
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,49 [1,90; 3,51]	2,7 [2,42; 3,19]	0,5
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,43 [0,30; 0,66]	0,19 [0,13; 0,32]	0,007
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,08 [0,86; 1,29]	1,15 [0,85; 1,2]	0,9

ФЖ – у 7 больных. Необоснованных срабатываний ИКД за время наблюдения не отмечено. Таким образом, **аритмическая конечная точка** (оправданное срабатывание ИКД или ВСС) за время наблюдения отмечена в 13 (28,9%) случаях. В группе пациентов с оправданными срабатываниями ИКД смертность за время наблюдения составила 25% и была обусловлена не аритмическими причинами.

При сопоставлении клинических данных в группах умерших и выживших не выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту, давности и виду ИМ, наличию ФП и реваскуляризации в анамнезе, ФК ХСН, сопутствующим заболеваниям, доле пациентов с показаниями для вторичной профилактики ВСС. Проводимая медикаментозная терапия также была сопоставима. В группе умерших пациентов отмечалась лишь тенденция к более частому назначению петлевых диуретиков (100% против 66% у выживших больных, $p=0,084$) и к меньшей частоте назначения ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина (60% против 86% у выживших, $p=0,073$). Подгруппы

пациентов, достигших и не достигших «аритмической конечной точки», по всем указанным клиническим признакам не различались.

При сопоставлении инструментальных данных как в группах выживших/умерших пациентов, так и в группах с аритмической конечной точкой/без аритмической конечной точки не выявлено различий в длительности интервалов PQ и корригированного QT, ширине комплекса QRS на ЭКГ, величинах конечных систолического и диастолического объемов ЛЖ, конечного диастолического размера ЛЖ, систолического давления в легочной артерии. Средняя ФВ ЛЖ была несколько ниже в подгруппах умерших и достигших конечной аритмической точки, однако различие носило лишь характер тенденции при сравнении умерших и выживших ($p=0,093$) и было недостоверным при сравнении лиц, достигших/недостигших аритмической конечной точки (табл. 3).

По результатам холтеровского мониторирования пациенты с благоприятными и неблагоприятными исходами

Таблица 4. Сопоставление результатов лабораторно-инструментального обследования пациентов, достигших и не достигших аритмической конечной точки

Table 4. Comparison of laboratory and instrumental examination results in patients who did and did not achieve arrhythmic endpoint

Показатель	Пациенты без аритмических событий (n=32)	Пациенты с аритмическими событиями (n=13)	p
ФВ ЛЖ, %	30 [25; 35]	24 [22; 32]	0,2
Мономорфные ЖЭ/полиморфные ЖЭ, число больных (% от количества в группе)	25 (78%)/7 (22%)	3 (23%)/10 (77%)	0,001
Абсолютное значение DC, мс	3,1 [1,1; 4,3]	2,9 [1,2; 4,9]	0,9
Абсолютное значение AC, мс	-6,1[-8,7; -4,0]	-6,0 [-8,3; -4,0]	1,0
Число и доля пациентов с DC, соответствующей высокому риску	15 (47%)	5 (38,5%)	0,8
Число и доля пациентов с DC, соответствующей среднему риску	9 (28%)	5 (38,5%)	
Число и доля пациентов с DC, соответствующей низкому риску	8 (25%)	3 (23%)	
Среднее значение SDNN, мс	116 [68; 158]	110 [72; 152]	0,9
Среднее значение pNN50, %	5,0 [1,0; 13,0]	4,0 [2,5; 7,5]	0,8
Среднее значение TO	0,0 [-0,01; 0,01]	0,0 [-0,01; 0,005]	0,6
Среднее значение TS, мс/RR	1,83 [0,52; 3,74]	1,54 [0,47; 3,23]	0,6
Нарушения TO, число пациентов (% от общего числа больных в группе)	21 (66%)	9 (69%)	1,0
Нарушение TS, число пациентов (% от общего числа больных в группе)	20 (57%)	8 (62%)	1,0
Нарушение TO и TS, число пациентов (% от общего числа больных в группе)	13 (41%)	6 (46%)	0,8
Креатинин, мг/дл	1,22 [1,07; 1,51]	1,28 [1,15; 1,64]	0,4
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	55 [45; 69]	57 [43; 66]	0,7
Общий холестерин, ммоль/л	3,9 [3,6; 4,5]	4,6 [4,0; 5,5]	0,026
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,48 [1,96; 3,04]	3,05 [2,39; 3,68]	0,3
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	0,39 [0,23; 0,53]	0,46 [0,35; 0,68]	0,3
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,96 [0,80; 1,23]	1,14 [1,00; 1,48]	0,1

Таблица 5. Средние значения МАЭТ у больных с ИБС и ИКД в зависимости от исхода заболевания

Table 5. Mean value of microvolt T-wave alternation in patients with IHD and ICD depending on disease outcome

МАЭТ			Выжившие (n=35)	Умершие (n=10)	Выжившие/умершие, p	Пациенты без аритмических событий (n=32)	Пациенты с аритмическими событиями (n=13)	Без аритмических событий/с аритмическими событиями, p
Показатель	ФА	Отведение						
МАЭТ _{max}	1/8	1	62 [43; 92]	70 [49; 99]	0,4	75 [43; 95]	62 [44; 78]	0,4
	1/32		34 [21; 50]	35 [30; 64]	0,4	35 [22; 57]	32 [21; 44]	0,3
	1/8	2	49 [34; 82]	68 [51; 98]	0,2	52 [42; 88]	60 [47; 88]	0,7
	1/32		21 [29; 42]	34 [24; 51]	0,4	31 [20; 45]	30 [22; 42]	0,9
МАЭТ ₁₀₀	1/8	1	27 [21; 38]	18 [9; 28]	0,05	25 [17; 35]	24 [19; 37]	1,0
	1/32		11 [8; 23]	16 [12; 27]	0,2	14 [9; 26]	12 [8; 25]	0,6
	1/8	2	25 [20; 33]	20 [13; 37]	0,3	25 [22; 37]	19 [13; 26]	0,04
	1/32		15 [10; 21]	12 [5; 19]	0,2	16 [10; 20]	13 [5; 19]	0,09
МАЭТ _{05:00}	1/8	1	17 [12; 31]	23 [16; 28]	0,7	18 [11; 29]	20 [16; 32]	0,2
	1/32		8 [5; 17]	11 [6; 18]	0,5	9 [6; 14]	8 [5; 23]	1,0
	1/8	2	17 [13; 22]	23 [13; 26]	0,4	18 [15; 23]	16 [10; 30]	0,9
	1/32		7 [5; 9]	10 [8; 14]	0,04	7 [5; 9]	8 [6; 24]	0,2

достоверно не различались по средним величинам максимальной, минимальной и средней ЧСС днем и ночью, суточному количеству ЖЭ и наличию эпизодов неустойчивой ЖТ. Однако, если частота выявления полиморфных ЖЭ в подгруппах выживших и умерших была сопоставима ($p=1,0$; см. табл. 3), то у больных с аритмическими событиями полиморфная ЖЭ регистрировалась достоверно чаще по сравнению с лицами, не достигшими конечной аритмической точки (77% против 22%, $p=0,001$); табл. 4.

Умершие больные характеризовались более низкими средними значениями DC и более высокой частотой DC в зоне значений, соответствующих высокому риску фатального исхода (см. табл. 3), по сравнению с выжившими, то-

гда как показатели DC в группах пациентов, достигших и не достигших конечной аритмической точки, не различались (см. табл. 4). Средние значения AC в группах с благоприятными и неблагоприятными исходами не различались, как и показатели ВСР (см. табл. 3, 4). У 20% пациентов, включенных в исследование, не выявлено нарушения ТРС, у 42% отмечалось нарушение турбулентности 2-го типа, у 38% – нарушение 1-го типа. У умерших пациентов показатели ТРС оказались достоверно хуже, чем у выживших: достоверно выше среднее значение TO и частота нарушения данного показателя, а также частота нарушения ТРС 2-го типа (см. табл. 4). Необходимо отметить, что за время наблюдения не умер ни один пациент, имеющий нормаль-

Таблица 6. Сравнение точности прогнозирования летального исхода и аритмической конечной точки при использовании различных лабораторных и инструментальных показателей (ROC-анализ)
Table 6. Comparison of accuracy of lethal outcome and arrhythmic endpoint prognosis when using different laboratory and instrumental parameters (ROC-analysis)

Показатель	<i>p</i>	AUC	Пограничное значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
<i>Летальный исход</i>					
Креатинин	<0,001	0,874	1,67 мг/дл	77,8	93,9
СКФ	0,002	0,833	42,5 мл/мин/1,73 м ²	77,8	97
DC	0,016	0,750	2,4 мс	80	69,7
ТО	0,037	0,711	0,005%	40	77,4
МАЗТ _{5:00} (2-е отведение, ФА 1/32)	0,04	0,711	8,5 мкВ	70	66,7
<i>Аритмическая конечная точка</i>					
Общий холестерин	0,026	0,727	4,18 ммоль/л	73	64

Рис. 1. Кривые выживаемости у пациентов с ИБС и ИКД при уровне креатинина крови выше и ниже 1,67 мг/дл.
Fig. 1. Survival curves of patients with IHD and implanted cardioverter-defibrillator (ICD) with serum creatinine level higher and lower than 1.67 mg/dl.

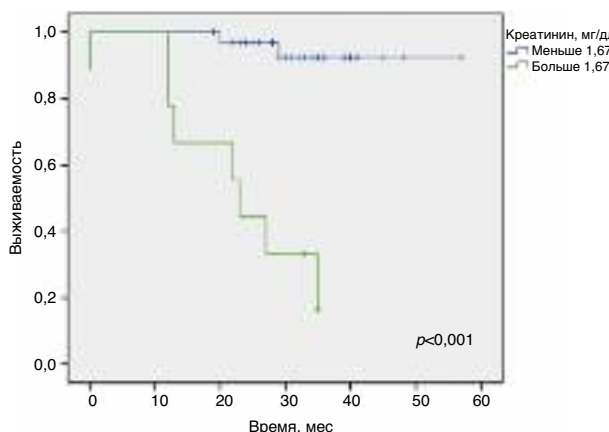
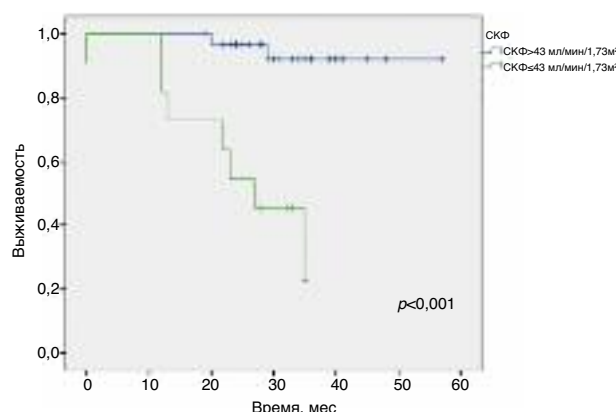


Рис. 2. Кривые выживаемости у пациентов с ИБС и ИКД при уровне СКФ выше и ниже 43 мл/мин/1,73 м².
Fig. 2. Survival curves of patients with IHD and ICD with GFR higher and lower than 43 ml/min/1.73 m².



ную ТРС или DC в зоне низкого риска! Показатели ТРС в группах с аритмическими событиями и без таковых значительно не различались. Средние значения МАЗТ, измеренной в ранние предутренние часы (МАЗТ_{5:00}) во втором мониторинговом отведении при ФА 1/32, были достоверно выше у умерших пациентов по сравнению с выжившими: 10 [8; 14] мкВ против 7 [5; 9] мкВ; $p=0,04$. Однако средняя МАЗТ₁₀₀, измеренная при ЧСС 100 уд/мин или максимальной ЧСС за сутки (как правило, физическая активность), неожиданно оказалась достоверно ниже у больных с аритмическими событиями по сравнению с лицами, не достигшими конечной точки (19 [13; 26] мкВ против 25 мкВ [22; 37] во втором отведении при ФА 1/8; $p=0,04$), и также ниже, но на грани достоверности у умерших по сравнению с выжившими: 18 [9; 28] мкВ против 27 [21; 38] мкВ, первое отведение, ФА 1/8, $p=0,05$ (табл. 5).

Умершие пациенты отличались худшими показателями функции почек (достоверно более высоким средним уровнем креатинина крови и более низкой СКФ) и более низкими средними значениями липопротеидов очень низкой плотности – ЛПОНП (см. табл. 3). Больные с аритмическими событиями имели показатели почечной функции, сопоставимые с показателями у лиц, не достигших аритмической конечной точки, однако отличались достоверно более высоким уровнем общего холестерина крови (см. табл. 4).

Наибольшей точностью прогнозирования летального исхода в ROC-анализе отличались модели, включающие показатели почечной функции – креатинин и СКФ (AUC 0,874 и 0,833 соответственно). Модели, использующие неинвазивные электрофизиологические предикторы, были менее точными (AUC 0,75 для DC и по 0,711 для ТО и МАЗТ_{5:00}). DC

при чуть лучшей по сравнению с лабораторными маркерами чувствительности проигрывала последним по специфичности метода, а ТО и МАЗТ_{5:00} уступали показателям, отражающим состояние функции почек и по специфичности, и по чувствительности (табл. 6). Уровень холестерина крови 4,18 ммоль/л характеризовался 73% чувствительностью и 64% специфичностью в отношении прогнозирования риска аритмических событий (см. табл. 6).

В то же время при регрессионном анализе сам факт наличия нарушений ТРС, особенно 2-го типа, а также снижение DC менее 2,4 мс достоверно влияли на скорость наступления летального исхода, превосходя по степени увеличения риска и уровень креатинина, и СКФ. Тогда как МАЗТ_{5:00} в регрессии Кокса не продемонстрировала статистически значимого влияния на время наступления конечной точки (табл. 7). На время наступления аритмического события сильнее всего влияло наличие политопной ЖЭ, существенно опережая по степени риска концентрацию общего холестерина в крови (см. табл. 7).

Кривые выживаемости Каплана–Мейера достоверно различались в зависимости от наличия нарушений ТРС, DC в зоне высокого риска, уровней креатинина и СКФ, а для наступления аритмических событий – наличия политопной ЖЭ и уровня холестерина крови (рис. 1–6). Для выявления независимых предикторов летального исхода и аритмической конечной точки был проведен многофакторный регрессионный анализ. В уравнение линейной регрессии были включены показатели, продемонстрировавшие свою значимость при однофакторном регрессионном анализе: для летальности – уровень креатинина крови, нарушение ТРС, нарушение ТО, степень риска по DC; для аритмиче-

Рис. 3. Кривые выживаемости у пациентов с ИБС и ИКД при нормальной и нарушенной ТРС.
Fig. 3. Survival curves of patients with IHD and ICD with normal and impaired cardiac rhythm turbulence.

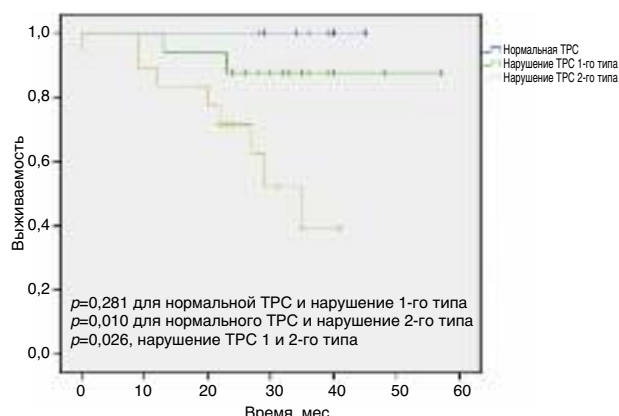


Рис. 4. Кривые выживаемости у пациентов с ИБС и ИКД при DC выше и ниже 2,4 мс.
Fig. 4. Survival curves of patients with IHD and ICD with deceleration capacity higher and lower than 2.4 ms.

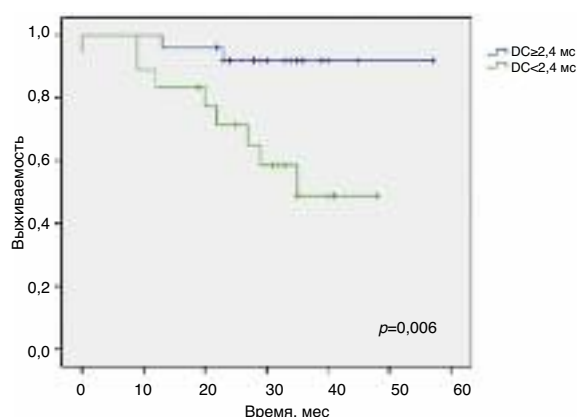


Рис. 5. Кривые наступления аритмической конечной точки у пациентов с ИБС и ИКД при наличии и отсутствии политопной ЖЭС.
Fig. 5. Arrhythmic endpoint curves in patients with IHD and ICD with polytopic ventricular extrasystoles absent or present.

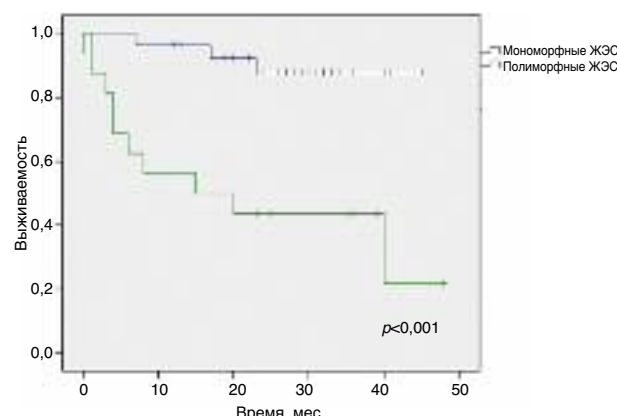
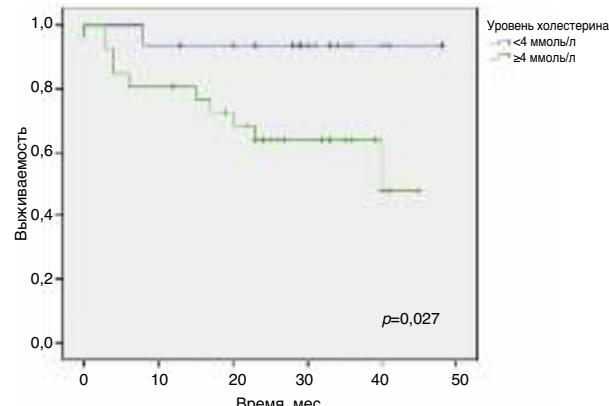


Рис. 6. Кривые наступления аритмической конечной точки у пациентов с ИБС и ИКД при уровне холестерина крови выше и ниже 4 ммоль/л.
Fig. 6. Arrhythmic endpoint curves in patients with IHD and ICD with serum cholesterol level higher and lower than 4 mmol/l.



ской конечной точки – наличие политопной ЖЭС, уровень общего холестерина. При многофакторном анализе уровень креатинина крови явился независимым фактором риска летального исхода, а независимыми предикторами наступления аритмической конечной точки (ВСС + оправданные срабатывания ИКД) оказались и наличие политопной ЖЭС, и уровень общего холестерина крови (табл. 8).

Обсуждение

В настоящей работе изучалась возможность использования неинвазивных электрофизиологических предикторов для прогнозирования результатов ИКД-терапии у пациентов с ИБС. Ранее подобные попытки в той или иной степени предпринимались в отношении МАЗТ [16–19] и показателей, характеризующих вегетативный дисбаланс [16, 18]. Так в исследовании ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) отмечено, что прогностическая значимость отрицательного теста МАЗТ в отношении ВСС или мотивированного срабатывания ИКД у пациентов с ишемической кардиомиопатией составила 95% в течение 1 года [17]. В работе J.Seegers и соавт., включающей больных как с ишемической, так и с неишемической кардиомиопатией, среди целого ряда инструментальных и лабораторных показателей оценивались прогностическая значимость МАЗТ, измененной спектральной методикой, ВСП, ТРС, DC/AC, определяемых перед имплантацией ИКД. Выявлена достоверная связь DC менее 2,2 мс с возникновением обоснованных

срабатываний ИКД, однако независимым предиктором при многофакторном анализе оказалось только количество ЖЭС в течение суток. Показатели ВРС, DC и TS ассоциировались с риском летального исхода, но при многофакторном анализе только уровень NT-proBNP являлся его единственным независимым предиктором [16]. Особенностью нашего исследования явилась однородность выборки: в исследование включались только пациенты с верифицированной ИБС и перенесенным ИМ, с синусовым ритмом, не принимающие сердечных гликозидов (фактор, влияющий на достоверность оценки МАЗТ). Важно также отметить, что определение неинвазивных электрофизиологических предикторов происходило в группе пациентов, заведомо имеющих высокий риск неблагоприятного исхода – средняя ФВ ЛЖ составила менее 30%. Вероятно, поэтому и ФВ ЛЖ, и ФК ХСН были «нивелированы» как показатели, влияющие на прогноз, поскольку исходно отбор пациентов происходил в группе высокого риска, оцениваемого преимущественно именно по данным показателям (первичная профилактика ВСС). По этой же причине исходные нарушения показателей ТРС были выявлены у 80% больных, а DC в зоне высокого и среднего риска – у 76% пациентов. Вместе с тем в очередной раз показатели вегетативного дисбаланса продемонстрировали высокое отрицательное прогностическое значение – ни один больной с нормальной ТРС и DC за время наблюдения не умер. Положительное предсказательное значение этих маркеров характери-

Таблица 7. Влияние лабораторных и инструментальных показателей на скорость наступления летального исхода и аритмических событий у пациентов с ИБС и ИКД (регрессия Кокса)
Table 7. Influence of laboratory and instrumental parameters on time of lethal outcome and onset of arrhythmic events in patients with IHD and ICD (Cox regression)

Показатель	<i>p</i>	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)
<i>Летальный исход</i>			
Нарушение турбулентности 2-го типа	0,008	8,188	1,718–39,014
DC менее 2,4 мс	0,017	6,601	1,400–31,122
Нарушение турбулентности 1 или 2-го типа	0,012	6,156	1,502–25,231
Уровень креатинина крови	<0,0001	4,796	2,066–11,132
СКФ	0,002	0,925	0,882–0,971
мА3Т5:00 (2-е отведение, ФА 1/32)	0,127	–	
Нарушение ТО	0,186	–	
<i>Аритмическая конечная точка</i>			
Наличие полиморфной ЖЭ	0,002	7,918	1,818–39,014
Уровень общего холестерина крови	0,024	1,962	1,092–3,522

Примечание. Exp(B) – спрогнозированное изменение риска при изменении значения независимой переменной на единицу, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 8. Факторы риска аритмических событий и летального исхода от любых причин у больных с ИБС и ИКД (однофакторный и многофакторный регрессионный анализ)
Table 8. Risk factors for arrhythmic events and death from any cause in patients with IHD and ICD (uni- and multivariate regression analysis)

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	β	95% ДИ для β	<i>p</i>	β	95% ДИ для β	<i>p</i>
<i>Летальный исход</i>						
Креатинин крови	0,500	0,309–0,692	<0,001	0,500	0,187–0,813	0,003
Нарушение ТРС	0,235	0,77–0,393	0,004	0,087	-0,233–0,408	0,576
Риск по DC	0,218	0,065–0,371	0,006	0,060	-0,141–0,261	0,541
Нарушение ТО	0,357	0,082–0,633	0,012	-0,104	-0,617–0,409	0,677
<i>Аритмические события</i>						
Полиморфная ЖЭ	0,514	0,262–0,766	<0,001	0,442	0,215–0,669	<0,001
Уровень общего холестерина крови	0,163	0,022–0,304	0,025	0,155	0,028–0,282	0,018

Примечание: β – регрессионный коэффициент для переменной в уравнении регрессии.

зовалось умеренными специфичностью и чувствительностью для DC и низкой чувствительностью при умеренной специфичности для ТРС. При этом и ТРС, и DC влияли на время наступления летального исхода. Показатели вегетативного дисбаланса, как и в большинстве ранее опубликованных работ [21–24], в целом отражая риск наступления летального исхода, не были специфичными для аритмических событий. Очевидным выводом из этого положения является следующий: выявляя нарушения ТРС и DC, мы являемся, что пациент находится в группе высокого риска фатального исхода, однако далеко не только имплантация ИКД способна повлиять на этот исход. Оценка маркеров вегетативной дисфункции – это лишний повод пересмотреть другие способы лечения конкретного пациента и ответить на следующие вопросы. Все ли и своевременно ли было сделано для реваскуляризации миокарда? Достигнуты ли оптимальные дозы препаратов для лечения ХСН? Компенсирован ли сахарный диабет? Достигнуты ли целевые значения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)? В нашем исследовании своевременная хирургическая или интервенционная реваскуляризация была выполнена лишь 53% больных, а 7 (88%) из 8 смертей, обусловленных сердечно-сосудистыми причинами, были связаны с прогрессированием ХСН или повторным ИМ. Поэтому не кажется парадоксальным, что независимым предиктором летального исхода в этой группе пациентов, характеризующимся максимальной специфичностью среди всех оцениваемых показателей, явился уровень креатинина крови (для СКФ

специфичность в стратификации риска летального исхода составила 97%). Среди наших пациентов не было больных с «первичными» заболеваниями почек. В связи с этим нарушение СКФ можно рассматривать в рамках хронической болезни почек вследствие основного сердечно-сосудистого заболевания. Таким образом, уровень креатинина крови по сути явился интегральным показателем, отражающим «тяжесть пациента». В исследованиях, опубликованных ранее, неоднократно подтверждено значение креатинина или СКФ в оценке риска летального исхода в изучаемой группе больных, в том числе – перед имплантацией ИКД [25–28]. Отмечено, что при СКФ менее 30–35 мл/мин/1,73м² [29, 30], в другом исследовании – менее 60 мл/мин/1,73м² [25, 31], имплантация ИКД не улучшает выживаемости пациентов.

В отношении мА3Т полученные данные нам кажутся весьма неоднозначными: умершие пациенты исходно имели более высокие средние значения мА3Т_{5:00}, однако этот показатель характеризовался умеренными значениями чувствительности и специфичности в ROC-анализе, а при однофакторном анализе достоверно не влиял на летальный исход. Ранее мы отмечали, что показатель мА3Т_{5:00} при ИБС практически утрачивает свое предсказательное значение в плане риска летального исхода у пациентов с ФВ менее 40% [32]. В то же время для больных с хорошим прогнозом как в отношении летального исхода, так и аритмических событий в настоящем исследовании оказалось характерно наоборот повышение мА3Т при относительно высокой ЧСС (мА3Т₁₀₀). Данный факт, безусловно, нужда-

ется в уточнении. Вместе с тем похожие «парадоксальные» взаимоотношения МАЗТ, измеренной в различных обстоятельствах с помощью метода ММА, мы отмечали и ранее у больных с дилатационной кардиомиопатией [33], а у пациентов с ИБС выявляли обратную корреляцию МАЗТ₁₀₀ с тяжестью поражения коронарного русла [9].

Среди показателей, отражающих «электрическую нестабильность миокарда», наиболее значимым оказалось наличие политопной ЖЭ, которая явилась независимым предиктором аритмической конечной точки и влияла на время ее наступления. Ранее авторами, как правило, обращалось внимание на суточное количество ЖЭ в качестве предиктора оправданных срабатываний ИКД [16]. Нам кажется обоснованным учитывать количество морфологий ЖЭ для предсказания аритмических событий у пациентов с имплантированными ИКД.

Неожиданно достоверным и независимым предиктором аритмических событий оказался уровень холестерина крови. Данный факт нам не кажется случайностью с учетом того, что аналогичные результаты получены Н.М.Неминушим и соавт. [34]. Возможная связь между уровнем холестерина и аритмическими событиями в данной группе пациентов может быть объяснена двумя обстоятельствами. Во-первых, конечно, возникновением хотя бы части аритмических событий вследствие преходящей ишемии миокарда, чаще ожидаемой у больных с более выраженным коронарным атеросклерозом и нестабильностью атеросклеротических бляшек. В этой связи обращает на себя внимание тот факт, что в нашей группе пациентов, несмотря на то что статины принимали 98% больных, целевой уровень ЛПНП к моменту имплантации ИКД был достигнут менее чем в 25% случаев. Во-вторых, возможно, что более высокий уровень холестерина у пациентов с аритмическими событиями свидетельствует о наличии и других липидных нарушений. Речь идет прежде всего о неблагоприятном соотношении насыщенных и ненасыщенных незатерифицированных жирных кислот в миокарде больного. Как известно, снижение доли омега-3-полиненасыщенных жирных кислот повышает риск возникновения аритмий в условиях ишемии и реперфузии [35, 36]. В клинических условиях содержание омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в миокарде оценивается по омега-3-индексу эритроцитов [37]. J.Ferguson и соавт. продемонстрировали отрицательную корреляционную связь между отношением общий холестерин/липопротеиды высокой плотности (ЛПНП) и омега-3-индексом эритроцитов [38].

Основным ограничением нашего исследования является небольшое число наблюдений. Безусловно, для решения такого сложного вопроса, как улучшение стратификации риска ВСС у пациентов с ИБС, требуются дальнейшие более крупные исследования.

Выводы

Показатели, отражающие состояние вегетативного баланса у пациентов с ИБС и ИКД, имеют высокую отрицательную прогностическую значимость: нормальные значения ТРС, DC>2,4 мс ассоциированы с низким риском летального исхода в течение 30 мес. При однофакторном анализе значения DC<2,4 мс и нарушение ТРС отражают увеличение риска летального исхода в данной группе пациентов. Наиболее значимым и единственным независимым предиктором смерти в течение 30 мес у больных с ИБС и ИКД является уровень креатинина крови. Его значения выше 1,67 мг/дл позволяют предсказывать летальный исход с чувствительностью 78% и специфичностью 94%. Неинвазивные электрофизиологические показатели не продемонстрировали своего прогностического значения в плане аритмических событий. Независимыми предикторами оправданного срабатывания ИКД или ВСС являются полиморфный характер ЖЭ, регистрируемой при холтеровском

мониторировании ЭКГ, и уровень холестерина крови выше 4,18 ммоль/л. Для проверки выявленных закономерностей требуются дальнейшие исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden Cardiac Death Caused by Coronary Heart Disease. *Circulation* 2012; 125: 1043–52.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015; 36 (41): 2793–867.
- Santarelli P, Epstein AE. Sudden Cardiac Death: Lessons Learned from Cardiac Implantable Rhythm Devices. *Card Electrophysiol Clin* 2017; 9 (4): 749–59.
- Katritsis DG, Auricchio A. Do We Need an Implantable Cardioverter-defibrillator for Primary Prevention in Cardiac Resynchronization Therapy Patients? *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018; 7 (3): 157–8.
- Beggs SAS, Gardner RS, McMurray JJV. Who Benefits From a Defibrillator-Balancing the Risk of Sudden Versus Non-sudden Death. *Curr Heart Fail Rep* 2018; 15 (6): 376–89. DOI: 10.1007/s11897-018-0416-6
- Sabbag A, Suleiman M, Laish-Farkash A et al. Israeli Working Group of Pacing and Electrophysiology. Contemporary rates of appropriate shock therapy in patients who receive implantable device therapy in a real-world setting: From the Israeli ICD Registry. *Heart Rhythm* 2015; 12 (12): 2426–33. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.08.020
- Van Rees JB, Borleffs CJ, van Welsenes GH et al. Clinical prediction model for death prior to appropriate therapy in primary prevention implantable cardioverter defibrillator patients with ischaemic heart disease: the FADES risk score. *Heart* 2012; 98 (11): 872–7.
- Rodríguez-Mañero M, Abu Assi E, Sánchez-Gómez JM et al. Comparative Evaluation of Four Risk Scores for Predicting Mortality in Patients With Implantable Cardioverter-defibrillator for Primary Prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016; 69 (11): 1033–41.
- Окишева Е.А., Цапергородцев Д.А., Сулимов В.А. Показатели турбулентности ритма сердца и микровольтной альтернации зубца Т у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Вестн. аритмологии*. 2010; 62: 26–31.
[Okisheva E.A., Tsaregorodtsev D.A., Sulimov V.A. Pokazateli turbulentnosti ritma serdtsa i mikrovol'noy al'ternatsii zubtsa T u bol'nykh, pereneshikh infarkt miokarda. *Vestn. aritmologii*. 2010; 62: 26–31 (in Russian).]
- Громова О.И., Кузнецова Е.В., Хоцянн Ч.В., Голухова Е.З. Прогностические возможности маркеров электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца. *Креативная кардиология*. 2015; 3: 26–41.
[Gromova O.I., Kuznetsova E.V., Khotसानian Ch.V., Golukhova E.Z. Prognosticheskie vozmozhnosti markerov elektricheskoi nestabil'nosti miokarda u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Kreativnaia kardiologiya*. 2015; 3: 26–41 (in Russian).]
- Бокерия Л.А., Ревитшвили А.Ш., Голицын С.П. и др. Клинические рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции по проведению клинических электрофизиологических исследований, катетерной абляции и имплантации антиаритмических устройств. М., 2013.
[Bokeria L.A., Revishvili A.Sh., Golitsyn S.P. et al. Klinicheskie rekomendatsii Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva spetsialistov po klinicheskoi elektrofiziologii, aritmologii i kardiostimulatsii po provedeniiu klinicheskikh elektrofiziologicheskikh issledovaniy, kateternoi ablatsii i implantatsii antiaritmicheskikh ustroystv. Moscow, 2013 (in Russian).]
- Maron BJ. Contemporary Insights and Strategies for Risk Stratification and Prevention of Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 445–56.
- Bauer A, Malik M, Schmidt G et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (17): 1353–65.
- Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 2006; 367: 1674–81.
- Герасимов А.Н. Медицинская статистика. М.: ММА, 2007.
[Gerasimov A.N. Meditsinskaya statistika. Moscow: MIA, 2007 (in Russian).]
- Seegers J, Bergau L, Expósito PM et al. Prediction of Appropriate Shocks Using 24-Hour Holter Variables and T-Wave Alternans After First Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Patients With Ischemic or Nonischemic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016; 118 (1): 86–94. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.04.016
- Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (6): 471–9.

18. Średniawa B, Kowalczyk J, Lenarczyk R et al. Microvolt T-wave alternans and other noninvasive predictors of serious arrhythmic events in patients with an implanted cardioverter-defibrillator. *Kardiologia i Pol 2012*; 70 (5): 447–55.
19. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB et al. Microvolt T-Wave Alternans Distinguishes Between Patients Likely and Patients Not Likely to Benefit From Implanted Cardiac Defibrillator Therapy: A Solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II. *Conundrum Circulation* 2004; 110: 1885–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000143160.14610.53
20. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R et al. GISSI-HF Investigators. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2012; 14 (12): 1410–9.
21. Bauer A, Malik M, Schmidt G et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (17): 1353–65.
22. Hoshida K, Miwa Y, Miyakoshi M et al. Simultaneous assessment of T-wave alternans and heart rate turbulence on holter electrocardiograms as predictors for serious cardiac events in patients after myocardial infarction. *Circ J* 2013; 77 (2): 432–8.
23. Bauer A, Barthel P, Schneider R et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J* 2009; 30 (5): 576–83.
24. Bauer A, Barthel P, Müller A et al. Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials. *J Electrocardiol* 2009; 42 (6): 597–601.
25. Bilchick KC, Stukenborg GJ, Kamath S, Cheng A. Prediction of mortality in clinical practice for medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (17): 1647–55.
26. Kramer DB, Friedman PA, Kallinen LM et al. Development and validation of a risk score to predict early mortality in recipients of implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2012; 9: 42–6.
27. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ et al. MADIT-II Investigators Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (3): 288–96.
28. Kraaijer K, Scholten MF, Tijssen JG et al. Early mortality in prophylactic implantable cardioverter-defibrillator recipients: development and validation of a clinical risk score. *Europace* 2014; 16 (1): 40–6.
29. Nakhoul GN, Schold JD, Arrigain S et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with CKD: a propensity-matched mortality analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 (7): 1119–27.
30. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S et al. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2006; 98 (4): 485–90.
31. Pun PH, Al-Khatib SM, Han JY et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in CKD: a meta-analysis of patient-level data from 3 randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014; 64 (1): 32–9.
32. Окишева Е.А., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. Возможности холтеровского мониторирования в оценке микровольтной альтернции зубца Т и турбулентности ритма сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011 (3): 59–70. [Okisheva E.A., Tsaregorodtsev D.A., Sulimov V.A. Vozmozhnosti kholterovskogo monitorirovaniia v otsenke mikrovol'tnoi al'ternatsii zubtsa T i turbulentnosti ritma serdtsa u bol'nykh, perenesshikh infarkt miokarda. Ul'trazvukovaia i funktsional'naia diagnostika. 2011 (3): 59–70 (in Russian).]
33. Седов А.В., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. Неинвазивные электрофизиологические маркеры высокого риска фатальных событий у больных с дилатационной кардиомиопатией. Рос. кардиол. журн. 2017; 2: 50–61. [Sedov A.V., Tsaregorodtsev D.A., Sulimov V.A. Neinvazivnye elektrofiziologicheskie markery vysokogo riska fatal'nykh sobytii u bol'nykh s dilatatsionnoi kardiomiopatiei. Ros. kardiolog. zhurn. 2017; 2: 50–61 (in Russian).]
34. Неминуший Н.М., Михайличенко С.И. Качество жизни пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами, основные предикторы ИКД-терапии. Вестн. аритмологии. 2018; Прил. Сборник тезисов XIII международного конгресса «Кардиостим»; с. 100. [Neminushchii N.M., Mikhailichenko S.I. Kachestvo zhizni patsientov s implantiruemyimi kardioverterami-defibrillatorami, osnovnye prediktory IKD-terapii. Vestn. aritmologii. 2018; Priil. Sbornik tezi- sov XIII mezhdunarodnogo kongressa "Kardiostim"; s. 100 (in Russian).]
35. Biscione F, Totteri A, De Vita A et al. Effect of omega-3 fatty acids on the prevention of atrial arrhythmias. *Ital Heart J* 2005; 6 (Suppl.): 53–9.
36. Chattipakorn N, Settakorn J, Petsophonakul P et al. Cardiac mortality is associated with low levels of omega-3 and omega-6 fatty acids in the heart of cadavers with a history of coronary heart disease. *Nutr Res* 2009; 29 (10): 696–704.
37. Гавва Е.М., Царегородцев Д.А., Мамедов И.С. и др. Омега-3 индекс эритроцитов как показатель, отражающий содержание полиненасыщенных жирных кислот в миокарде больных ишемической болезнью сердца. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012; 5 (1): 18–22. [Gavva E.M., Tsaregorodtsev D.A., Mamedov I.S. et al. Omega-3 indeks eritrotsitov kak pokazatel', otrazhaushchii soderzhanie polinenasyshchennykh zhirnykh kislot v miokarde bol'nykh ishemicheskoi bolezniu serdtsa. Kardiologiya i serdechno-sosudistaia khirurgiia. 2012; 5 (1): 18–22 (in Russian).]
38. Ferguson JJ, Veysey M, Lucock M et al. Association between omega-3 index and blood lipids in older Australians. *J Nutr Biochem* 2016; 27: 233–40. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.09.010

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мельник Наталья Валерьевна – ассистент каф. факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: natali-m05@mail.ru

Царегородцев Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Ильич Илья Леонидович – зав. кардиохирургическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. В.М.Буянова»

Хамнагадаев Игорь Алексеевич – канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отд-ния ГБУЗ «ГКБ им. В.М.Буянова»

Natalia V. Melnik – Teaching Assistant at Department of Faculty Therapy №1, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University. E-mail: natali-m05@mail.ru

Dmitrii A. Tsaregorodtsev – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at Department of Internal Medicine №1, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University,

Ilya L. Ilych – Head of Cardiac Surgery Department, V.M.Buyanov City Clinical Hospital

Igor A. Khamnagadaev – Cand. Sci. (Med.), cardiovascular surgeon in Cardiac Surgery Department, V.M.Buyanov City Clinical Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019

Хроническая сердечная недостаточность в практике терапевта: трудно ли ее распознать?

А.А.Кириченко[✉], Е.Ю.Эбзеева

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

[✉]andrey.apollonovich@yandex.ru

Аннотация

Обоснование. Диагностика хронической сердечной недостаточности (ХСН) может вызывать трудности, так как многие ее симптомы неспецифичны и имеют ограниченную диагностическую ценность.

Цель. Представить современные подходы к диагностике ХСН и алгоритм действий терапевта при осмотре пациента с жалобами на одышку и/или отеки ног.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLIBRARY и пр.) за последние 15 лет.

Результаты. При наличии у пациента симптомов и признаков, подозрительных на наличие ХСН, целесообразно произвести исследование уровня натрийуретического пептида. Уровень NT-proBNP < 125 пг/мл считается нормальным, и нарушения функции сердца могут быть исключены с высокой вероятностью. Следует провести поиск другого заболевания. Уровни более 125 пг/мл сопряжены с высокой вероятностью ХСН, и больного необходимо направить на эхокардиографию. Если ХСН подтверждается, следует определить ее этиологию.

Заключение. NT-proBNP является важным дополнением к клиническим данным и позволяет улучшить диагностику сердечной недостаточности на первичном этапе обследования.

Ключевые слова: одышка, периферические отеки, хроническая сердечная недостаточность, натрийуретические пептиды, NT-proBNP.

Для цитирования: Кириченко А.А., Эбзеева Е.Ю. Хроническая сердечная недостаточность в практике терапевта: трудно ли ее распознать? Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 46–49. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190262

Review

Chronic heart failure in the practice of the therapist: is it difficult to recognize it?

Andrey A. Kirichenko[✉], Elisaveta Yu. Ebseeva

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

[✉]andrey.apollonovich@yandex.ru

Abstract

Background. Congestive heart failure (CHF) diagnosis can present a problem as many of its symptoms are non-specific and have limited diagnostic value.

Aim. To present modern approaches to CHF diagnosis and an algorithm of actions for therapist on examination of a patient with complaints of dyspnoea and/or leg swelling.

Materials and methods. Literature search of Russian and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLIBRARY and other) was performed for articles published in the last 15 years.

Results. If the patient has symptoms and signs suspicious for CHF it is reasonable to evaluate natriuretic peptides level. Level of NT-proBNP < 125 pg/ml is considered normal, and cardiac dysfunction is likely to be excluded. Another disorder should be searched for. Level of NT-proBNP > 125 pg/ml is associated with high probability of CHF; these patients should be referred to echocardiography. If CHF diagnosis is confirmed, its etiology should be defined.

Conclusion. NT-proBNP is an important analysis that in addition to clinical data allows improving diagnostics of heart failure in primary assessment.

Key words: dyspnea, peripheral edema, chronic heart failure, natriuretic peptides, NT-proBNP.

For citation: Kirichenko A.A., Ebseeva E.Yu. Chronic heart failure in the practice of the therapist: is it difficult to recognize it? Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 46–49. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190262

С хронической сердечной недостаточностью (ХСН) приходится сталкиваться в своей практике каждому терапевту. ХСН – важная медицинская проблема: ее выраженность определяет функциональные возможности человека, «качество» и продолжительность его жизни.

ХСН считается исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний как воспалительной, так и невоспалительной природы. Причиной развития сердечной недостаточности (СН) являются заболевания, при которых отмечается органическое поражение миокарда (например, вследствие ишемической болезни сердца, миокардита, алкольной интоксикации, приема кардиотоксических медицинских препаратов и т.д.), заболевания, обуславливающие хроническую рабочую перегрузку миокарда (системная артериальная гипертензия, легочная артериальная гипертензия – ЛАГ, тахикардия, пороки сердца, артериовенозное шунтирование и др.). Причиной СН может явиться первичная неполноценность миокарда – кардиомиопатии [1].

СН определяется клинически как синдром, при котором пациенты имеют типичные симптомы (одышка, отеки ног, повышенная утомляемость) и признаки (повышенное давление в яремной вене, хрипы в легких, смещение

верхушечного толчка), вызванные нарушением структуры или функции сердца.

Самыми частыми поводами для обращения к врачу пациентами с СН являются жалобы на одышку и периферические отеки. Диагностика СН может вызывать трудности, так как эти симптомы неспецифичны и могут быть вызваны помимо СН целым рядом причин.

Одышка – самый частый симптом СН. Это субъективное ощущение беспокоит почти всех пациентов. Однако одышка встречается при многих заболеваниях. Ее особенно трудно интерпретировать в пожилом возрасте, у пациентов с ожирением... Очень важно отличить одышку сердечного генеза от затрудненного дыхания другого происхождения. Сердечная одышка имеет свои отличительные черты, которые помогут не спутать ее с другой патологической одышкой [2].

Причиной одышки при ХСН наиболее часто служит застойное полнокровие в легких в результате слабости левого желудочка (ЛЖ) или нарушения его наполнения, что приводит к повышению давления в легочных венах и капиллярах. Выход жидкой части крови за пределы капилляров приводит к отеку интерстиция, что существенно за-

трудняет перемещение кислорода из альвеол в капилляры (плохая растворимость в водной среде и увеличение расстояния между альвеолами и капиллярами).

Одышка возникает и в случаях высокого сопротивления в артериях малого круга (идиопатическая ЛАГ, тромбоэмболии легочных артерий, хронические болезни легких и др.), так как уменьшается перфузия легочных капилляров, возрастает шунтирование крови в легочные вены, что приводит к снижению насыщения крови кислородом.

При обоих гемодинамических вариантах СН одышка на начальных стадиях ее развития тесно связана с физической нагрузкой (выраженность одышки нарастает при физической нагрузке). По мере прогрессирования основного заболевания переносимость физических нагрузок ухудшается: одышка возникает при меньшем уровне физической нагрузки, появляется повышенная утомляемость. При тяжелой СН одышка возникает при малейшей физической нагрузке, дыхание может становиться затрудненным даже в покое. Характерным признаком переполнения малого круга является ортопноэ – затруднение дыхания в лежачем положении и уменьшение его выраженности в полусидячем или сидячем положении. Это обусловлено увеличением венозного притока к легким в горизонтальном положении тела, повышением капиллярного давления и увеличением отека интерстиция. При ЛАГ давление в легочных капиллярах остается нормальным (прекапиллярная гипертензия), выраженность одышки не зависит от положения тела (горизонтальное или вертикальное).

Отечный синдром встречается часто [3]. Причины его развития весьма многообразны: ХСН; патология почек, повышенное венозное давление вследствие недостаточности венозных клапанов, острый венозный тромбоз, сдавление вен извне, нарушение лимфатического оттока, гипопроteinемия и пр. Первая задача при обращении пациента с отеками – подтвердить или исключить их сердечное происхождение. Решить этот вопрос помогают: клинические особенности отеков при недостаточности кровообращения, выявление системной венозной гипертензии и наличие признаков органического заболевания сердца.

Распределение сердечных отеков обусловлено действием силы тяжести – они локализуются в наиболее низко расположенной части тела (у ходячих больных – преимущественно отеки ног, у лежачих – отеки спины, поясницы, крестца) и обычно отсутствуют в более высоко расположенных участках (лицо, руки, верхняя часть туловища).

Отеки ног обычно симметричны (стопы, голени, бедра увеличены в одинаковой степени). Следует измерить окружности обеих голеней и бедер. Если они окажутся разными, то необходимо искать объяснение этому (например, вынужденное положение на боку, местные нарушения кровообращения, прежде всего признаки патологии венозной и лимфатической систем). Асимметричные отеки ног исключают СН как единственную их причину.

Признаки системной венозной гипертензии: набухлость яремных вен, застойное увеличение печени, периферические отеки.

Набухание и пульсация шейных вен – это характерный симптом повышения центрального венозного давления. У здорового человека в вертикальном положении тела вены шеи не видны. Чтобы оценить наполнение наружных яремных вен, следует уложить пациента на спину на кровати с приподнятым под углом в 45° ее изголовьем. Именно при таком положении тела давление в правом предсердии (ПП) сердца соответствует 10 см водного столба. В норме вены в таком положении выглядят запавшими либо наполняются до уровня нижнего края *musculus sternocleidomastoideus*, наполнение вен при вдохе меньше, чем при выдохе.

Если же переполнение и расширение шейных вен заметно и в вертикальном положении, значит, имеет место об-

щий (правожелудочковая СН, а также заболевания, повышающие давление в грудной клетке и затрудняющие отток венозной крови через полые вены) или местный (сдавление вен снаружи – опухоль, рубцы и прочее либо ее закупорка тромбом) венозный застой. Причем если при заболеваниях органов дыхания шейные вены набухают лишь на выдохе за счет повышения внутригрудного давления и затруднения притока крови к сердцу, то при ХСН набухание шейных вен отмечается постоянно.

Признаком венозной гипертензии может быть и расширение вен рук, если при поднимании руки они не спадают. Густав Гертнер (Gaertner) предложил для клинической практики простой прием ориентировочного определения уровня давления в ПП – чем выше необходимо поднимать руку, чтобы спались поверхностные вены руки, тем выше давление в ПП (высота, на которую поднимается рука от уровня ПП, выраженная в миллиметрах, приблизительно соответствует величине венозного давления).

Гепатомегалия представляет классическое проявление недостаточности правого желудочка – ПЖ (застойное увеличение печени). Поэтому у всех больных необходимо определять размеры печени (по крайней мере по правой срединноключичной линии). Нельзя ограничиваться только определением нижнего края печени, так как это может привести к грубой ошибке оценки размеров печени при низком стоянии купола диафрагмы (например, у больных с эмфиземой легких) или смещении вверх при его релаксации.

Для выявления полнокровия печени применяется проба с надавливанием на живот в области правого подреберья. В норме при такой пробе давление в шейных венах либо останется прежним, либо снижается, так как повышение внутрибрюшного давления при надавливании на живот снижает венозный возврат из бедренных вен. А при венозном полнокровии вследствие правожелудочковой недостаточности выдавливание крови из венозных депо увеличивает венозный возврат и вызывает выраженное набухание яремных вен.

На той стадии систолической СН, когда возможно развитие отеков, обычно имеются признаки органического заболевания сердца с увеличением размеров его правых отделов, определяемые клинически или с помощью инструментальных методов.

Эхокардиография (ЭхоКГ) – основной метод, подтверждающий диагноз СН и/или дисфункции сердца. Наиболее полезным диагностическим тестом для больных с СН является комплексная двухмерная ЭхоКГ в сочетании с доплеровским исследованием. Данный способ позволяет определить изменения миокарда, клапанного аппарата, камер сердца [4].

При ЭхоКГ определяют фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, размеры и/или объем желудочка, толщину стенок, а также геометрию камер сердца, подвижность стенок, размер ПЖ, систолическую работу, а также размеры и объем предсердий, функциональные и структурные изменения клапанов.

Важнейшим параметром гемодинамики, отражающим глобальную функцию миокарда ЛЖ, является **ФВ ЛЖ**. Традиционно ХСН связывают с нарушением сократительной функции ЛЖ. Однако нормальная ФВ ЛЖ не исключает наличия СН. Широкий спектр пациентов с СН варьирует от тех, у кого нормальная ФВ ЛЖ (обычно считается 50% и более, СН-сФВ) до пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (ниже 40%, СН-нФВ). Пациенты с ФВ в диапазоне 40–49% находятся в так называемой «серой зоне» (СН-срФВ). Разделение пациентов с СН на основе ФВ имеет важное значение в связи с различными причинами, лежащими в ее основе, а именно: этиологией, отсутствующими заболеваниями и ответом на терапию [5].

В исследовании Euro Heart Survey, проводившемся в 14 странах Европы, включая Российскую Федерацию,

впервые особое внимание было уделено появлению большого числа пациентов с ХСН и нормальной (ФВ > 50%) систолической функцией сердца [6]. По данным исследования ЭПОХА-О-ХСН, в РФ 56,8% пациентов с очевидной ХСН имеют практически нормальную сократимость миокарда (ФВ ЛЖ > 50%) [7].

Предполагается, что в основе развития ХСН в большинстве случаев лежит **диастолическая дисфункция ЛЖ**. Оценка диастолической функции ЛЖ должна быть неотъемлемой частью анализа функциональной способности сердца, поскольку при большинстве заболеваний этого органа изменение диастолической функции фиксируется прежде появления систолической дисфункции. Кроме того, оценка диастолической функции ЛЖ чрезвычайно важна для постановки диагноза СН у пациентов с клиническими симптомами и признаками ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ.

Принято считать, что диастолическая дисфункция ЛЖ является патофизиологическим нарушением, лежащим в основе синдрома СН-сФВ и, возможно, СН-срФВ, поэтому оценка диастолической дисфункции имеет фундаментальное значение для постановки диагноза. Важно отметить, что нет единого достаточно точного и воспроизводимого параметра ЭхоКГ, который мог бы использоваться для постановки диагноза диастолической дисфункции ЛЖ. Следовательно, рекомендовано применение исчерпывающего ЭхоКГ-обследования, включающего комплексный анализ всей доступной информации двухмерной ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ. **Диагноз первичной (изолированной) диастолической СН** правомочен при обязательном наличии всех 3 следующих критериев [8]:

- 1) клинических симптомов и/или признаков ХСН;
- 2) нормальной или незначительно нарушенной систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ > 45% и индекс конечно-диастолического размера ЛЖ < 3,2 см/м²);
- 3) данных о нарушении расслабления или заполнении ЛЖ, признаков повышенной жесткости камеры ЛЖ.

Обязательным элементом проводимого ЭхоКГ-исследования является **оценка структуры и функции ПЖ, в том числе размеров ПЖ, ПП, систолической функции и давления в легочной артерии**.

Среди параметров, отражающих систолическую функцию ПЖ, наиболее значимыми являются: **систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца** (TAPSE; значения менее 17 мм характеризуют систолическую дисфункцию) и **систолическая скорость смещения трикуспидального кольца со стороны боковой стенки ПЖ** по данным тканевой миокардиальной ЭхоКГ (скорость ниже 9,5 см/с определяет систолическую дисфункцию) [9, 10].

Систолическое давление в легочной артерии складывается из оптимально записанных значений максимальной скорости трикуспидальной регургитации и трикуспидального систолического градиента вместе с оценкой давления в ПП на основании размеров нижней полой вены и способности ее коллабировать [11]. Размер ПЖ должен регулярно оцениваться с помощью обычной двухмерной ЭхоКГ с использованием нескольких акустических окон, и заключение должно включать как качественные, так и количественные параметры.

Таким образом, ЭхоКГ позволяет решить главную диагностическую задачу – уточнить сам факт дисфункции и ее характер, а также оценить состояние камер сердца в динамике наблюдения.

Принимая во внимание разнообразие манифестаций СН, в диагностике ХСН возможны определенные трудности, особенно в случае медленного развития симптомов. **Точность диагностики повышается, если удается установить наличие факторов риска развития сердечно-сосудистого заболевания, а также при использовании последовательного методического подхода к диагностике.** Поиск

маркеров, которые предопределяют предрасположенность к развитию ХСН, может оказать помощь в ранней диагностике последней (особенно при малосимптомном и бессимптомном течении). Раннее выявление этого клинического синдрома позволяет начать превентивную фармакотерапию с целью увеличить продолжительность жизни больного при сохранении ее качества.

В последние 20 лет для диагностики СН все чаще применяют **биомаркеры из семейства натрийуретических пептидов** (НУП): предсердный НУП – ANP (А тип) и мозговой НУП – BNP (В тип). BNP назвали мозговым НУП, так как впервые он был выделен из мозга свиньи. ANP и BNP сначала синтезируются как неактивные прогормоны и хранятся в секреторных гранулах кардиомиоцитов желудочков.

Ведущим стимулом секреции BNP и NT-proBNP желудочками сердца является повышение растяжения отдельных участков миокарда, в том числе и из-за возрастания давления в камерах сердца. При высвобождении специфического протеаза расщепляет proBNP на N-терминальный фрагмент (NT-proBNP), биологически инертную молекулу из 76 аминокислот, и собственно физиологически активную часть – BNP. В результате оба компонента попадают в кровотоки в эквивалентных концентрациях [12].

BNP обладает выраженной физиологической активностью, направленной на усиление натрийуреза, и как бы противостоит гемодинамическим эффектам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

В повседневной работе наиболее удобным для оценки семейства НУП является исследование уровня **NT-proBNP**, так как его проще определять в крови в связи с большим молекулярным весом, особенно на ранних стадиях нарушения как систолической функции миокарда, так и диастолической дисфункции. Исследование уровня BNP не позволяет диагностировать ХСН на ранних стадиях и высоких функциональных классах СН из-за его низких значений. BNP больше подвержен циркадным ритмам, что связано с его коротким периодом полувыведения – 20 мин, в отличие от NT-proBNP, период полувыведения которого составляет 60–120 мин, а сам фрагмент высокостабилен в плазме крови. Увеличение NT-proBNP происходит уже на стадии бессимптомной дисфункции ЛЖ [13–15]. Концентрация в крови NT-proBNP высоко коррелирует со степенью нарушения сердечной функции, т.е. позволяет объективно оценить стадию заболевания и прогноз. Поэтому в последние годы большинство клинических исследований были проведены именно с использованием теста на NT-proBNP [16].

Основываясь на клинических исследованиях, был разработан следующий упрощенный алгоритм для исключения ХСН у пациентов с клиническими симптомами. Уровень NT-proBNP < 125 пг/мл считается нормальным, и нарушения функции сердца могут быть исключены с высокой вероятностью (клиническая специфичность 97%). При уровне выше 125 пг/мл нарушение функции сердца и СН вполне вероятны, и он ассоциируется с повышенным риском сердечных осложнений. Этот критерий позволяет дифференцировать нормальную функцию сердца от дисфункции как систолической, так и диастолической, развитие которой бессимптомно на начальных стадиях [17–19].

Таким образом, NT-proBNP является важным дополнением к клиническим данным и дает возможность улучшить диагностику СН на первичном этапе обследования.

NT-proBNP может с успехом применяться в поликлинической практике с целью исключения СН у амбулаторных больных до проведения ЭхоКГ. Уровень NT-proBNP < 125 пг/мл позволяет исключить диагноз СН. Высокие уровни NT-proBNP сопряжены с высоким риском смертельного исхода вне зависимости от возраста, пола и ФВ ЛЖ [20].

На этом основании для повседневной практики рекомендуется алгоритм диагностики СН, приведенный ниже.

У пациента с жалобами на одышку, утомляемость, периферические отеки проводится оценка вероятности их сердечного происхождения:

- 1) изучение анамнеза – ишемическая болезнь сердца (ИМ, реваскуляризация), АГ, ортопноэ, прием диуретиков, кардиотоксичных препаратов;
- 2) оценка симптомов заболевания: сердечные шумы, расширение границ сердца, набухлость яремных вен, увеличение печени, отеки обеих лодыжек. Электрокардиография;
- 3) если возникает подозрение на наличие ХСН (более одного симптома или признака ХСН), производится исследование уровня НУП в крови:
 - при уровне NT-proBNP > 125 пг/мл вероятность ХСН высокая, и больного необходимо направить на ЭхоКГ. Если ХСН подтверждается, необходимо определить ее этиологию;
 - при уровне NT-proBNP < 125 пг/мл ХСН маловероятна. Следует провести поиск другого заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

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 (6S): 8–164. [Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii OSSN-RKO-RNMOT. Serdechnaia nedostatochnost': khronicheskaya (KhSN) i ostraya dekompensovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiya. 2018; 58 (6S): 8–164 (in Russian).]
2. Напалков Д.А., Сеидова Н.М., Сулимов В.А. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания. Лечащий врач. 2008; 4: 58–60. [Napalkov D.A., Seidova N.M., Sulimov V.A. Khronicheskaya serdechnaia nedostatochnost': smeshchenie fokusa na nachal'nye stadii zabolevaniia. Lechashchii vrach. 2008; 4: 58–60 (in Russian).]
3. Кириченко А.А. Отечный синдром в практике кардиолога: алгоритм клинической диагностики и диуретическая терапия. РМЖ. 2017; 3: 153–6. [Kirichenko A.A. Otechnyi sindrom v praktike kardiologa: algoritm klinicheskoi diagnostiki i diuretičeskaya terapiia. RMZh. 2017; 3: 153–6 (in Russian).]
4. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар, 2007. [Rybakova M.K., Alekhin M.N., Mit'kov V.V. Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike. Moscow: Vidar, 2007 (in Russian).]
5. Butler J, Fonarow GC, Zile MR et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. JACC Heart Fail 2014; 2: 97–112.
6. Fox KF, Cowie MR, Coats AJS et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. Eur Heart J 2001; 22 (3): 228–36.
7. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная недостаточность. 2006; 7 (4): 164–71. [Mareev V.Iu., Danielian M.O., Belenkov Yu.N. Sravnitel'naya kharakteristika bol'nykh s KhSN v zavisimosti ot velichiny FV po rezul'tatam Rossiiskogo mnogotsentrovogo issledovaniia EPOKHA-O-KhSN. Serdechnaia nedostatochnost'. 2006; 7 (4): 164–71 (in Russian).]
8. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 2539–50.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16: 233–70.
10. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23: 685–713.
11. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2015; 37: ehv317.
12. Федотова И.Н., Белопольский А.А., Стуров Н.В. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных. Трудный пациент. 2013; 7: 32–5. [Fedotova I.N., Belopol'skii A.A., Sturov N.V. Diagnosticheskaya znachimost' NT-proBNP u kardiologicheskikh bol'nykh. Trudnyi patsient. 2013; 7: 32–5 (in Russian).]
13. Lerman A, Gibbons R, Rodeheffer R et al. Circulatory N-terminal ANP as a marker for symptomless LV dysfunction. Lancet 1993; 341: 1105–9.
14. Motwani J, McAlpine H, Kennedy N, Struthers A. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. Lancet 1993; 341: 1109–13.
15. Тепляков А.Т., Пушникова Е.Ю., Андриянова А.В. и др. Миокардиальная и артериальная жесткость – важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология. 2016; 4: 42–8. [Teplakov A.T., Pushnikova E.Iu., Andrianova A.V. et al. Miokardial'naya i arterial'naya zhestkost' – vazhnaia determinanta ekspressii N-kontseвого predshestvennika mozgovogo natriuretičeskogo peptida pri razvitií serdechnoi nedostatochnosti u patsientov, perenesshikh infarkt miokarda. Kardiologiya. 2016; 4: 42–8 (in Russian).]
16. Vondrakova D, Malek F, Ost'adal R et al. New biomarkers and heart failure. Cor et Vasa 2013; 55 (4): e345–e354.
17. Сапрыгин Д.Б., Мошина В.А. Клиническое значение определения мозгового натрийуретического пептида (аминотерминального фрагмента) – NTproBNP при кардиоваскулярной патологии. Лабораторная медицина. 2006; 8: 29–34. [Saprygin D.B., Moshina V.A. Klinicheskoe znachenie opredeleniia mozgovogo natriuretičeskogo peptida (aminoterminal'nogo fragmenta) – NTproBNP pri kardiovaskuliarnoi patologii. Laboratornaia meditsina. 2006; 8: 29–34 (in Russian).]
18. Сапрыгин Д.Б., Мошина В.А. Клиническое применение мозгового натрийуретического пептида (аминотерминального фрагмента) – NT-proBNP в кардиологической практике. Уральский мед. журн. 2007; 7: 95–102. [Saprygin D.B., Moshina V.A. Klinicheskoe primeneniye mozgovogo natriuretičeskogo peptida (aminoterminal'nogo fragmenta) – NT-proBNP v kardiologicheskoi praktike. Ural'skii med. zhurn. 2007; 7: 95–102 (in Russian).]
19. Копеева К.В., Гракова Е.В., Тепляков А.Т. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (1): 94–101. [Kop'eva K.V., Grakova E.V., Teplakov A.T. Novye markery serdechnoi nedostatochnosti: znachenie dlia diagnostiki i prognozirovaniia NT-proBNP i interleikinykh retseptorov – chlenov semeistva ST2. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanií. 2018; 7 (1): 94–101 (in Russian).]
20. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Рос. кардиол. журн. 2017; 1 (141): 7–81. [Rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniiu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti 2016. Ros. kardiolog. zhurn. 2017; 1 (141): 7–81 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8364-7472>

Эбзеева Елизавета Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: veta-veta67@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

Andrey A. Kirichenko – D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Internal Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8364-7472>

Elisaveta Yu. Ebseeva – Cand. Sci. (Med.), assistant Professor at Department of Internal Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: veta-veta67@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью: роль эплеренона

В.В.Кашталап^{1,2}, Д.Ю.Седых^{1,3}, О.Л.Барбараш^{1,2}

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

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а;

³ГБУЗ «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С.Барбараша». 650002, Россия, Кемерово, Сосновый б-р, д. 6
✉_v_kash@mail.ru

Аннотация

Цель. Осветить современные представления о роли антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), в частности эплеренона, в лечении пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью, а также проанализировать их эффективность и безопасность.

Материалы и методы. Рассмотрены данные научных источников, опубликованных в российской и зарубежной печати в 1984–2018 гг.

Заключение. Перенесенный острый инфаркт миокарда с развитием клиники хронической сердечной недостаточности (ХСН) ассоциируется с гиперактивацией симпатoadrenalной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой каскада, что в конечном итоге приводит к формированию феномена патологического ремоделирования миокарда левого желудочка вследствие фиброза. В рамках концепции улучшения качества жизни и увеличения продолжительности жизни пациентов после инфаркта миокарда важным представляется назначение, помимо ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и β-адреноблокаторов (β-АБ), АМКР, в частности, эплеренона. Накопленная информация об эффективности АМКР у пациентов с ХСН, в том числе и после перенесенного инфаркта миокарда, стала основой для включения препаратов в Национальные рекомендации по острой сердечной недостаточности Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению ХСН. Согласно указанному документу препараты этой группы показаны (класс IA) к применению (в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ и β-АБ) у всех больных с умеренной и тяжелой ХСН со сниженной сократительной функцией левого желудочка для снижения риска смерти, частоты повторных госпитализаций и улучшения симптоматики. Аналогичная точка зрения отражена в рекомендациях Европейского общества кардиологов, в которых АМКР также присвоен класс доказательности IA как препарата 1-й линии (наряду с ИАПФ и β-АБ для лечения ХСН). Представленный клинический случай с опорой на доказательную базу ранее проведенных рандомизированных исследований демонстрирует ведущую роль эплеренона в улучшающей прогноз терапии у постинфарктных пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ремоделирование миокарда, хроническая сердечная недостаточность, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, эплеренон.

Для цитирования: Кашталап В.В., Седых Д.Ю., Барбараш О.Л. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью: роль эплеренона. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 51–55. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190260

Review

Antagonists of mineralocorticoid receptors in the treatment of patients with post-infarcted heart failure: the role of eplerenone

Vasily V. Kashtalap^{1,2}, Darya Yu. Sedykh^{1,3}, Olga L. Barbarash^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 6, Sosnovyi bvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 22a, Voroshilova st., Kemerovo, 650056, Russian Federation;

³L.S.Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary. 6, Sosnovyi blvd, Kemerovo, 650002, Russian Federation

✉_v_kash@mail.ru

Abstract

Aim. To present modern view on the role of mineralocorticoid receptor antagonists (MRA), eplerenone in particular, in treatment of patients with post-infarction cardiac failure, and to analyze its effectiveness and safety.

Materials and methods. Data from scientific sources published in Russia and abroad in 1984–2018 years were analyzed.

Conclusion. Acute myocardial infarction with congestive cardiac failure (CCF) development is associated with sympathoadrenal system and renin-angiotensin-aldosterone cascade hyperactivation that results in pathologic myocardium remodeling following fibrosis. Within the concept of quality of life improvement and lifetime increase in patients after myocardial infarction it is important to prescribe MRA, eplerenone in particular, besides renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and β-adrenoblockers (β-AB). Accumulated data on MRA effectiveness in patients with CCF including patients after myocardial infarction is the basis for inclusion of these medications in National guidelines on CSF diagnostics and treatment of Russian Society of Cardiology and Russian Scientific Medical Society of Therapists. According to these guidelines medications of this group are recommended (level IA) to the use (combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors – ACE inhibitors and β-AB) in all patients with medium severe and severe CHF who have decreased contractile function of left ventricle in order to decrease mortality risk and readmission frequency and to improve symptoms. A similar point of view is presented in European Society of Cardiology guidelines where MRA also have IA level of evidence to the use as a first line medication (together with ACE inhibitors and β-AB for CHF treatment). The presented clinical case supported by the evidence of previously conducted studies demonstrates the leading role of eplerenone in therapy that results in prognosis improvement in patients with CHF after myocardial infarction who have low left ventricular ejection fraction.

Key words: myocardial infarction, myocardial remodeling, chronic heart failure, mineral corticoid receptor antagonists, eplerenone.

For citation: Kashtalap V.V., Sedykh D.Yu., Barbarash O.L. Antagonists of mineralocorticoid receptors in the treatment of patients with post-infarcted heart failure: the role of eplerenone. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 51–55. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190260

Постинфарктная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 40% остается важной проблемой современного здравоохранения, поскольку сопряжена со значительным ухудшением прогноза пациентов, перенесших острую коронарную катастрофу, а также высо-

кими затратами на их повторные госпитализации [1]. Во многом тяжесть постинфарктной ХСН зависит от времени глобальной ишемии миокарда – с момента развития острого коронарного синдрома (ОКС) и до реваскуляризации миокарда [2]. В последние годы наметились определенные успехи систем здравоохранения развитых стран в миними-

зации временных затрат, связанных с системой оказания медицинской помощи. Нерешенной остается проблема позднего обращения пациентов за медицинской помощью при возникающих первых симптомах инфаркта миокарда (ИМ) [3]. Не менее важной является проблема адекватного медикаментозного сопровождения пациентов с ХСН, перенесших ИМ. Так, наблюдательное исследование QUALIFY показало, что низкая приверженность терапии в лечении больных с ХСН выявлена у 22% пациентов, что было связано с высоким риском общей смертности в течение 6-месячного наблюдения (относительный риск – ОР 2,21, 95% доверительный интервал – ДИ 1,42–3,44; $p=0,001$), кардиоваскулярной смертности (ОР 2,27, 95% ДИ 1,36–3,77; $p=0,003$), смертности от ХСН (ОР 2,26, 95% ДИ 1,21–4,2; $p=0,032$) и кардиоваскулярной госпитализации и смертности (ОР 1,35, 95% ДИ 1,08–1,69; $p=0,013$) [4].

Согласно современной теории ведущая роль в формировании постинфарктной ХСН принадлежит нейрогуморальной дисрегуляции, развивающейся после формирования ишемического повреждения и некроза и ассоциирующейся с тяжестью постинфарктной дисфункции ЛЖ [5]. Компенсаторные механизмы в виде запуска ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadrenalной системы (САС) при хроническом течении сердечной недостаточности приобретают патологическую гиперактивность [6]. Основную роль в развитии отрицательных клинических эффектов, сопряженных с наиболее высокой смертностью пациентов и проявляющихся в виде задержки натрия, экстрацеллюлярной жидкости, в развитии тяжелой эндотелиальной дисфункции, а затем и гипертрофии миокарда ЛЖ и его фиброзированию, выполняет избыточная продукция финального звена активации системы РААС – гормона альдостерона [7].

Длительное время считалось, что действие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) обеспечивает достаточное подавление активности гормональных систем. Однако более позднее [8] отдаленное наблюдение больных с ХСН показало повышенную выработку альдостерона у 38% обследуемых независимо от уровня исходной дозировки применяемых препаратов – антагонистов РААС и β -адреноблокаторов (β -АБ). Пациенты с перенесенным ИМ и максимальной концентрацией альдостерона характеризовались наивысшим количеством последующих постгоспитальных осложнений – внезапной сердечной смерти, декомпенсации ХСН и развитием повторных сердечно-сосудистых событий. Такой феномен на фоне терапии ингибиторов РААС и β -АБ получил название «эффект ускользания альдостерона». В качестве разумного инструмента борьбы с ним стали рассматривать назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов альдостерона (АМКР) у всех пациентов, имеющих проявления постинфарктной ХСН на фоне низкой ФВ ЛЖ, что отражено в действующих клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ [9]. Тем не менее недостаточная информированность специалистов практического здравоохранения, занимающихся ведением пациентов с ХСН, о существующей пользе применения АМКР в лечении ХСН показана на примере 167 кардиологических клиник мира, где лекарственные средства данной группы назначались к терапии только 35% больных, имевших показания для этого [10].

Говоря об истории создания препаратов АМКР, следует отметить, что первый неселективный АМКР – спиронолактон, имевший высокую эффективность в лечении артериальной гипертензии и ХСН, был впервые синтезирован J. Cella и S. Kagawa в 1959 г. [11]. Однако его применение было ограничено развитием прогестиновых и антиандрогенных эффектов. Так, согласно первому проведенному рандомизированному двойному слепому плацебо-контро-

лируемому исследованию RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) у 1663 больных с тяжелой ХСН и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, принимавших спиронолактон, было показано, что через 24 мес наблюдалось достоверное снижение показателей смертности в группе спиронолактона: общей смертности – на 30% (ОР 0,7, 95% ДИ 0,60–0,82; $p<0,001$), а кардиоваскулярной смертности – на 31% (ОР 0,69, 95% ДИ 0,58–0,82; $p<0,001$), однако более чем у 10% пациентов отмечались гинекомастия и боль в грудных железах, в связи с чем 2% больных отказывались от дальнейшего приема препарата [12]. Эти симптомы напрямую зависели от дозы – при применении более 150 мг/сут частота побочных эффектов достигала 50% [13].

Эти ограничения препарата в итоге привели к тому, что в 1987 г. M. De Gasparo и соавт. была разработана усовершенствованная молекула АМКР в виде действующего вещества эплеренона с высокой селективностью в отношении рецептора альдостерона [14, 15]. Доказательства эффективности нового лекарственного средства были получены в крупном исследовании EPNESUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [16–18], где основной и исходно более тяжелой когортой были 6632 пациента с перенесенным ИМ и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, а также появлениями симптомов ХСН в течение 3–14 дней после дебюта ОКС. Основная гипотеза этого крупного исследования заключалась в оценке возможностей эплеренона по предотвращению патологического ремоделирования и фиброирования ЛЖ. За 16 мес наблюдения в группе эплеренона смертность от всех причин была ниже на 15% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,75–0,96; $p=0,008$), а сердечно-сосудистая смертность – на 13% (ОР 0,83, 95% ДИ 0,72–0,94; $p=0,005$), чем в группе плацебо. Большинство больных в обеих группах получали базовое медикаментозное лечение: 75% принимали β -АБ, 87% – ИАПФ, 88% – ацетилсалициловую кислоту (АСК). Диуретики получали 60% включенных. Начало позитивного эффекта эплеренона начиналось уже на 30-й день от момента рандомизации больных на 2 группы. Эффект терапии не зависел от факта выполнения при ИМ интервенционного вмешательства и типа ОКС [19, 20].

Позитивный эффект спиронолактона в отношении подавления патологического фиброирования миокарда (подавление синтеза N-концевого фрагмента проколлагена III) отмечен у пациентов с ХСН при совместном назначении с ИАПФ [21] и БРА II [22], однако эти исследования имели меньший объем выборки пациентов, чем протоколы с эплереноном [23]. Немаловажным в определении лидирующих позиций эплеренона является то, что эффективность и безопасность этого препарата доказаны у пациентов в остром периоде ИМ, осложненном сердечной недостаточностью [23].

В целом же исследования RALES и EPNESUS неоспоримо доказали необходимость применения АМКР у пациентов с тяжелой ХСН. Однако дискуссионным оставался вопрос о целесообразности приема препаратов этой группы при умеренно выраженной ХСН. Ясность в этот вопрос внесли данные исследования EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure), по результатам которого показания к применению были расширены [24, 25]. Исследование включало 2737 пациентов с ХСН II класса по Нью-Йоркской классификации (классификация NYHA – New York Heart Association) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, которые были рандомизированы в группы эплеренона 25 мг и плацебо 1 раз в сутки. Все больные получали терапию β -АБ, ИАПФ или БРА II в максимально переносимых дозировках. Доля достижения комбинированной конечной точки (смертность от сердечно-сосудистых причин или госпитализация из-за ХСН) была ниже в группе эплеренона, чем при приеме плацебо: 18,3 и 25,9% соответственно (ОР 0,63, 95% ДИ 0,54–0,74; $p<0,001$) уже

через 21 мес. Смертность от всех причин в группе эпленерона и группе сравнения составила 12,5 и 15,5% соответственно (ОР 0,76, 95% ДИ 0,62–0,93; $p=0,008$), а сердечно-сосудистая смертность – 10,8 и 13,5% соответственно (ОР 0,76, 95% ДИ 0,61–0,94; $p=0,01$).

Несмотря на то что в исследовании EMPHASIS-HF продемонстрировано достоверное снижение числа побочных эффектов на фоне приема эпленерона, тем не менее клиницистам не следует забывать, что вне зависимости от выбора того или иного АМКР регулярный адекватный мониторинг уровня электролитов (калия, кальция) и креатинина крови абсолютно необходим. В канадском и британском популяционных анализах показано, что после роста назначений спиронолактона частота госпитализаций в связи с электролитными расстройствами возросла в 4 раза, а смертности от гиперкалиемии – в 6 раз [26, 27]. В связи с этим было акцентировано внимание на необходимости более тщательного контроля этих показателей у пожилых больных и пациентов с нарушением функции почек.

Накопленная информация об эффективности АМКР у пациентов с ХСН, в том числе и после перенесенного ИМ, стала основой для включения препаратов в Национальные рекомендации по острой сердечной недостаточности Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению ХСН. Согласно указанному документу, препараты этой группы показаны (класс IA) к применению (в сочетании с ИАПФ и β -АБ) у всех больных с умеренной и тяжелой ХСН со сниженной сократительной функцией ЛЖ для снижения риска смерти, частоты повторных госпитализаций и улучшения симптоматики [9]. Аналогичная точка зрения отражена в рекомендациях Европейского общества кардиологов, в которых АМКР также присвоен класс доказательности IA как препарата 1-й линии (наряду с ИАПФ и β -АБ для лечения ХСН [28]).

Возможности применения АМКР у пациентов с постинфарктной ХСН далее будут проиллюстрированы на клиническом примере.

Клинический пример

Мужчина 62 лет, работающий охранником, курильщик, проживает на расстоянии 90 км от Регионального сосудистого центра (РСЦ г. Кеморова). 15 января 2019 г. доставлен в приемное отделение РСЦ с жалобами на умеренную одышку в покое.

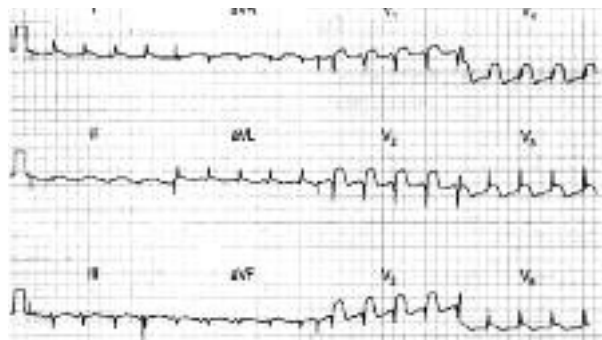
Из анамнеза заболевания известно о возникновении 7 лет назад клиники

артериальной гипертензии с максимальным повышением артериального давления (АД) 150/100 мм рт. ст. Рекомендованную терапию периндоприла аргинином 5 мг/сут и индапамидом 1,5 мг/сут принимает регулярно, с положительным эффектом в виде достижения целевых цифр АД. В 2014 г. без предшествующей стенокардии перенес ИМ без подъема ST задней стенки ЛЖ, неосложненный. Лечение консервативное. В постинфарктном периоде сохранялись приступы стенокардии в пределах II функционального класса по Канадской классификации, регулярно принимал в дополнение к антигипертензивной терапии бисопролол 2,5 мг/сут и АСК 75 мг/сут, в течение 12 мес после ОКС – клопидогрел 75 мг/сут. Также отмечал одышку при физической нагрузке в пределах II функционального класса по NYHA. По дан-

ным эхокардиографии (ЭхоКГ) при выписке ФВ ЛЖ составляла 55%.

За сутки до настоящей госпитализации возникла интенсивная боль в грудной клетке, купируемая наркотическими анальгетиками; на электрокардиограмме (ЭКГ) – увеличение амплитуды зубцов T в грудных отведениях V1–V4; повышение кардиоспецифических ферментов. Однако поводом для перевода в РСЦ (из первичного сосудистого отделения) явилось рецидивирование ангинозного синдрома на фоне консервативной тактики ведения.

При поступлении в РСЦ болевой синдром купирован, имеют место проявления сердечной недостаточности. Частота дыхания 18 в минуту, дыхание ослабленное в нижних отделах легких и небольшое количество хрипов. Пульс 102 уд/мин, АД 155/70 мм рт. ст. Сатурация – 87%. По ЭКГ – элевация

Рис. 1. ЭКГ при поступлении в РСЦ.**Fig. 1. Electrocardiogram at admission.**

сегмента ST в переднеперегородочных, передневерхушечных, переднебоковых отделах ЛЖ (рис. 1). По данным коронароангиографии выявлено изолированное субтотальное поражение передней нисходящей артерии (ПНА) с 90% стенозом и тромботическим компонентом на поверхности бляшки. Выполнено успешное стентирование ПНА с позиционированием стента с лекарственным покрытием (DES); рис. 2.

Показатели эхокардиографии, выполненной на 1-е сутки госпитализации пациента, отражали снижение сократительной способности миокарда ЛЖ за счет гипо- и акинезии передней стенки ЛЖ (ФВ ЛЖ 34%), склеротические изменения аорты и митрального клапана, тяжелую постинфарктную дисфункцию и проявления легочной гипертензии (давление в легочной артерии – ДЛА – среднее: 30 мм рт. ст., ДЛА систолическое – 16 мм рт. ст.).

Обзорная рентгенография легких в двух проекциях свидетельствовала о признаках застоя по малому кругу кровообращения 2-й степени (рис. 3).

Пациенту назначена терапия: АСК 75 мг/сут, тикагрелор 180 мг/сут, карведилол 6,25 мг/сут, эналаприл 5 мг/сут (2 раза в день), амлодипин 2,5 мг/сут, розувастатин 40 мг/сут. Для коррекции проявлений острой сердечной недостаточности пациенту назначен торасемид, таблетки 20 мг/сут с контролем баланса жидкости в организме. На фоне лечения и как следствие успешной реваскуляризации проявления острой сердечной недостаточности в течение суток были компенсированы. Для профилактики тяжелого постинфарктного ремоделирования миокарда и для улучшения прогноза с 1-х суток пациенту был назначен эплеренон (Эспиро) в начальной дозировке 25 мг/сут под контролем уровня калия крови, с последующим увеличением дозы до 50 мг/сут через месяц.

Диагноз: ишемическая болезнь сердца. ИМ повторный (2) Q-образующий передний распространенный, с элевацией сегмента ST, осложненный синусовой тахикардией, сердечной астмой, Killip II.

Фон: гипертоническая болезнь III, риск 4 (очень высокий). ХСН с низкой ФВ ЛЖ (менее 40%) ПА функционального класса II по NYHA.

В целом за период госпитализации на фоне терапии самочувствие больного улучшилось. Явления коронарной и сердечной недостаточности не нарастали, в динамике разрешилась одышка в покое и при умеренной физической нагрузке. При повторной рентгенографии органов грудной клетки не выявлено признаков венозного застоя. Повторная эхокардиография при выписке выявила повышение показателя ФВ ЛЖ до 38%, среднее ДЛА составило 26 мм рт. ст. Таким образом, у пациента, несмотря на купирование проявления сердечной недостаточности, сохранились показания для назначения АМКР.

Пациент был выписан на этап реабилитации с рекомендациями по диспансерному наблюдению у кардиолога, не-

Рис. 2. Установочная коронарография пациента с 90% стенозом ПНА и результат выполнения стентирования.**Fig. 2. Coronary angiography in a patient with 90% stenosis of anterior descending artery and the result of stenting.****Рис. 3. Обзорная рентгенография пациента в прямой проекции с явлениями венозного застоя 2-й степени.****Fig. 3. Plan radiography in antero-posterior projection of a patient with stage 2 venous stasis.**

медикаментозному ведению (диета, режим физической активности, психоэмоциональные ограничения, отказ от курения) и терапии:

1. Тикагрелор 90 мг 2 раза в день в течение 1 года.
2. АСК 75 мг в обед.
3. Эплеренон (Эспиро) 25 мг утром 1 мес, далее 50 мг утром (контроль калия 1 раз в месяц).
4. Карведилол 3,125 мг 2 раза в день (контроль пульса ежедневно).
5. Периндоприла аргинин 5 мг утром (контроль АД 2 раза в сутки).
6. Амлодипин 2,5 мг на ночь (контроль АД 4 раза в сутки).
7. Розувастатин 40 мг на ночь (контроль липидограммы, аланинаминотрансфераза через 2 мес).
8. Торасемид 20 мг утром, контроль йонограммы амбулаторно.

В настоящее время (на начало марта 2019 г.) пациент временно нетрудоспособен, однако у него нет жалоб на ангинозные боли, одышка появляется при физической нагрузке в пределах I–II функционального класса по NYHA. Пациент отказался от курения на фоне применения методов психологической поддержки. Продолжает соблюдать немедикаментозные рекомендации и принимать назначенную терапию, амбулаторно наблюдается у кардиолога по месту жительства.

Заключение

Таким образом, представленный клинический случай акцентирует внимание практикующих врачей на том, что комплексное ведение пациентов с ИМ и выраженным постинфарктным ремоделированием ЛЖ должно в обязательном порядке включать решение вопроса о назначении АМКР, в частности, эплеренона.

Литература/References

1. Сумин А.Н. Оптимальная медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов. *PMJ*. 2018; 11 (1): 71–5. [Sumin A.N. Optimal'naya medikamentoznaya terapiya khronicheskoi serdечноi nedostatochnosti: rol' antagonistorov mineralokortikoidnykh retseptorov. *PMJ*. 2018; 11 (1): 71–5 (in Russian).]
2. Зыков М.В., Зыкова Д.С., Кашталап В.В. и др. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы риска отдаленной смертности GRACE у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Атеросклероз*. 2012; 8 (1): 14–20. [Zykov M.V., Zyкова D.S., Kashtalap V.V. et al. Znachimost' multifokal'nogo ateroskleroza dlia modifikatsii shkaly riska otдалennoi smertnosti GRACE u bol'nykh ostrym koronarnym sindromom s pod'emom segmenta ST. *Aterosklero*. 2012; 8 (1): 14–20 (in Russian).]
3. Косыгина Д.Д., Завырылина П.Н., Седых Д.Ю. и др. Факторы, ассоциированные с поздним обращением за медицинской помощью при инфаркте миокарда. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 3: 104–12. [Kosyagina D.D., Zavyrylina P.N., Sedykh D.Yu. et al. Faktory, assotsirovannyye s pozdnim obrashcheniem za meditsinskoi pomoshch'yu pri infarkte miokarda. *Kompleksnyye problemy serdечно-sosudistykh zabolevaniy*. 2017; 3: 104–12 (in Russian).]
4. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L et al. QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail* 2017; 19 (11): 1414–23. DOI: 10.1002/ehf.887
5. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузмина И.М. Роль антагонистов рецепторов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы. *Рус. мед. журн.* 2014; 23: 1689–98. [Gilyarevskiy S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. Rol' antagonistorov retseptorov aldosterona v profilaktike i lechenii serdечно-sosudistykh i pochechnykh zabolevaniy: real'nost' i perspektivy. *Rus. med. zhurn.* 2014; 23: 1689–98 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кашталап Василий Васильевич – д-р мед. наук, доц., зав. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБУ НИИ КПССЗ, доц. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: v_kash@mail.ru

Седых Дарья Юрьевна – науч. сотр. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБУ НИИ КПССЗ, врач-кардиолог ГБУЗ КОККД им. акад. Л.С.Барбараша

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

6. Nagarajan V, Chamsi-Pasha M, Tang WH. The role of aldosterone receptor antagonists in the management of heart failure: an update. *Cleve Clin J Med* 2012; 79: 631–39.
7. Edelmann F, Schmidt AG, Gelbrich G et al. Rationale and design of the "aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure" trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 874–82.
8. MacFadyen RJ, Lee AF, Morton JJ et al. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart* 1999; 82: 57–61.
9. Национальные рекомендации ОССН, ПКО и РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная. Диагностика, профилактика и лечение (5-й пересмотр). М., 2018. DOI: 10.18087/cardio. 2475 [Natsional'nye rekomendatsii OSSN, PKO i RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya i ostraya dekompensovannaya. Diagnostika, profilaktika i lechenie (5-i peresmotr). Moscow, 2018. DOI: 10.18087/cardio. 2475 (in Russian).]
10. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056–64.
11. Vizzardi E, Nodari S, Caretta G et al. Effects of spironolactone on long-term mortality and morbidity in patients with heart failure and mild or no symptoms. *Am J Med Sci* 2014; 347 (4): 271–6.
12. 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.
13. Jeunemaitre X, Chatellier G., Kreft-Jais C et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 820–5.
14. Sabbadin C, Calò LA, Armanini D. The story of spironolactones from 1957 to now: from sodium balance to inflammation. *G Ital Nefrol* 2016; 33 (Suppl. 66): 33.
15. De Gasparo M, Joss U, Ramjoué HP et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240: 650–6.
16. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
17. Pitt B, White H, Nicolau J et al., EPHEsus Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 425–31.
18. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (2): 263–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-263-269> [Podzolkov V.I., Dragomiretskaia N.A. Antagonisty aldosterona. Sovremennyye predstavleniya o mekhanizmax deystviya i effekтах spironolaktona. Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii. 2017; 13 (2): 263–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-263-269> (in Russian).]
19. Iqbal J, Fay R, Adlam D et al. Effect of eplerenone in percutaneous coronary intervention-treated post-myocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a subanalysis of the EPHEsus trial. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 685–91.
20. Carillo S, Zhang Y, Fay R et al. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction – differential outcomes but similar eplerenone efficacy by ST-segment or non-ST-segment elevation: a post hoc study of the EPHEsus trial. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107: 149–57.
21. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Spironolactone inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 838–44.
22. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents postinfarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2559–65.
23. Bender SB, DeMarco VG, Padilla J et al. Mineralocorticoid receptor antagonism treats obesity-associated cardiac diastolic dysfunction. *Hypertension* 2015; 65 (5): 1082–8.
24. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al., EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
25. Ademi Z, Pasupathi K, Krum H, Liew D. Cost effectiveness of eplerenone in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 209–16.
26. Shah KB, Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 845–9.
27. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543–51.
28. 2016 ESC Guidelines: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
29. Карпов Ю.А. Эплеренон: улучшение прогноза у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2014; 2: 28–36. [Karpov Yu.A. Eplerenon: uluchshenie prognoza u bol'nykh s khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'yu ishemicheskoi etiologii. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2014; 2: 28–36 (in Russian).]

Сочетанная терапия ингибиторами протонной помпы и клопидогрелом: фокус на сердечно-сосудистый риск

А.И.Кочетков¹, О.Д.Остроумова^{✉1}, Е.В.Кравченко², О.В.Бондарец², Т.Ф.Гусева²

¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16;

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

✉ ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

Цель. Провести анализ доступных исследований по проблеме потенциального взаимодействия ингибиторов протонной помпы (ИПП) и клопидогрела и оценить влияние сочетанной терапии этими препаратами на частоту сердечно-сосудистых осложнений.

Материалы и методы. Проанализированные данные 43 зарубежных и отечественных литературных источников, в числе которых международные клинические рекомендации, рандомизированные и проспективные клинические исследования, когортные, ретроспективные и регистровые работы, метаанализы и систематические обзоры.

Результаты. Рассмотрена проблема взаимодействия ИПП и ингибитора P2Y12-рецепторов тромбоцитов клопидогрела с точки зрения сердечно-сосудистого риска и влияния на частоту основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (острый коронарный синдром, тромбоз стента, необходимость реваскуляризации миокарда, инсульт, инфаркт миокарда, общая и/или сердечно-сосудистая смертность, явные и/или скрытые желудочно-кишечные кровотечения) у пациентов, находящихся на двойной антитромбоцитарной терапии. Представлены позиции актуальных международных рекомендаций относительно возможности и необходимости сочетанного применения указанных групп препаратов. Обсуждены данные обширного массива исследований по влиянию ИПП на клиническую эффективность клопидогрела. Результаты проанализированных работ свидетельствуют о повышенном риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с ишемической болезнью сердца, принимающих сопутствующую терапию ИПП. В частности, в ряде метаанализов продемонстрировано, что одновременное применение ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и ИПП уменьшает частоту желудочно-кишечных кровотечений, но вместе с этим имеет место повышенный риск развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, возрастают вероятность тромбоза стентов и необходимость выполнения процедур реваскуляризации. Эти данные, однако, не нашли подтверждения в малочисленных рандомизированных клинических исследованиях.

Заключение. Учитывая имеющиеся литературные данные, можно сделать вывод о необходимости проведения крупных хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований для окончательного ответа на вопрос о безопасности применения ИПП у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование, в том числе по поводу острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: клопидогрел, ингибиторы протонной помпы, основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, сердечно-сосудистый риск, доказательная медицина.

Для цитирования: Кочетков А.И., Остроумова О.Д., Кравченко Е.В. и др. Сочетанная терапия ингибиторами протонной помпы и клопидогрелом: фокус на сердечно-сосудистый риск. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 56–66. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190194

Review

Combined therapy with proton pump inhibitors and clopidogrel – focus on cardiovascular risk

Alekssei I. Kochetkov¹, Olga D. Ostroumova^{✉1}, Evgenii V. Kravchenko², Olga V. Bondarets², Tatiana F. Guseva²

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation – Russian Clinical and Research Center of Gerontology. 16, 1-ia Leonova st., Moscow, 129226, Russian Federation;

²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 1, 20, Delegatskaia st., Moscow, 127473, Russian Federation

✉ ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

Aim. To analyze accessible studies on the problem of potential interaction of proton pump inhibitors and clopidogrel and to evaluate the influence of combined therapy with these pharmacologic agents on cardiovascular adverse effects development.

Materials and methods. Data from 43 foreign and Russian literature sources including international clinical guidelines, randomized and prospective clinical studies, cohort and retrospective studies, clinical registries, metaanalyses and systematic reviews were analyzed.

Results. The issue of proton pump inhibitors and P2Y12 thrombocytes receptors inhibitor clopidogrel interaction is discussed in the context of cardiovascular risk and influence on essential adverse cardiovascular events (including acute coronary syndrome, stent thrombosis, necessity of myocardial revascularization, stroke, myocardial infarction, all-cause and/or cardiovascular mortality, symptomatic or non-symptomatic gastrointestinal hemorrhage) in patients taking dual antiplatelet therapy. Standpoints of current international guidelines concerning possibility and necessity of these medicines use in combination are presented. Data from a significant amount of studies on proton pump inhibitors influence on clopidogrel clinical effectiveness are discussed. The results of analyzed studies demonstrate increased risk of adverse cardiovascular events in the group of patients with ischemic heart disease who receive concomitant treatment with proton pump inhibitors. In particular, in several metaanalyses it was demonstrated that concurrent administration of acetosalicylic acid, clopidogrel, and proton pump inhibitors reduces frequency of gastrointestinal hemorrhage, but at the same time increases risk of major adverse cardiovascular events, increases probability of stent thrombosis and necessity of revascularization. Nevertheless, these results were not confirmed in multiple randomized clinical studies.

Conclusion. Considering available literature data we can make a conclusion of necessity of large well-orchestrated randomized clinical studies conduction in order to find a conclusive answer on safety of proton pump inhibitors use in patients after percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery, including patients after acute coronary syndrome.

Key words: clopidogrel, proton memory inhibitors, major adverse cardiovascular events, cardiovascular risk, evidence-based medicine.

For citation: Kochetkov A.I., Ostroumova O.D., Kravchenko E.V. et al. Combined therapy with proton pump inhibitors and clopidogrel – focus on cardiovascular risk. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 56–66. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190194

Введение

В настоящее время применение дезагрегантов является стандартом оказания медицинской помощи у широкого контингента пациентов кардиологического профиля, и эта позиция закреплена в ведущих международных рекомендациях [1–4, 6–9]. Сюда в первую очередь относятся больные с ишемической болезнью сердца (ИБС) – при стабиль-

ном варианте ее течения в схему лечения таких пациентов включается 1 дезагрегант [1], а при наличии острого коронарного синдрома (ОКС), как с элевацией сегмента ST, так и без нее, с постановкой стента в коронарные артерии или при выполнении аортокоронарного шунтирования (АКШ) проводится двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) [2, 3]. Следует отдельно отметить, что на сегодняшний день

в связи с прогрессивным развитием кардиохирургических и рентгеноэндоваскулярных технологий существенно возросло число пациентов, получающих ДАТ, именно за счет лиц с имплантированными внутрикоронарными устройствами. Так, согласно данным Европейских рекомендаций по двойной антитромбоцитарной терапии (2017 г.) [4] в назначении 2 дезагрегантов в связи с развитием инфаркта миокарда (ИМ) или проведенным интервенционным вмешательством на коронарных артериях нуждаются, соответственно, порядка 1,4 и 2,2 млн пациентов в год.

Помимо положительных эффектов в виде снижения риска тромботических осложнений, применение в клинической практике антиагрегантов и/или антикоагулянтов влечет за собой и негативные последствия в виде повышения вероятности развития кровотечений. Среди таких осложнений одну из ведущих позиций занимают кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), относительный риск которых у пациентов, получающих антиагреганты и/или антикоагулянты, возрастает на 10% [5], а ежегодный риск составляет по разным оценкам от 1,5 до 4,5% [5]. Если принять во внимание тот факт, что кровотечения из верхних отделов ЖКТ характеризуются довольно высокой смертностью (до 13%) [5], актуальным вопросом является выбор оптимальных путей профилактики данных осложнений. В связи с этим в настоящее время оптимальным методом гастропротекции у больных, принимающих антиагреганты и/или антикоагулянты, считают использование препаратов из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) – «золотого стандарта» снижения желудочной секреции. Данный принцип находит свое отражение в ведущих европейских рекомендациях, затрагивающих применение в клинической практике антиагрегантов и/или антикоагулянтов, однако в этом вопросе есть ряд нюансов в зависимости от того, какой согласительный документ рассматривать (табл. 1).

Так, в Европейских рекомендациях по двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий (2017 г.) [4] обращается внимание на необходимость применения ИПП при назначении ДАТ для снижения риска развития кровотечений из ЖКТ (класс рекомендаций IB). Кроме того, в данном документе указано, что ИПП следует использовать и у больных, находящихся на тройной антитромботической терапии, и это должно являться «рутинной практикой», однако эксперты не указывают дозы ИПП и желательную продолжительность терапии ИПП. Хотя в данных рекомендациях не отдается предпочтение какому(-им)-либо конкретному(-ым) представителю(-ям) данного класса лекарственных средств, тем не менее отдельно специально подчеркивается возможность клинически значимого взаимодействия ряда представителей ИПП с клопидогрелом, в результате чего может снижаться антиагрегационный эффект последнего (наибольшая вероятность такого нежелательного фармакологического взаимодействия установлена для омепразола и эзомепразола, наименьшая – для пантопризола и рабепразола).

Сходным образом и в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST (2017 г.) [2] и без таковой (2015 г.) [3] подчеркивается важность применения ИПП при ДАТ (класс рекомендаций IB), но «при наличии высокого риска желудочно-кишечного кровотечения у больного». Под высоким риском подразумевается:

- 1) желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе;
- 2) терапия антикоагулянтами;
- 3) постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) /кортикостероидов.
- 4) наличие 2 и более из следующих критериев: возраст 65 лет и старше, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инфицирование *Helicobacter pylori*, хронический прием алкоголя.

Следует также отметить, что, согласно Европейским рекомендациям по реваскуляризации миокарда (2018 г.) [6], назначение ИПП должно являться рутинной практикой у пациентов, находящихся на тройной антитромботической терапии, однако в документе не приводятся дозы ИПП и необходимая длительность терапии.

В цитируемых рекомендациях [1–4, 6] отсутствуют какие-либо положения о предпочтительном выборе конкретного препарата из группы ИПП, а также про возможное взаимодействие ИПП с клопидогрелом.

Вместе с тем в противоположность описанным согласительным документам в Европейских рекомендациях по ведению пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (2013 г.) [1] и фибрилляцией предсердий (2016 г.) [7] сведения по ИПП не представлены.

В 2018 г. были представлены обновленные Европейские рекомендации по применению новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий [8], в них указано, что для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений возможность применения ИПП должна рассматриваться у ряда пациентов, особенно у тех, у кого они возникали в анамнезе или у кого имеется язвенное поражение ЖКТ, кому требуется сопутствующая антиагрегантная терапия (как монокомпонентная, так и двойная), а также у лиц со злокачественными новообразованиями. Однако конкретные ИПП и схемы их назначения в документе [8] не приводятся. Эксперты также указывают, что гастропротективный эффект ИПП наиболее выражен у больных, получающих антиагреганты или антагонисты витамина К, в то время как данные о положительном влиянии данной группы препаратов у лиц, принимающих НОАК, пока ограничены. В этом документе [8] приводятся сведения о снижении биодоступности дабигатрана (уменьшение его абсорбции из ЖКТ на 15–20%) на фоне приема ИПП или блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, не влияющей, однако, на его клиническую эффективность. Что касается аписабана, эдоксабана, ривароксабана, то в рекомендациях [8] указано на отсутствие лекарственного взаимодействия ИПП с данными НОАК.

В рекомендациях Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology – ACC)/Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) 2016 г. [9] по длительности ДАТ у пациентов с поражением коронарных артерий применение ИПП считается необходимым у больных, получающих ДАТ при наличии в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений (I класс рекомендаций). Целесообразным (IIa класс рекомендаций) использование ИПП является при повышенном риске желудочно-кишечных кровотечений, в частности у пожилых лиц при сопутствующем приеме варфарина, стероидных препаратов, НПВП. В данных рекомендациях нет никаких указаний на тактику назначения ИПП при сопутствующем приеме НОАК. Рутинное назначение ИПП у лиц с низким риском желудочно-кишечных кровотечений признается необоснованным (III класс рекомендаций: польза отсутствует).

Представленные выше точки зрения ведущих международных рекомендаций суммированы в табл. 1.

В настоящее время появилось большое число исследований о том, что совместное назначение клопидогрела с ИПП повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ, сердечно-сосудистая и общая смертность) и и/или тромбоза стента. В связи с этим далее нам бы хотелось представить работы, в которых анализируется влияние ИПП на риск развития таких осложнений у больных, получающих антиагрегантную терапию.

Метаанализы

В метаанализе W.Ну и соавт. [10] изучались клинические исходы у пациентов, получающих ДАТ (ацетилсалициловая кислота – АСК + клопидогрел), в зависимости от

Таблица 1. Позиции актуальных международных рекомендаций по необходимости назначения ИПП пациентам, находящимся на анти-тромботической терапии
Table 1. Points of current international recommendations on necessity of proton pump inhibitors (PPI) use in patients on antiplatelet therapy

Название рекомендаций	Показания к назначению ИПП	Указания на конкретные препараты из класса ИПП и особые указания
2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS [4]	• ДАТ (класс IB) • Тройная анти тромботическая терапия	Возможность клинически значимого взаимодействия с клопидогрелом, в результате чего может снижаться его антиагрегационный эффект – наибольшая вероятность для омепразола и эзомепразола, наименьшая – для пантопразола и рабепразола
2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [2] и 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [3]	• При наличии высокого риска желудочно-кишечного кровотечения у больного (класс IB) • Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, терапия антикоагулянтами, постоянный прием НПВП/кортикостероидов, наличие 2 и более из следующих критериев: возраст 65 лет и старше, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инфицирование <i>Helicobacter pylori</i>, хронический прием алкоголя	Нет данных
2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [6]	Тройная анти тромботическая терапия	Нет данных
2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease [1]	Нет данных	Нет данных
2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [7]	Нет данных	Нет данных
The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [8]	• При приеме НОАК в случае: • желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе • язвенного поражения ЖКТ • сопутствующей антиагрегантной терапии (как монокомпонентной, так и двойной) • злокачественных новообразований	ИПП в целом клинически незначимо уменьшают биодоступность дабигатрана
2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease [9]	ДАТ в случае: • желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе (I класс) • при повышенном риске желудочно-кишечных кровотечений, в частности у пожилых лиц, при сопутствующем приеме варфарина, стероидных препаратов, НПВП (IIa класс) Рутинное назначение ИПП при ДАТ не показано (III класс)	Нет данных

наличия либо отсутствия сопутствующего применения ИПП. В метаанализ вошли 4 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) и 8 контролируемых наблюдательных работ, объединивших в общей сложности 33 492 пациента (число пациентов в исследованиях, включенных в метаанализ, – от 104 до 8582), 50,3% из которых получали ИПП (16 845 из 33 492 пациентов получали ИПП, 16 647 больных не использовали ИПП). В 3 включенных в метаанализ исследованиях использовались в качестве ИПП омепразол, по одному исследованию приходилось на рабепразол, пантопразол, лансопразол, еще в 1 работе применялось сразу 3 представителя ИПП (лансопразол, пантопразол, омепразол), в остальных 5 работах данные об использовании ИПП представлены не были. Средний возраст больных, включенных в исследования, находился в диапазоне 58–69 лет, преобладали мужчины, у большинства пациентов имелась артериальная гипертензия (АГ), число пациентов с сахарным диабетом (СД) варьировалось от 18 до 39% (в одном из исследований данные о сопутствующем СД отсутствовали), число больных с ОКС очень сильно различалось в разных исследованиях – от 27 до 100%. Средний период наблюдения составлял от 3,5 до 24 мес. В качестве первичной конечной точки рассматривались основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ОНССС), включающие в себя ОКС, тромбоз стента, необходимость реваскуляризации миокарда, инсульт, общую смертность, и желудочно-кишечные кровотечения (как явные, так и скрытые). Вторичными конечными точками

были ИМ, тромбоз стента, реваскуляризация миокарда, кардиогенная смерть и общая смертность.

По результатам метаанализа было обнаружено, что в группе пациентов, получавших сопутствующую терапию ИПП, в сравнении с больными, не принимавшими данные препараты, наблюдались статистически значимые различия в частоте ОНССС (отношение шансов – ОШ 1,17, 95% доверительный интервал – ДИ 1,07–1,28; $p=0,001$; $I^2=28,3\%$, $p=0,167$, 12 исследований), тромбоза стентов (ОШ 1,30, 95% ДИ 1,01–1,68; $p=0,041$; $I^2=0\%$, $p=0,561$, 8 исследований), случаев реваскуляризации миокарда (ОШ 1,20, 95% ДИ 1,04–1,38; $p=0,011$; $I^2=5,1\%$, $p=0,391$, 8 исследований). Между указанными группами не было выявлено статистически значимых различий в частоте возникновения ИМ (ОШ 1,03, 95% ДИ 0,87–1,22; $p=0,742$; $I^2=0\%$, $p=0,804$, 8 исследований), кардиогенной смерти (ОШ 1,09, 95% ДИ 0,83–1,43; $p=0,526$; $I^2=0\%$, $p=0,823$, 7 исследований) и общей смертности (ОШ 1,08, 95% ДИ 0,93–1,25; $p=0,329$; $I^2=0\%$, $p=0,433$, 8 исследований).

Следует отдельно подчеркнуть, что на фоне применения ИПП статистически значимо снижался риск желудочно-кишечных кровотечений (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,36–0,92; $p=0,022$; $I^2=80,6\%$, $p<0,001$, 8 исследований). В ряде исследований, включенных в метаанализ, назначение ИПП способствовало снижению риска возникновения желудочно-кишечных кровотечений, однако в других исследованиях таких результатов получено не было. Возможно, это связано с тем, что в части работ не проводилась стратификация

риска развития желудочно-кишечных кровотечений, и назначение ИПП проводилось на усмотрение лечащего врача. Кроме того, во многих исследованиях пациенты, принимавшие ИПП, имели заведомо больший риск развития желудочно-кишечных кровотечений, по сравнению с теми, кому не были назначены данные препараты.

Также необходимо указать, что специального анализа по влиянию на первичные и вторичные конечные точки конкретных представителей ИПП в метаанализе не проводилось.

Таким образом, в данном метаанализе было продемонстрировано, что одновременное применение АСК, клопидогрела и ИПП уменьшает частоту желудочно-кишечных кровотечений, но вместе с этим увеличивает риск развития ОНССС, повышает вероятность тромбоза стентов и необходимость выполнения процедур реваскуляризации.

В метаанализе M.Serbin и соавт. [11] изучались эффекты взаимодействия клопидогрела и ИПП у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В метаанализ вошли 12 исследований, из которых 2 – это ретроспективный анализ РКИ, 3 – регистры, 2 – базы данных медицинских услуг, 5 – сведения учреждений. Проспективных исследований пациентов с ЧКВ, удовлетворяющих критериям включения, авторами этого метаанализа найдено не было. Пациенты получали клопидогрел и АСК (в дозе от 75 до 325 мг) в составе ДАТ, продолжительность периода наблюдения составляла от 6 мес до 4 лет. Первичной конечной точкой были ОНССС. В метаанализ вошли 49 372 пациента, из которых 21 130 человек принимали ИПП (средний возраст 64,1 года, возрастной разброс от 61 до 68 лет), а 28 424 больных (средний возраст 64,1 года, возрастной разброс от 60 до 69 лет) – не принимали. Среди больных, принимавших ИПП, АГ имела место у 13 448 человек (от 50,6 до 92,4%), гиперлипидемия – у 13 906 лиц (от 60,2 до 89,6%), СД – у 6019 (от 25,8 до 51,4%). Аналогичные показатели среди пациентов, не принимавших ИПП, составили, соответственно, 17 429 (от 46,4 до 88,9%), 18 668 (от 60,1 до 85,4%) и 7980 (от 17,2 до 44,3%). Данные о числе включенных в метаанализ больных с ОКС авторами представлены не были. Курящие больные в группе ИПП составляли 35,0% (от 21,3 до 49,7%), в группе не принимавших ИПП – 35,6% (от 23,1 до 50,8%). Объединенный статистический анализ влияния ИПП на риск желудочно-кишечных кровотечений не проводился, поскольку такие данные имелись лишь в одном исследовании.

Пациенты принимали омепразол, пантопрозол, эзомепразол, лансопрозол, рабепразол. В метаанализе доли пациентов по каждому представителю ИПП представлены не были. В одном исследовании [12] применялся только омепразол, еще в одной работе [13] сведения об используемых ИПП указаны не были.

В результате было выявлено, что сопутствующая терапия ИПП статистически значимо увеличивает риск ОНССС (отношение рисков – ОР 1,28, 95% ДИ 1,24–1,32). Среди ОНССС на фоне сопутствующей терапии ИПП наблюдалось статистически значимое увеличение риска ИМ (ОР 1,51, 95% ДИ 1,40–1,62) и инсульта (ОР 1,46, 95% ДИ 1,15–1,86). Применение ИПП статистически значимо не влияло на общую (ОР 1,06, 95% ДИ 0,95–1,18) и сердечно-сосудистую смертность (ОР 0,85, 95% ДИ 0,70–1,04), а также на тромбоз стента (ОР 1,23, 95% ДИ 0,96–1,8). Совокупное ОР для массивных кровотечений при приеме ИПП составляло 1,14 (95% ДИ 0,82–1,58); хотя на эти результаты могло повлиять обобщение массивных и незначительных кровотечений в единую подгруппу в исследовании K.Narjai и соавт. [14]. Когда это исследование было исключено из анализа, совокупное аналогичное ОР для оставшихся исследований составило 1,23 (95% ДИ 0,87–1,75). Только в исследовании H.Aihara и соавт. [15] были представлены сведения по желудочно-кишечным кровотечениям, по этой причине объединенный анализ по данному парамет-

ру не проводился; в этом исследовании ОР для желудочно-кишечных кровотечений на фоне применения ИПП равнялось 0,30 (95% ДИ 0,08–0,87).

В метаанализе P.Bundhun и соавт. [16] изучалось влияние применения ИПП у пациентов, получающих ДАТ и перенесших ЧКВ. В метаанализ были включены 11 исследований 2012–2016 гг. (5 наблюдательных, 4 ретроспективных и 2 РКИ), в которых в общей сложности приняли участие 84 729 пациентов (от 176 до 24 471 больного на исследование) в возрасте от 61,5 до 71,2 года, 29 235 пациентов получали ДАТ в сочетании с ИПП, и 55 494 пациента (возраст от 59,6 до 68,9 года) получали только ДАТ без ИПП. В исследовании I.Douglas и соавт. (2012 г.) [17] участвовало наибольшее число пациентов (24 471 человек), за которым следовали исследования S.Bhurke и соавт. (2012 г.) [18] (10 101 человек), S.Dunn и соавт. (2013 г.) [19] (9 599 человек) и S.Goodman и соавт. (2012 г.) [20] (9276 человек). Период наблюдения в исследованиях составлял от 1 мес до 3 лет. Среди больных, принимавших ИПП, АГ имела место у 49,5–83,7% больных, дислипидемия – у 39,4–76,9%, СД – у 16,5–41,3%, курение – у 16–37,2%. Аналогичные показатели зафиксированы и среди пациентов, не получавших ИПП, они составили, соответственно, 51,5–81,8%, 41,2–75,9%, 17,2–49,1% и 18,0–31,0%. Данные о наличии АГ и дислипидемии не приведены в 3 исследованиях [17, 18, 21], курении – в 2 исследованиях [18, 21], СД – в 1 исследовании [21]. Данные о числе включенных в метаанализ больных с ОКС авторами представлены не были. В 9 исследованиях в качестве ингибитора P2Y₁₂-рецепторов был клопидогрел, в 1 исследовании [20] клопидогрел (49,9%) и тикагрелор, в 1 исследовании клопидогрел (49,6%) и тиклопидин [22]. И в 4 исследованиях из 11, включенных в метаанализ, нет упоминания о сопутствующем назначении АСК [18–21].

Частота назначения различных представителей класса ИПП значительно варьировала в разных исследованиях, включенных в данный метаанализ. Так, в исследованиях S.Goodman и соавт. [20] и F.Macaione и соавт. [23] почти 1/2 пациентов получали омепразол (48,9 и 43%, соответственно), а около 1/3 пациентов – пантопрозол (30,1 и 34,7%, случаев), остальные ИПП были назначены значительно реже: эзомепразол в 11,7 и 11,6% случаев, соответственно, лансопрозол – в 7,8 и 10,8% случаев, соответственно; рабепразол назначался только в работе F.Macaione всего в 1,48% случаев. В исследовании T.Burkard и соавт. [24] 1/2 (51,0%) больных назначался эзомепразол, пантопрозол – в 25,0% случаев, омепразол – 17,0%, лансопрозол – 7,0%, а в исследовании G.Gargiulo [25] подавляющему большинству больных (90,9%) был назначен лансопрозол, в 7,6% случаев – пантопрозол, а омепразол, эзомепразол и рабепразол – у 0,5% пациентов каждый. В исследовании S.Bhurke [18] назначался омепразол у 27,1% больных, эзомепразол – 23,1%, лансопрозол – 17,6%, пантопрозол – 25,8% и рабепразол – 6,3% лиц. Работа S.Dunn и соавт. [19] представляла собой ретроспективный post hoc анализ 2 исследований – CREDO (the Clopidogrel for Reduction of Events During Observation) [26] и CAPRIE (the Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) [27]. В данном post hoc анализе [19] омепразол применялся у 14,0% пациентов, лансопрозол – 18,1%, пантопрозол – 3,03%, рабепразол – в 1,06% случаев (частоты представлены по объединенной группе больных, получавших клопидогрел). В остальных 5 исследованиях в описываемом метаанализе P.Bundhun и соавт. [16] данные о применяемых ИПП указаны не были.

Результаты настоящего метаанализа показали, что при использовании статистической модели фиксированных эффектов и краткосрочном периоде наблюдения смертность и частота проведения повторной реваскуляризации той же коронарной артерии были ниже у пациентов, не получавших ИПП (ОШ 1,55, 95% ДИ 1,43–1,68; $p < 0,00001$ и ОШ 1,26, 95% ДИ 1,06–1,49; $p = 0,009$ соответственно). При

применении модели случайных эффектов в краткосрочном периоде результат различия в отношении риска развития ИМ в группах больных с сопутствующей терапией ИПП и без таковой не достигал статистической значимости (ОШ 1,17, 95% ДИ 0,86–1,58; $p=0,32$). В долгосрочном периоде ОНССС, ИМ и тромбоз стента были ниже в группе больных без ИПП (соответственно, ОШ 1,37, 95% ДИ 1,23–1,53, $p<0,00001$; ОШ 1,41, 95% ДИ 1,26–1,57, $p<0,00001$; ОШ 1,38, 95% ДИ 1,13–1,70, $p=0,002$). Вместе с тем следует указать, что при анализе в долгосрочном периоде смертности и частоты проведения повторной реваскуляризации той же коронарной артерии с использованием модели случайных эффектов наблюдался высокий уровень гетерогенности. Успешность реваскуляризации пораженной коронарной артерии в долгосрочном периоде была выше в группе больных, не принимавших ИПП (ОШ 1,28, 95% ДИ 1,01–1,61; $p=0,04$), а различия в смертности не были статистически значимыми (ОШ 1,26, 95% ДИ 0,99–1,60; $p=0,06$).

Также необходимо указать, что в данном метаанализе [16] не проводилось изучение влияния отдельных представителей ИПП на частоту неблагоприятных исходов и не выполнялся анализ риска кровотечений в группе с сопутствующей терапией ИПП и без нее.

Результаты всех 3 приведенных выше метаанализов схожи с результатами метаанализов, проведенных ранее на более обширной популяции пациентов. Так, метаанализ В. Nuang и соавт. (2012 г.) [28] включал около 160 тыс. пациентов, и в нем было обнаружено статистически значимое увеличение ОНССС на фоне применения ИПП совместно с антиагрегантами (ОР 1,40; 95% ДИ 1,19 – 1,64), в то же время статистически значимого влияния ИПП на общую (ОР 1,30; 95% ДИ 0,91–1,86) и сердечно-сосудистую смертность (ОР 1,21; 95% ДИ 0,60–2,43) показано не было. В метаанализе J. Focks и соавт. (2013 г.) [29], ОР для ОНССС на фоне применения ИПП было 1,63 (95% ДИ 1,45–1,83). Однако оно было формально статистически незначимым в проспективных исследованиях (ОШ 1,13, 95% ДИ 0,98–1,30). Оба этих масштабных метаанализа включали пациентов, не переносивших ЧКВ. В отличие от этого цитируемые нами метаанализы [10, 11, 16, 30] специально фокусируются на пациентах, перенесших ЧКВ, у которых потенциальный эффект взаимодействия антиагрегантов и ИПП может иметь более значительные последствия из-за повышенного риска ОНССС у данного контингента больных. Также заслуживает внимания метаанализ 2018 г. A. Demcsák и соавт. [30], в который было включено 27 исследований 2009–2016 гг. – 16 наблюдательных когортных, 1 наблюдательное типа «случай–контроль», 10 РКИ (из них 4 в виде *post hoc* анализа), в общей сложности 156 823 пациента (от 42 до 24 702 человек в каждом из включенных исследований). Из них сочетанную терапию клопидогрелом и ИПП получали 63 756 больных (от 18 до 6843 человек), 99 910 пациентов (от 20 до 17 949 человек) находились на лечении клопидогрелом без ИПП. Конечные точки включали в себя ОНССС – сочетание смертности (как кардиогенной, так и от иных причин), нефатальных ИМ, неэффективность реваскуляризации пораженной коронарной артерии; собственно ИМ, а также сердечно-сосудистую смерть. Сведения о ОНССС были представлены в 23 включенных в метаанализ исследованиях (127 695 пациентов), в 14 работах присутствовали данные об ИМ (82 330 пациентов), сведения о сердечно-сосудистой смертности имелись в 10 публикациях (53 905 больных). Период наблюдения в исследованиях ранжировался от 30 дней до 50 мес. Данные о структуре сопутствующих заболеваний в общей когорте пациентов были представлены в виде абсолютных значений по ряду отдельных исследований, в связи с чем мы не приводим здесь процентное соотношение сопутствующих нозологий. В качестве ИПП пациентам, включенным в метаанализ, назначались эзомепразол, омепразол, пантопразол, рабепра-

зол и лансопразол (авторы также не приводят данные о структуре назначаемых ИПП). Однако в описываемом метаанализе [30] представлены результаты по 3 ИПП – омепразолу, эзомепразолу и пантопразолу, поскольку сведения по прочим ИПП имеются в ограниченном числе исследований. В результате было обнаружено, что в группе больных с сопутствующей терапией ИПП был статистически значимо выше риск ОНССС (относительный риск 1,22, 95% ДИ 1,06–1,396; $p=0,004$) и ИМ (относительный риск 1,43, 95% ДИ 1,24–1,66; $p<0,001$). Вместе с тем достоверность различий по ОНССС пропадает при анализе данных РКИ (относительный риск 0,99, 95% ДИ 0,76–1,28; $p=0,93$). Результаты РКИ будут подробно рассматриваться далее. Также в этом метаанализе не было выявлено влияния ИПП на частоту сердечно-сосудистых смертей (относительный риск 1,21; 95% ДИ 0,97–1,50, $p=0,09$). В целом результаты всех 4 приведенных выше метаанализов (кроме субанализа РКИ в метаанализе A. Demcsák и соавт. [30]) схожи с результатами метаанализов, проведенных ранее на более обширной популяции пациентов.

Следует также привести результаты систематического обзора С. Melloni и соавт. [31] 35 исследований 1995–2012 гг. по оценке эффективности и безопасности сочетанного применения ИПП и ДАТ у пациентов с нестабильной стенокардией/ИМ без подъема сегмента ST. В 4 включенных в обзор работах (4 РКИ и 1 наблюдательное исследование; $n=5183$) анализировалось влияние омепразола на эффективность ДАТ, еще в одном РКИ сравнивалась способность эзомепразола и фамотидина предотвращать развитие желудочно-кишечных кровотечений, в остальных 30 публикациях (все – наблюдательные исследования) изучалось влияние ИПП как класса на клинические исходы у больных с ДАТ в сравнении с пациентами, не получающими ИПП. При метаанализе с использованием модели случайных эффектов исследований, оценивающих ИПП как класс, в группе пациентов, получавших данные препараты, в течение 1 года наблюдалась большая частота разных неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистые ишемические события, общая смертность, нефатальный ИМ, инсульт, необходимость в реваскуляризации миокарда и тромбоз стента). В то же время результаты РКИ, сравнивающих омепразол с плацебо, указывают на отсутствие различий в частоте сердечно-сосудистых ишемических событий в данных группах, при снижении риска желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема омепразола.

В доступной литературе также имеется существенное число отдельных исследований, с разным дизайном, посвященных анализу риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при совместном назначении ИПП и ДАТ [32–43].

Соответствующие рандомизированные клинические исследования представлены в табл. 2.

В литературе имеется 6 РКИ (см. табл. 2), в которых оценивали эффективность и безопасность применения ИПП [32–36]. Однако объем выборки в подавляющем большинстве из них очень мал, что не дает возможности однозначно судить о влиянии ИПП на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и требует проведения специально спланированных дополнительных исследований. Центральным РКИ, безусловно, является международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial) [36], в котором изучались эффективность и безопасность фиксированной комбинации клопидогрела (75 мг) и омепразола (20 мг) в сравнении с монотерапией клопидогрелом у пациентов, получающих АСК (75–325 мг). В исследование включали больных в возрасте от 21 года и старше, в случае, если у них планировалась сочетанная терапия клопидогрелом и АСК по крайней мере в течение следующих 12 мес, в

Таблица 2. Результаты рандомизированных клинических исследований по влиянию ИПП на эффективность терапии антиагрегантами
Table 2. Results of randomized clinical studies of PPI influence on antiplatelet therapy effectiveness

Иссле- дова- ние, год	Число пациентов	Средний возраст пациентов	ИПП (гене- рик)/пре- парат сравне- ния	ИПП+/ИПП-, число паци- ентов	Длитель- ность перио- да наблюдения	Число ОНССС (в группе ИПП)	Результаты
F.Ng и соавт., 2012 г. [32]	Всего – 311 пациен- тов, в группе эзоме- празола – 163, фамоти- дина – 148	Группа эзоме- празола – 64,3 (±13,8) го- да, группа фамоти- дина – 63,1 (±13,2) го- да	Эзомепра- зол/фамоти- дин	163/148	Средняя длитель- ность наблю- дения – 19,2 (±17,6) и 17,6 (±18,0) нед соответ- ственно	Нет данных	Всего было набрано 311 па- циентов, из которых 163 и 148 – в группе эзомепразо- ла и фамотидина соответ- ственно. Один (0,6%) паци- ент в группе эзомепразола и 9 (6,1%) больных в группе фамотидина достигли пер- вичной конечной точки в виде кровотечения из верх- них отделов ЖКТ (OR=0,095, 95% ДИ 0,005– 0,504; p=0,0052). Сердечно- сосудистые исходы не ана- лизировались
H.Yano и соавт., 2012 г. [33]	Всего 130 пациентов, в группе омепразола – 65, фамотидина – 65	В группе омеп- разола – 67 (±11) лет, в контрольной группе – 66 (±11) лет	Омепра- зол	65/65	12 мес	8 ОНССС включали в се- бя сердечно-сосуди- стую смертность, ИМ, нестабильную стено- кардию, тромбоз стен- та, необходимость ре- васкуляризации мио- карда и ишемический инсульт. Статистически значимых различий в частоте ОНССС в груп- пе омепразола и фамоти- дина обнаружено не было	Совокупный показатель не- благоприятных сердечно- сосудистых событий был одинаковым в обеих груп- пах (13% против 17%; p=0,81). ИРТ (54,9±17,9% против 54,0±17,8%; p=0,83) в группе омепразола (n=33) и в группе фамотидина (n=39) среди пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. Наблюдалась тенден- ция к более высокому ИРТ (55,2±15,9% против 46,4±19,4%; p=0,06) в груп- пе омепразола (n=32) по сравнению с группой фамоти- дина (n=26) среди паци- ентов с ОКС без подъема сегмента ST
P.Hsu и соавт., 2011 г. [34]	Всего 165 пациентов, из них в группе прие- ма клопидогрела в со- четании с эзомепразо- лом – 83, в группе мо- нотерапии клопидог- релом – 82. У 42 больных (по 21 чело- веку из каждой груп- пы) оценивали агрега- цию тромбоцитов	В группе ИПП – 0,6 (±11,5) года, в контрольной группе – 73,3 (±10,7) года	Эзомепра- зол в со- четании с клопидог- релом/мо- нотерапия клопидог- релом	83/82	6 мес	4 Первичная конечная точка – возникновение гастродуоденальных язв. Вторичная конеч- ная точка – развитие кровотечений из желу- дочно-кишечных эрозий и язв; нестабильная/впервые возникшая/прогресси- рующая стенокардия; ИМ; ишемический ин- сульт; сердечно-сосуди- стая смерть	Заболееваемость рецидиви- рующей язвенной болезнью в течение 6 мес составила 1,2% среди пациентов, при- меняющих эзомепразол и клопидогрел (n=83) и 11,0% среди пациентов, прини- мающих только клопидог- рел (n=82) (OR 9,8%, 95% ДИ 2,6%–17,0%; p=0,009). В группе, получавшей ком- бинированную терапию, нет различий в степени агрегации тромбоцитов в 1 и 28-й дни (31,0% и 20,5% против 30,1% и 16,5%) со- ответственно. Статистиче- ски значимых различий в частоте возникновения ИМ, нестабильной стенокардии, ишемического инсульта и смертности в группах паци- ентов, получавших и не по- лучавших эзомепразол, не выявлено
Y.Rep и соавт., 2011 г. [35]	172 пациента, получа- вших АСК (300 мг – на- грузочная доза, 100 мг/сут – поддержи- вающая доза) в сочета- нии с клопидогрелом (нагрузочная доза – 600 мг, поддерживаю- щая – 75 мг/сут). Из них 86 пациентов так- же принимали омепра- зол 20 мг/сут, а 86 че- ловек – плацебо	В группе омеп- разола – 62,08±10,62 го- да; в группе плацебо – 61,84±11,21 го- да	Омепра- зол 20 мг/сут/пла- цебо	86/86	30 дней	22 В качестве клинически значимых событий рас- сматривались стено- кардия, ИМ, транзитор- ная ишемическая ата- ка, инсульт (геморраги- ческий и ишемиче- ский), желудочно-ки- шечное кровотечение	Омепразол значительно снижает эффективность клопидогрела и не уве- личивает риск ишемиче- ских событий у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ. У этих пациентов омепра- зол уменьшает риск разви- тия желудочно-кишечных кровотечений

Таблица 2. Результаты рандомизированных клинических исследований по влиянию ИПП на эффективность терапии антиагрегантами (продолжение)

Table 2. Results of randomized clinical studies of PPI influence on antiplatelet therapy effectiveness

Исследование, год	Число пациентов	Средний возраст пациентов	ИПП (генерик)/препарат сравнения	ИПП+/ИПП-, число пациентов	Длительность периода наблюдения	Число ОНСС (в группе ИПП)	Результаты
D.Bhatt и соавт., 2010 г. [36]	3761:1876 в группе омепразола и 1885 в группе плацебо. Пациенты получали клопидогрел в дозе 75 мг/сут и АСК в дозе от 75 до 325 мг/день	В группе ИПП 68,5 (60,7–74,4) года, в контрольной группе – 68,7 (60,6–74,7) года	Омепразол 20 мг	1,876/1885	Медиана периода наблюдения составила 106 дней, максимальный период наблюдения – 341 день (межквартильный размах от 55 до 166 дней)	55 Первичная комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка – сердечно-сосудистая смерть/нефатальный ИМ/необходимость в реваскуляризации миокарда/инсульт. Первичная желудочно-кишечная конечная точка – явное или скрытое желудочно-кишечное кровотечение, симптоматические гастродуоденальные язвы или эрозии, затруднение эвакуации пищи из желудка, перфорация его стенки	Желудочно-кишечные кровотечения – 51 пациент; частота событий – 1,1% в группе омепразола и 2,9% в группе плацебо через 180 дней (ОР 0,34, 95% ДИ 0,18–0,63; $p<0,001$). Частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ также была статистически значимо меньше в группе омепразола, чем в группе плацебо (ОР 0,13, 95% ДИ 0,03–0,56; $p=0,001$). В общей сложности у 109 пациентов было зарегистрировано сердечно-сосудистое событие, частота – 4,9% в группе омепразола и 5,7% – в группе плацебо (ОР 0,99, 95% ДИ 0,68–1,44; $p=0,96$). В подгруппах высокого риска не выявлено статистически значимых отличий
J.Cai и соавт., 2010 г. [37]	60 больных, омепразол – 20 пациентов, пантопразол – 20 пациентов и 20 лиц в контрольной группе	Нет данных. Исходные характеристики больных были сопоставимы во всех 3 группах	Омепразол 20 мг/сут/пантопразол 40 мг/сут	20 пациентов в группе омепразола; 20 пациентов в группе пантопразола; 20 пациентов в контрольной группе	30 дней	ОНСС – смерть от сердечно-сосудистых причин/ИМ/инсульт. Частота кровотечений	Не было статистически значимой разницы в частоте ОНСС между 3 группами. По сравнению с контрольной группой риск кровотечения снижался в группе омепразола или пантопразола ($p<0,05$), статистически значимых различий между группами омепразола и пантопразола не выявлено

Примечание. ИРТ – индекс реактивности тромбоцитов.

том числе пациенты с ОКС и после стентирования. Первичная комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка представляла собой комбинированную точку: сердечно-сосудистая смерть/нефатальный ИМ/необходимость в реваскуляризации миокарда/инсульт. Первичной желудочно-кишечной конечной точкой являлись явное или скрытое желудочно-кишечное кровотечение, симптоматические гастродуоденальные язвы или эрозии, затруднение эвакуации пищи из желудка, а также перфорация его стенки. В итоговый анализ вошел 3761 пациент. Группа омепразола включала в себя 1876 пациентов, плацебо – 1885 лиц. В данных группах, соответственно, средний возраст составил 68,5 и 68,7 года (межквартильный разброс 60,7–74,4 и 60,6–74,7 года), лица мужского пола – 66,9 и 69,5%, ЧКВ в анамнезе – у 71,7 и 71,4%, ОКС в анамнезе – у 42,2 и 42,6%, ИМ в анамнезе – у 30,5 и 28,5%, АГ – у 80,1 и 81,4%, СД – у 31,7 и 28,6%. Хотя максимальный период наблюдения равнялся 2 годам, средний период наблюдения составил всего 180 дней. По результатам исследования установлено, что частота наступления желудочно-кишечной первичной конечной точки в течение 180 дней в группе омепразола составила 1,1% и 2,9% – в группе плацебо (ОР 0,34; 95% ДИ 0,18–0,63; $p<0,001$). Частота явных кровотечений из верхних отделов ЖКТ также была ниже в группе омепразола (ОР 0,13, 95% ДИ 0,03–0,56; $p=0,001$). Частота первичной сердечно-сосудистой конечной точки в группе омепразола равнялась 4,9%, в группе плацебо – 5,7% (ОР 0,99, 95% ДИ 0,68–1,44; $p=0,96$). Однако у данного исследования имеется ряд существенных ограничений.

Основное исследование COGENT, проводившееся в 15 странах, было досрочно прекращено в декабре 2008 г. в связи с банкротством спонсора, поэтому включение было остановлено до достижения запланированного объема выборки (4 тыс. пациентов). Срок наблюдения также был слишком мал для окончательного суждения об отсутствии влияния ИПП омепразола на риск сердечно-сосудистых неблагоприятных событий. Так, хотя оценки Каплана–Майера были рассчитаны для 180 дней, средняя длительность наблюдения в исследовании составляла лишь 110 дней, поэтому даже эффективность ИПП к концу 6-месячного периода нельзя считать столь же хорошо доказанной, как и в его начале.

Наблюдательные когортные исследования

В международном многоцентровом проспективном исследовании ADAPT-DES (Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy With Drug-Eluting Stents study) [38] изучалось влияние терапии ИПП в сочетании с клопидогрелом на реактивность тромбоцитов и клинические исходы у пациентов, перенесших успешное ЧКВ с установкой как минимум одного стента с лекарственным покрытием и находящихся на ДАТ (сочетание АСК с клопидогрелом). В работу вошли 8582 пациента. Из них группу больных с сопутствующей терапией ИПП, назначенной непосредственно при ЧКВ, составили 2697 больных (средний возраст 64,4±10,5 года, 29,9% женщин, СД имел место у 34,8% пациентов, АГ – 83,7%, курение – 22,7%, ИМ в анамнезе – 28,6%, ЧКВ в анамнезе – 46,6%, АКШ в анамнезе – 19,6%, стабильная

ИБС – 42,6%, острый ИМ при поступлении – 25,6%). Период наблюдения равнялся 2 годам. Данные о применяемых ИПП в исследовании не приводятся. После поправки на различия в исходных характеристиках пациентов авторы пришли к выводу, что использование ИПП независимо от наличия других факторов риска ассоциируется с высокой реактивностью тромбоцитов (ОШ 1,38, 95% ДИ 1,25–1,52; $p=0,001$). При многофакторном регрессионном анализе с поправкой на коэффициент предрасположенности (propensity-adjusted) было обнаружено, что применение ИПП после выписки из стационара независимо взаимосвязано с повышенным риском ОНССС (кардиогенной смерти, ИМ, необходимостью в повторной реваскуляризации пораженного сосуда) на протяжении 2-летнего периода наблюдения (ОР 1,21, 95% ДИ 1,04–1,42; $p=0,02$).

Ретроспективные исследования

В первую очередь заслуживают внимания ретроспективные анализы 2 РКИ CAPRIE и CREDO [19].

CAPRIE [27] представляло собой проспективное РКИ пациентов высокого риска ($n=19\,185$), перенесших в анамнезе либо ИМ, либо ишемический инсульт, либо имеющих заболевание периферических артерий. Пациенты получали либо 325 мг АСК в сутки, либо 75 мг клопидогрела. Первичной конечной точкой являлось сочетание ишемического инсульта, ИМ и сосудистых смертей как минимум в течение 1 года лечения. В группу больных, получавших ИПП, вошли 218 человек (из них 216 больных принимали омегразол и 2 – лансопразол). В группах пациентов, находящихся на терапии ИПП и без такового лечения, средний возраст, соответственно, составил $63,9 \pm 11,0$ и $62,5 \pm 11,1$ года; лица женского пола – 30,7 и 27,7%; курение имело место у 23,9 и 29,6% больных соответственно, АГ – у 49,5 и 51,5%, СД – у 16,5 и 20,3%, стабильная стенокардия – у 32,6 и 21,6%, нестабильная стенокардия – у 11,9 и 8,6%, ИМ – у 39,4 и 32,8%. В результате исследования было обнаружено, что среди больных, получавших ИПП, частота наступления первичной конечной точки у тех из них, кто принимал клопидогрел, равнялась 11,7%, а у тех, кто получал АСК, данный показатель составлял 4,7% (расчетное ОР 2,66, 95% ДИ 0,94–7,50). Среди больных, не получавших ИПП ($n=18\,967$), частота первичной конечной точки в группе клопидогрела составила 9,8%, в группе АСК – 10,7% (расчетное ОР 0,90, 95% ДИ 0,83–0,99). Различия по частоте первичной конечной точки между пациентами, принимавшими и не принимавшими ИПП, были статистически значимы ($p=0,047$). Кроме того, среди больных, получавших клопидогрел ($n=9599$), частота первичной конечной точки у пациентов, находящихся на терапии ИПП, равнялась 14,0%, а у лиц, не принимавших ИПП, – 9,6% (расчетное ОР, основанное на изменяющихся во времени ковариатах, 2,66, 95% ДИ 1,94–3,63; $p<0,001$). Аналогичные показатели для больных, принимавших АСК ($n=9586$), составили 9,4 и 10,7% соответственно (расчетное ОР 1,17, 95% ДИ 0,78–1,76; $p=0,439$). После поправок на ковариаты и коэффициент предрасположенности применение ИПП в группе пациентов, получающих клопидогрел, оставалось статистически значимо ассоциированным с первичной конечной точкой (расчетное ОР 2,39, 95% ДИ 1,74–3,28; $p<0,001$), в отличие от этого в группе больных, принимавших АСК, такая взаимосвязь статистической значимости не достигала (расчетное ОР 1,04, 95% ДИ 0,70–1,57; $p=0,834$).

CREDO [26] являлось проспективным рандомизированным двойным-слепым плацебо-контролируемым исследованием, в которое вошли 2116 пациентов, перенесших ЧКВ. Пациенты рандомизировались в промежуток от 3 до 27 ч до проведения ЧКВ либо в группу, получавших нагрузочную дозу клопидогрела (300 мг), либо плацебо. Впоследствии всем пациентам в открытом виде назначался клопидогрел на период в 28 дней. После этого больные,

изначально рандомизированные на нагрузочную дозу клопидогрела, продолжали его прием (75 мг/сут) на протяжении 11 мес; пациенты же, которые изначально получили «нагрузочную дозу» плацебо, продолжали его прием в течение 11 мес. Составная первичная конечная точка в исследовании включала в себя сочетание:

- а) в течение 28 дней общей смертности, ИМ и экстренной реваскуляризации пораженного сосуда-мишени;
- б) общую смертность, ИМ и инсульт, все на протяжении 1 года.

В группах больных, принимавших ИПП ($n=374$) и не принимавших данные препараты ($n=1742$), исходные характеристики были, соответственно, следующими: средний возраст – $61,8 \pm 11,0$ и $61,6 \pm 11,1$ года, курение – у 28,9 и 30,9%, СД – 27,3 и 26,3%, АКС в анамнезе – 18,4 и 15,3%, ЧКВ в анамнезе – 35,3 и 26,3%, фибрилляция предсердий – 4,8 и 4,5%, АГ – 69,0 и 68,4%, ИМ в анамнезе – 37,2 и 33,2%, инсульт в анамнезе – 6,1 и 6,8%. Из 374 больных, находящихся на терапии ИПП, 218 получали лансопразол, 155 – омегразол, 15 – пантопразол и 9 – рабепразол. В результате было обнаружено, что частота 28-дневной первичной конечной точки в группе ИПП составляла 11,1% среди больных, находившихся на клопидогреле, и 10,3% – среди пациентов, получавших плацебо (расчетное ОР 1,10, 95% ДИ 0,57–2,11). Среди больных, не получавших ИПП, частота первичной конечной точки у лиц, принимавших клопидогрел, равнялась 5,8% и 7,8% – у лиц, рандомизированных в группу плацебо (расчетное ОР 0,74, 95% ДИ 0,50–1,10). Различия между группами пациентов, получавших и не получавших ИПП, статистически не значимы ($p=0,315$).

В группе пациентов, рандомизированных на нагрузочную дозу клопидогрела ($n=900$), у лиц, получавших и не получавших ИПП, частота 28-дневной первичной конечной точки составила, соответственно, 10,1 и 5,4% (ОР 1,82, 95% ДИ 1,10–3,04; $p=0,021$). В отличие от этого, в группе плацебо ($n=915$) аналогичные показатели составили 9,1 и 7,9% (ОР 1,16, 95% ДИ 0,72–1,88). После поправок на ковариаты и коэффициент предрасположенности использование ИПП оставалось статистически значимо взаимосвязанным с первичной конечной точкой у пациентов, принявших нагрузочную дозу клопидогрела (расчетное ОР 1,71, 95% ДИ 1,09–2,91; $p=0,047$), но не у больных, получавших плацебо (расчетное ОР 1,13, 95% ДИ 0,70–1,84; $p=0,617$).

Что касается первичной конечной точки в течение 1 года, то ее частота у больных, получающих ИПП и рандомизированных в группу клопидогрела и плацебо, соответственно, составила 12,8 и 15,9% (расчетное ОР 0,82; 95% ДИ 0,48–1,40). У пациентов, не принимающих ИПП, те же показатели составили 7,6 и 10,5%, соответственно (расчетное ОР 0,71, 95% ДИ 0,52–0,98). Различия между группами ИПП+ и ИПП– статистически не значимы ($p=0,682$).

В группе больных, рандомизированных в группу клопидогрела ($n=1053$), частота первичной конечной точки в течение года у лиц, принимающих и не принимающих ИПП, была, соответственно, 12,0 и 7,0% (расчетное ОР 95% ДИ 1,07–2,63; $p=0,024$). В группе плацебо ($n=1063$) те же показатели составили 14,8 и 10,0% (расчетное ОР 1,61, 95% ДИ 1,10–2,35; $p=0,014$). После поправки на ковариаты и коэффициент предрасположенности терапия ИПП оставалась статистически значимо ассоциированной с первичной конечной точкой в течение 1 года как в группе клопидогрела (расчетное ОР 1,67, 95% ДИ 1,06–2,64; $p=0,027$), так и в группе плацебо (расчетное ОР 1,56, 95% ДИ 1,06–2,30; $p=0,025$).

В другой работе S.Goodman и соавт. [20] провели ретроспективный анализ многоцентрового двойного слепого РКИ PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes Trial) с целью анализа взаимосвязи между использованием ИПП и сердечно-сосудистыми событиями в течение года (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульты). В исследование вошли 18 624 пациента, из них группу клопидогрела соста-

вили 9291 пациент (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг 1 раз в сутки), группу тикагрелора – 9333 больных (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая – 90 мг 2 раза в сутки). В общей структуре назначаемых ИППП превалировал омегапрозол – 48,9% (n=3200), затем следовал пантопрозол – 30,1% (n=1967), затем эзомепрозол – 11,7% (n=764), лансопрозол – 7,8% (n=510) и, наконец, рабепрозол – 1,5% (n=97). В группе клопидогрела ИППП получали 3255 (35,0%) пациентов, в группе тикагрелора – 3284 (35,2%) больных. Критериями включения служило наличие ОКС с элевацией сегмента ST или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса и выполненное первичное ЧКВ, или наличие по крайней мере 2 критериев из следующих: изменения сегмента ST, повышение в крови маркеров некроза миокарда, возраст 65 лет и старше, ИМ или АКШ в анамнезе, поражение коронарных артерий (стеноз 50% и более в 2 сосудах и более), инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, стеноз сонных артерий 50% и более или реваскуляризация головного мозга, заболевания периферических артерий, СД, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м². В группах пациентов, получавших и не получавших ИППП, соответственно, средний возраст составил 63 года (от 54 до 71 года – представлены 25 и 75-й перцентиль) и 62 года (от 54 до 70 лет), в возрасте 75 лет и старше – 16,8% (n=1098) и 14,7% (n=1776), СД имел место у 25,8 и 24,7%, АГ – 65,6 и 65,4%, ИМ в анамнезе – 20,8 и 20,5%, ЧКВ в анамнезе – 15,2 и 12,4%, АКШ – 6,9 и 5,4%, пептическая язва ЖКТ – 2,4 и 0,9%. По результатам анализа было обнаружено, что частота первичной конечной точки была выше среди пациентов, получавших ИППП, в сравнении с теми, кто их не принимал, как в группе клопидогрела (13,0% против 10,9%, ОР 1,20, ДИ 1,04–1,38), так и в группе тикагрелора (11,0% против 9,2%, 1,24, ДИ 1,07–1,45). Пациенты, принимавшие другие гастропротекторы, отличные от ИППП, в сравнении с теми, кто принимал ИППП, имели сходную частоту развития первичных конечных точек как в группе клопидогрела (ОШ 0,98, ДИ 0,79–1,23), так и в группе тикагрелора (ОШ 0,89, ДИ 0,73–1,10). При анализе частоты первичной конечной точки по конкретным ИППП в сравнении с терапией без гастропротекторов статистически значимые различия были получены только для омегапрозола, как в группе клопидогрела (ОШ 1,41, ДИ 1,19–1,68), так и в группе тикагрелора (ОШ 1,33, ДИ 1,13–1,57) и для пантопрозола при терапии тикагрелором (ОШ 1,28, ДИ 1,04–1,56).

Еще одним РКИ, в котором оценивалось влияние ИППП на терапию антиагрегантами, явилось исследование TRITON-TIMI 38 trial (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel) [39], в которое вошли 13 608 пациентов с ОКС и которым было проведено ЧКВ. Было сформировано 2 группы: пациенты 1-й из них (n=6813) получали прасугрел (60 мг – нагрузочная доза, 10 мг/сут – поддерживающая доза), 2-й (n=6795) – клопидогрел (300 мг – нагрузочная доза, 75 мг/сут – поддерживающая доза). Первичная комбинированная конечная точка включала в себя сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт. В работу не включались больные с повышенным риском кровотечений. Решение о необходимости применения ИППП принималось лечащим врачом, и пациенты включались в первичный анализ, если они получали ИППП на этапе рандомизации. Среди всех вошедших в работу пациентов ИППП были назначены 4529 (33,3%) больным, из них 1844 человека принимали пантопрозол, 1675 – омегапрозол, 613 – эзомепрозол, 441 – лансопрозол, 66 – рабепрозол. В сформированных группах (терапия клопидогрелом или прасугрелом в сочетании с ИППП или без них) средний возраст составил 60–62 года, лица мужского пола – 70,3–76,0%, сопутствующая АГ имела у 63,5–65,9%, СД – 22,5–24,2%, ИМ в анамнезе – 17,6–18,2%, АКШ в анамнезе – 7,1–8,0%, пептическая язва ЖКТ – 4,1–10,2%. В данном ис-

следовании не было выявлено взаимосвязи между применением ИППП и риском развития первичной конечной точки как в группе клопидогрела (ОР 0,94, 95% ДИ 0,80–1,11), так и в группе прасугрела (ОР 1,00, 95% ДИ 0,84–1,20).

Также был проведен метаанализ [19] 4 описанных исследований (CAPRIE, CDEDO, PLATO и TRITON), объединивший в общей сложности 53 510 пациентов. Из них 26 723 пациента получали клопидогрел, а 26 787 больных – иные антитромбоцитарные лекарственные средства, на метаболизм которых ИППП не влияют. ИППП в общей сложности принимали 12 581 (23,5%) пациент, и у 40 929 человек такая терапия отсутствовала. По данным метаанализа среди больных, рандомизированных в группу клопидогрела, у лиц, получающих ИППП, в сравнении с теми, кто данные препараты не получал, ОР возникновения неблагоприятных событий составляло 1,41 (95% ДИ 0,99–2,00; p=0,053). Аналогичный показатель в группе пациентов с иной антитромбоцитарной терапией равнялся 1,16 (95% ДИ 0,98–1,38; p=0,08). Статистически значимые данные о взаимодействии между ИППП и клопидогрелом отсутствовали (p=0,39).

В исследовании I.Tentzeris и соавт. [40] изучалось влияние сопутствующей терапии ИППП у пациентов, перенесших ЧКВ и стентирование и находящихся на ДАТ (100 мг/сут АСК в сочетании с клопидогрелом – нагрузочная доза от 300 до 600 мг, поддерживающая 75 мг/сут), на риск развития тромбоза стента, ОКС, общую и сердечно-сосудистую смертность. Исследование представляло собой ретроспективный анализ с применением псевдорандомизации для исключения системной ошибки при разделении пациентов на группы. В работу вошли 1210 больных, ретроспективно разделенных на группу, получавшую ИППП в сочетании с ДАТ (n=691), и группу, находящуюся на ДАТ без ИППП (n=519). Средний возраст пациентов в указанных группах составил, соответственно, 64,11±12,42 и 64,44±11,87 года, в обеих группах преобладали мужчины – 65,4 и 72,6% (p=0,007 между группами), соответственно, СД имел место у 18,7 и 26,0% больных (p=0,002), АГ – 73,7 и 78,2%, курение – 27,9 и 23,1%, ИМ в анамнезе – 18,7 и 19,7%, ЧКВ в анамнезе – 13,2 и 15,4%, АКШ – 4,5 и 4,4%, ОКС – 52,2 и 34,3% (p<0,001). Период наблюдения составлял 7,8±3,6 мес. В структуре применяемых ИППП преобладал пантопрозол (у 75,7% больных), затем следовал эзомепрозол (14,3%), омегапрозол (4,5%), лансопрозол (3,8%), рабепрозол (1,6%). В результате исследования авторы пришли к выводу, что длительное использование ИППП вместе с ДАТ не ассоциировано с увеличением риска кардиоваскулярной или смерти по иным причинам, повторного ОКС, а также риска тромбоза стента. Статистически значимого влияния сопутствующей терапии ИППП на клинические исходы также не было обнаружено при проведении субанализов в подгруппах больных, поступивших с ОКС для экстренного ЧКВ, и у пациентов со стабильной ИБС, направленных на плановое ЧКВ; в подгруппах с установленными стентами с лекарственным покрытием и голометаллическими, с наличием/отсутствием СД, у женщин и у мужчин, у больных старше и моложе 75 лет.

В другой работе [41] изучалось влияние терапии ИППП на риск тромбоза стента у лиц, перенесших ЧКВ с установкой стента с лекарственным покрытием и получающих ДАТ, одним из компонентов которой являлся клопидогрел. Исследование представляло собой ретроспективный анализ когорты из 3338 пациентов, 698 человек из которых принимали клопидогрел. Всем больным перед стентированием назначалась нагрузочная доза клопидогрела (600 мг) и АСК (500 мг), после ЧКВ доза клопидогрела составляла 75 мг 2 раза в сутки в течение максимум 3 дней, затем 75 мг 1 раз в сутки в сочетании с АСК 100 мг 2 раза в день. Период наблюдения равнялся 30 сут. Первичной конечной точкой служило развитие тромбоза стента. Вторичной конечной точкой являлось сочетание смерти от любых причин, тромбоза стента и развития ИМ. В группах больных, принимаю-

щих и не принимающих ИПП, средний возраст составлял, соответственно $68,7 \pm 11,1$ и $66,3 \pm 10,8$ года, лица женского пола – 30,1 и 22,5%, АГ имела место, соответственно, у 62,9 и 66,1% пациентов, СД – 28,8 и 25,0%, курение – 16,5 и 17,2%, ИМ в анамнезе – 36,1 и 29,5%, ИМ при поступлении – 12,3 и 10,3%, АКШ в анамнезе – 12,8 и 12,1%. В группе больных, принимающих ИПП, наиболее часто назначался пантопразол (77,1%), затем эзомепразол (17,0%), омепразол (5,4%), лансопразол (0,3%) и рансопразол (0,1%). При мультивариантном анализе было выявлено, что применение ИПП не ассоциируется с частотой тромбоза стента (ОР 1,8, 95% ДИ 0,7–4,7; $p=0,23$) или ИМ (ОР 1,3, 95% ДИ 0,8–2,3; $p=0,11$). Вместе с тем лечение ИПП статистически значимо ассоциировалось со смертностью (ОР 2,2, 95% ДИ 1,1–4,3; $p=0,02$) и смертностью и тромбозом стента (ОР 3,3, 95% ДИ 1,7–6,7; $p=0,02$). Однако авторы пришли к выводу, что такая взаимосвязь между приемом ИПП и смертностью обусловлена более высоким исходным профилем сердечно-сосудистого риска в группе больных, получающих ИПП.

Регистровые исследования

J.Chandrasekhar и соавт. [42] провели анализ данных пациентов, включенных в регистр PARIS (Patterns of Non-Adherence to Dual Antiplatelet Therapy in Stented Patients), которым было проведено стентирование и которые получали ДАТ в виде сочетания клопидогрела с АСК. Целью исследования явилось изучение исходов у данной категории больных в зависимости от сопутствующего применения ИПП. В работу вошли 4635 пациентов (средний возраст $64,4 \pm 11,4$ года; у 80,3% имела АГ, у 32,8% – СД, у 24% – ИМ в анамнезе, у 36,3% – стентирование в анамнезе, у 41,7% – ОКС). В группе пациентов, получавших ИПП ($n=1062$), по сравнению с теми, кто не принимал ИПП, был статистически значимо больше средний возраст ($65,4 \pm 11,1$ и $64,1 \pm 11,4$ года соответственно, $p=0,0015$), в анамнезе чаще встречались ИМ (27,1 и 23,1% соответственно, $p=0,0074$) и стентирование (40,2 и 35,1% соответственно, $p=0,0025$). Данные о частоте применения конкретных представителей класса ИПП в публикации не указаны. Период наблюдения в исследовании составлял 24 мес. Первичными конечными точками являлись ОНССС (сочетание кардиогенной смерти, тромбоза стента, ИМ и наличия показаний к выполнению реваскуляризации пораженной коронарной артерии) и развитие кровотечений по критериям BARC (Bleeding Academic Research Consortium) и TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Вторичной конечной точкой служили системные неблагоприятные сердечно-сосудистые события – СНССС (Net adverse cardiovascular events), представляющие собой сочетание ОНССС и кровотечений 3 или 5-го типа по BARC. По итогам работы было обнаружено, что у больных, применяющих ИПП, в сравнении с теми, у кого такая терапия отсутствовала, был и выше риск ОНССС (ОР 1,27, 95% ДИ 1,04–1,55), СНССС (ОР 1,21, 95% ДИ 1,01–1,44) и необходимость в реваскуляризации пораженной коронарной артерии (ОР 1,33; 95% ДИ 1,04–1,71). Статистически значимых различий по риску кровотечений между указанными группами обнаружено не было. В группе больных, использующих ИПП, нарушения схемы приема ДАТ на протяжении 2 лет регистрировались реже по сравнению с теми, кто ИПП не принимал (10,0 и 14,7% соответственно, $p<0,0001$). Вместе с тем статистически значимых различий между группами в частоте отмены и прерывания ДАТ выявлено не было. В сравнении с больными, продолжающими ДАТ и не принимающими ИПП, прерывание ДАТ как в группе лиц с сопутствующей терапией ИПП, так и в группе больных без такового лечения ассоциировалось с большей частотой ОНССС (соответственно, ОР 2,34, 95% ДИ 1,38–3,97 и ОР 1,41, 95% ДИ 1,02–1,94). В дополнение к этому у лиц, не получавших ИПП, при прерывании ДАТ наблюдался более высокий риск развития 3 и 5-го типов кровотечений по BARC (ОР 2,06, 95% ДИ

1,21–3,51). При анализе чувствительности к уровню риска в зависимости от типа ИПП не было обнаружено статистически значимых различий в частоте ОНССС между подгруппой больных, принимавших пантопразол или рабепразол, в сравнении с подгруппой пациентов, получавших омепразол, или эзомепразол, или лансопразол (16,9 и 12,6%, $p=0,10$).

Другое проспективное регистровое исследование, в котором изучалась взаимосвязь между применением ИПП и риском развития тромботических осложнений у пациентов, получающих ДАТ, было проведено А.Л.Комаровым и соавт. [43]. В него вошли 391 пациент (средний возраст $61,2 \pm 10,4$ года; возрастной разброс от 35 до 85 лет) со стабильной ИБС, прошедшие успешное плановое ЧКВ и принимающие АСК в дозе 75–100 мг/сут в сочетании с клопидогрелом в течение 6–12 мес после данной процедуры. Наличие состояний, увеличивающих риск желудочно-кишечных кровотечений, не служило критерием не включения в работу. Решение о необходимости назначения ИПП принимал лечащий врач. Среди всех вошедших в исследование больных 47 человек получали омепразол, 90 лиц – пантопразол, а оставшимся 254 пациентам ИПП назначены не были. Длительность периода наблюдения составляла 1–3 года (медиана – 18 мес). Среди сопутствующей патологии у 88,2% больных имела АГ, у 21,7% – СД, ИМ в анамнезе – у 57,3%, повторный ОКС в анамнезе – у 13,6%, атеросклероз сонных артерий и/или артерий нижних конечностей – у 20,2%. При анализе различий по исходным характеристикам было обнаружено, что в группе омепразола по сравнению с пациентами, не принимающими ИПП, была выше только частота лиц с ожирением (100% и 41,7% соответственно; $p<0,001$). В группе пантопразола в сравнении с группой омепразола чаще встречался СД (25,6 и 10,6% соответственно; $p=0,04$). Первичная конечная точка представляла собой комбинацию сердечно-сосудистой смертности, ОКС, ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки, тромбоза периферических артерий, а также тромбоза легочной артерии. По итогам анализа данных регистра было обнаружено, что доля пациентов, у которых в конце периода наблюдения не возникли неблагоприятные сердечно-сосудистые события, была статистически значимо ниже в группе омепразола по сравнению с лицами, не получающими ИПП (0,56 и 0,84 соответственно; Log-Rank $p=0,003$), для пантопразола такой закономерности обнаружено не было (0,89 и 0,84 соответственно; Log-Rank $p=0,21$). Напротив, прием омепразола служил независимым предиктором развития тромботических осложнений после ЧКВ (ОШ 3,75, 95% ДИ 1,72–8,17; $p=0,0009$).

Таким образом, результаты нескольких метаанализов, ряда проспективных и ретроспективных исследований свидетельствуют о повышенном риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов с ИБС, принимающих сопутствующую терапию ИПП. Эти данные, однако, не нашли подтверждения в малочисленных рандомизированных клинических исследованиях. Необходимо проведение крупных хорошо спланированных рандомизированных исследований для окончательного ответа на вопрос о безопасности применения ИПП у пациентов, перенесших ЧКВ или АКШ, в том числе при ОКС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34 (38): 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi296
2. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management

- of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39 (2): 119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37 (3): 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
 4. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39 (3): 213–60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
 5. Gutermann IK, Niggemeier V, Zimmerli LU et al. Gastrointestinal bleeding and anticoagulant or antiplatelet drugs: systematic search for clinical practice guidelines. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (1): e377. DOI: 10.1097/MD.0000000000000377
 6. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40 (2): 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
 7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50 (5): e1–e88.
 8. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15 (5): 625–51. DOI: 10.1093/europace/eut083
 9. Levine GN, Bates ER, Bittl JA et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (10): 1082–115. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.513
 10. Hu W, Tong J, Kuang X et al. Influence of proton pump inhibitors on clinical outcomes in coronary heart disease patients receiving aspirin and clopidogrel: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (3): e9638. DOI: 10.1097/MD.00000000000009638
 11. Serbin MA, Guzauskas GF, Veenstra DL. Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug-Drug Interaction and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among PCI-Treated ACS Patients: A Meta-analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22 (8): 939–47. DOI: 10.18553/jmcp.2016.22.8.939
 12. Zairis MN, Tsiaousis GZ, Psatourakos NG et al. The impact of treatment with omeprazole on the effectiveness of clopidogrel drug therapy during the first year after successful coronary stenting. *Can J Cardiol* 2010; 26 (2): e54–7.
 13. Evanchan J, Donnelly MR, Binkley P, Mazzaferri E. Recurrence of acute myocardial infarction in patients discharged on clopidogrel and a proton pump inhibitor after stent placement for acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2010; 33 (3): 168–71. DOI: 10.1002/clc.20721
 14. Harjai KJ, Shenoy C, Orshaw P et al. Clinical outcomes in patients with the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention: an analysis from the Guthrie Health Off-Label Stent (GHOST) investigators. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4 (2): 162–70. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.958884
 15. Aihara H, Sato A, Takeyasu N et al. Effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular events in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: results from the Ibaraki Cardiac Assessment Study Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 80 (4): 556–63. DOI: 10.1002/ccd.23327
 16. Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurta A, Huang WQ. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012–2016). *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17 (1): 3. DOI: 10.1186/s12872-016-0453-6
 17. Douglas IJ, Evans SJ, Hingorani AD et al. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. *BMJ* 2012; 345: e4388. DOI: 10.1136/bmj.e4388
 18. Bhurke SM, Martin BC, Li C et al. Effect of the clopidogrel-proton pump inhibitor drug interaction on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy* 2012; 32 (9): 809–18. DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01112.x
 19. Dunn SP, Steinhilber SR, Bauer D et al. Impact of proton pump inhibitor therapy on the efficacy of clopidogrel in the CAPRIE and CREDO trials. *J Am Heart Assoc* 2013; 2 (1): e004564. DOI: 10.1161/JAHA.112.004564
 20. Goodman SG, Clare R, Pieper KS et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation* 2012; 125 (8): 978–86. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032912
 21. Hsieh CF, Huang WF, Chiang YT et al. Effects of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Drug-Eluting Stent Implantation: A Nationwide Cohort Study. *PLoS One* 2015; 10 (8): e0135915. DOI: 10.1371/journal.pone.0135915
 22. Chitose T, Hokimoto S, Oshima S et al. Clinical outcomes following coronary stenting in Japanese patients treated with and without proton pump inhibitor. *Circ J* 2012; 76 (1): 71–8.
 23. Macaione F, Montaina C, Evola S et al. Impact of dual antiplatelet therapy with proton pump inhibitors on the outcome of patients with acute coronary syndrome undergoing drug-eluting stent implantation. *ISRN Cardiol* 2012; 2012: 692761. DOI: 10.5402/2012/692761
 24. Burkard T, Kaiser CA, Brunner-La Rocca H et al. Combined clopidogrel and proton pump inhibitor therapy is associated with higher cardiovascular event rates after percutaneous coronary intervention: a report from the BASKET trial. *J Intern Med* 2012; 271 (3): 257–63. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02423.x
 25. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S et al. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: Insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study trial. *Am Heart J* 2016; 174: 95–102. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.01.015
 26. Steinhilber SR, Berger PB, Mann JT 3rd et al. CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288 (19): 2411–20.
 27. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348 (9038): 1329–39.
 28. Huang B, Huang Y, Li Y et al. Adverse cardiovascular effects of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res* 2012; 43 (3): 212–24. DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.04.004
 29. Focks JJ, Brouwer MA, van Oijen MG et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review. *Heart* 2013; 99 (8): 520–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302371
 30. Demcsák A, Lantos T, Bálint ER et al. PPIs Are Not Responsible for Elevating Cardiovascular Risk in Patients on Clopidogrel-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* 2018; 9: 1550. DOI: 10.3389/fphys.2018.01550
 31. Melloni C, Washam JB, Jones WS et al. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; 8 (1): 47–55. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001177
 32. Ng FH, Tunggal P, Chu WM et al. Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (3): 389–96. DOI: 10.1038/ajg.2011.385
 33. Yano H, Tsukahara K, Morita S et al. Influence of omeprazole and famotidine on the antiplatelet effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes: a prospective, randomized, multicenter study. *Circ J* 2012; 76 (11): 2673–80.
 34. Hsu PJ, Lai KH, Li CP. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis. *Gastroenterology* 2011; 140 (3): 791–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.056
 35. Ren YH, Zhao M, Chen YD et al. Omeprazole affects clopidogrel efficacy but not ischemic events in patients with acute coronary syndrome undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124 (6): 856–61.
 36. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363 (20): 1909–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1007964
 37. Cai J, Wu Q, Fan L et al. Impact of different proton pump inhibitors on the antiplatelet activity of clopidogrel in combination with aspirin for patients undergoing coronary stent implantation. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2010; 26 (3): 266–9.
 38. Weisz G, Smilowitz NR, Kirtane AJ et al. Proton Pump Inhibitors, Platelet Reactivity, and Cardiovascular Outcomes After Drug-Eluting Stents in Clopidogrel-Treated Patients: The ADAPT-DES Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8 (10): pii: e001952. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001952
 39. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374 (9694): 989–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61525-7
 40. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S et al. Impact of concomitant treatment with proton pump inhibitors and clopidogrel on clinical outcome in patients after coronary stent implantation. *Thromb Haemostasis* 2010; 104 (6): 1211–8. DOI: 10.1160/TH10-04-0218
 41. Sarafoff N, Sibbing D, Sonntag U et al. Risk of drug-eluting stent thrombosis in patients receiving proton pump inhibitors. *Thromb Haemostasis* 2010; 104 (3): 626–32. DOI: 10.1160/TH09-11-0800
 42. Chandrasekhar J, Bansilal S, Baber U et al. Impact of proton pump inhibitors and dual antiplatelet therapy cessation on outcomes following percutaneous coronary intervention: Results From the PARIS Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89 (7): E217–E225. DOI: 10.1002/ccd.26716
 43. Комаров А.Л., Шахматова О.О., Мурасеева В. и др. Прием ингибиторов протонной помпы и прогноз пациентов после плановых чрескожных коронарных вмешательств. *Терапевтический архив*. 2018; 9: 92–100.
 44. [Komarov A.L., Shakhmatova O.O., Muraseeva V. et al. Priem ingibitorov protonnoi pompy i prognoz patsientov posle planovykh chreskoznykh koronarnykh vmeshatel'stv. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018; 9: 92–100 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» – ОСП РГНКИ. E-mail: ak_info@list.ru

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» – ОСП РГНКИ. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Кравченко Евгений Владимирович – студент 4-го курса лечебного фак-та, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: effektivo@icloud.com

Бондарец Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: o.v.bondarets@gmail.com

Гусева Татьяна Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: tguseva65@mail.ru

Alekssei I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Research Assistant in Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of N.I.Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Clinical and Research Center of Gerontology. E-mail: ak_info@list.ru

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of N.I.Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Clinical and Research Center of Gerontology. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Evgenii V. Kravchenko – Fourth year student of Medical Faculty, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: effektivo@icloud.com

Olga V. Bondarets – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at Department of Internal Medicine and Occupational disease, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: o.v.bondarets@gmail.com

Tatiana F. Guseva – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at Department of Internal Medicine and Occupational disease, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: tguseva65@mail.ru

Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможность коррекции

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. 19, стр. 1а

[✉]bargalan@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценить важность роли калия и магния в формировании здоровья человека, а также их роль в возникновении функциональных расстройств сердечно-сосудистой и нервной системы, в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. Рассмотрены данные 55 научных источников, опубликованных в российской и зарубежной печати в 1972–2018 гг.

Результаты. Калий играет важную роль в осуществлении биоэлектрической активности клеток, формировании клеточных потенциалов действия и поддержании нервно-мышечной возбудимости и проводимости. Проявления гипокалиемии весьма разнообразны. Одни из частых – расстройство нейромuscularной передачи, те или иные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (снижение сократительной функции миокарда, артериальное давление – АД, дилатация полостей сердца). Повышение потребления калия сопровождается более низкой частотой сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, новых случаев сахарного диабета (СД) 2-го типа, гипертрофии левого желудочка, сердечной недостаточности и аритмий. Магний является универсальным регулятором биохимических и физиологических процессов в организме, кофактором более 300 ферментов, участвующих в биохимических реакциях, а также естественным физиологическим антагонистом кальция. Он уменьшает высвобождение кальция из саркоплазматического ретикула и защищает клетки от перегрузки кальцием в условиях ишемии. Вследствие этого магний уменьшает системное и легочное сосудистое сопротивление с последующим снижением системного АД и небольшим увеличением сердечного индекса. Получены также достоверные данные об умеренном, но вместе с тем клинически значимом антигипертензивном эффекте препаратов магния. Дефицит магния ассоциируется с повышением уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов. Уровень плазменного магния обратно пропорционален степени риска развития кардиоваскулярной патологии, в частности нарушений ритма сердца и осложнений ишемической болезни сердца (ИБС). Европейское ведомство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) подтвердило факт улучшения состояния здоровья пациентов на фоне адекватного потребления магния. Даже выраженные гипокалиемия и гипомagnesемия в клинической практике часто остаются нераспознанными. Врачу любой специальности следует помнить о клинических проявлениях дефицита калия и магния в организме, чтобы своевременно их устранить либо предупредить их развитие в группах риска, назначив адекватную терапию. Описанные взаимоотношения магния и калия, а также достаточно высокая частота и выраженность сочетанного дефицита данных макроэлементов у пациентов обосновывают целесообразность применения комбинированных препаратов калия и магния в терапии целого ряда состояний. При одновременной коррекции уровня этих электролитов наблюдается аддитивный эффект.

Заключение. Неотъемлемой составляющей современной клинической практики должен быть контроль электролитного, в первую очередь калиево-магниевого баланса. У пациентов с высоким риском развития гипокалиемии и гипомagnesемии следует осуществлять как коррекцию (в случае выявления), так и профилактику дефицита калия и магния. Поддержание калиево-магниевого баланса обеспечивает дополнительный терапевтический эффект у пациентов с АГ, СД, застойной сердечной недостаточностью, ИБС (в том числе при остром инфаркте миокарда), а также у больных с высоким риском развития мозгового инсульта и тяжелой желудочковой аритмии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, калий, магний, дефицит калия, дефицит магния, электролитный баланс, калия и магния аспарагинат, Панангин.

Для цитирования: Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Блохина О.Е. Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможность коррекции. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 67–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190240

Review

Potassium and magnesium deficiency, its role in cardiovascular disease development and possibilities of correction

Galina A. Baryshnikova[✉], Svetlana A. Chorbinskaya, Irina I. Stepanova, Olga E. Blokhina

Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. 19, Timoshenko st., Moscow, 121359, Russian Federation

[✉]bargalan@mail.ru

Abstract

Aim. To evaluate the significance of potassium and magnesium in human health formation and their role in development of functional disorders of cardiovascular and nervous system and in development and progression of cardiovascular diseases.

Materials and methods. Data from 55 literature sources published in Russia and abroad in the period of 1972–2018 years are reviewed.

Results. Potassium has an important role in cells bioelectrical activity organization, cell action potentials formation and neuromuscular excitability and conductivity sustentation. Hypokalemia symptoms can be quite various. Frequent ones include neuromuscular conductivity disorders, various changes in cardiovascular system (myocardial contractile function decrease, blood pressure (BP) decrease, cardiac cavities dilatation). Potassium intake increase is followed by lower incidence of cardiovascular and cerebrovascular events, new cases of diabetes mellitus (DM) type 2, left ventricular hypertrophy, cardiac insufficiency, and arrhythmias. Magnesium is a universal regulator of biochemical and physiological processes in the body, a cofactor of more than 300 enzymes participating in biochemical reactions, and a natural physiologic potassium antagonist. It reduces potassium release from sarcoplasmic reticulum and protects cells from potassium overload in conditions of ischemia. Therefore magnesium reduces systemic and pulmonary vascular resistance that results in systemic BP reduction and moderate cardiac index increase. Also reliable evidence indicating moderate but clinically significant antihypertensive effect of magnesium medications was received. Magnesium deficiency is associated with increase of total cholesterol level, low-density lipoprotein, and triglycerides. Serum magnesium level is inversely proportional to the degree of cardiovascular disorders development risk, particularly of cardiac rhythm disorders and IHD complications. European Food Safety Authority (EFSA) confirmed that patients' health status improved after a period of magnesium adequate intake. Even severe hypokalemia and hypomagnesemia often remain non-diagnosed in clinical practice. Medical practitioner of any kind should remember of potassium and magnesium deficiency clinical manifestations in order to manage it or prevent its development in patients with risk factors by adequate treatment assignment. Described potassium and magnesium interrelations as well as relatively high frequency and severity of combined deficit of these macronutrients justify advisability of the use of combined medications containing K⁺ and Mg²⁺ in treatment of many disorders. An additional effect is observed when these electrolytes levels are corrected together.

Conclusion. Control of electrolyte balance, first of all, of potassium and magnesium balance, should be an intrinsic part of present day clinical practice. In patients with high risk of hypokalemia and hypomagnesemia development either its correction in case of detection or prevention of potassium and magnesium deficiency development should be performed. Potassium and magnesium balance maintenance provides additional therapeutic effect in patients with AH, DM, congestive heart failure, IHD (including myocardial infarction), as well as in patients with high risk of stroke or severe ventricular arrhythmia development.

Key words: arterial hypertension, potassium, magnesium, potassium deficiency, magnesium deficiency, electrolyte balance, potassium and magnesium asparaginate, Panangin.

For citation: Baryshnikova G.A., Chorbinskaya S.A., Stepanova I.I., Blokhina O.E. Potassium and magnesium deficiency, its role in cardiovascular disease development and possibilities of correction. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 67–73. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190240

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее место в структуре летальности населения в большинстве промышленно развитых стран [1]. Последнее время немаловажная роль в развитии и прогрессировании ССЗ отводится нарушениям электролитного баланса, в частности баланса магния и калия [2–4]. Возрос интерес к изучению роли калия и магния в возникновении функциональных расстройств сердечно-сосудистой и нервной системы [5–7].

Калий и магний в ионизированной форме представляют собой положительно заряженные ионы (катионы) и являются одними из самых распространенных элементов на Земле.

Калий

Калий является основным внутриклеточным катионом; в норме в клетке содержится 150–160 ммоль/л калия, в плазме крови – 3,5–5,5 ммоль/л. Баланс между внутри- и внеклеточным калием поддерживается благодаря натрий-калиевому насосу. Причем следует учитывать, что при нормальном содержании калия в сыворотке крови может существовать внутриклеточный дефицит калия. Калий играет важную роль в осуществлении биоэлектрической активности клеток, формировании клеточных потенциалов действия и поддержании нервно-мышечной возбудимости и проводимости. В организме взрослого человека с массой тела 70 кг содержится 136,85 г, или 3500 ммоль калия.

В нормальных условиях калий поступает с пищей, избыток его выводится с мочой. Эффективному усвоению калия способствует витамин B₆, а алкоголь, наоборот, оказывает негативное влияние на баланс этого элемента [8]. Суточная потребность в калии составляет 2500 мг. Больше всего его содержится в кураге, фасоли, черносливе, горохе, орехах, щавеле, картофеле, шпинате, петрушке, черной смородине, абрикосах.

Гипокалиемия – стойкое снижение сывороточной концентрации калия (менее 3,5 ммоль/л).

Причины развития гипокалиемии:

1. Недостаточное поступление калия в организм с пищей (при голодании или ограничении приема продуктов, содержащих калий).

2. Избыточное выведение калия из организма в результате:

- хронических профузных поносов (в кишечном секрете содержится большое количество калия);
- многократной рвоты (содержание калия в желудочном соке невысокое, однако в ответ на гиповолемию развивается вторичный гиперальдостеронизм и увеличивается экскреция ионов K⁺ почками);
- повышенного выведения калия почками при неправильном применении диуретиков, первичном и вторичном гиперальдостеронизме, дефектах почечных канальцев (синдром Барттера, почечный канальцевый ацидоз), повреждении почек нефротоксическими веществами, в том числе лекарственными препаратами (аминогликозиды, амфотерицин B);
- гипомagneмией (способствует выходу калия из клеток и увеличивает его экскрецию с мочой).

3. Перераспределение ионов калия из крови и/или межклеточной жидкости в клетки в условиях:

- увеличения уровня инсулина в крови;
- гиперкатехоламинемии (в результате применения препаратов адреналина, норадреналина, дофамина, при феохромоцитоме, стрессе).

Основные проявления гипокалиемии весьма разнообразны. Одно из самых частых – расстройство нейромuscularной передачи (проявляется мышечной слабостью, спазмами мышц ног, парестезиями в области конечностей, угасанием сухожильных рефлексов) [9]. Гипокалиемия проявляется также расстройствами со стороны сердечно-

сосудистой системы (снижение сократительной функции миокарда, артериального давления – АД, дилатация полостей сердца) [10]. Кроме того, поражение гладкой мускулатуры ведет к парезу кишечника, рвоте, метеоризму, запорам, атонии мочевого пузыря [11]. Хроническая гипокалиемия может проявляться дисфункцией центральной и периферической нервной системы (легкие парестезии лица и конечностей, снижение болевой и тактильной чувствительности, мышечная слабость, тремор, гипергидроз). При гипокалиемии изменяется электрокардиограмма: регистрируются уширение комплекса QRS, снижение сегмента ST, депрессия или инверсия зубца T, выраженный зубец U, может появиться желудочковая экстрасистолия [12–13].

Диагностические тесты для определения гипокалиемии:

- концентрация калия в сыворотке менее 3,5 ммоль/л – ориентировочный тест;
- содержание калия в моче: значения более 20 ммоль/л говорят о потерях калия почками, а менее 20 ммоль/л – о внепочечных причинах калиевого дефицита в плазме;
- чресканальцевый градиент концентрации калия, определяемый как произведение отношения калия мочи к калию сыворотки и отношения осмоляльности сыворотки к осмоляльности мочи, выявляет причину повышенного содержания калия в моче;
- газы артериальной крови (метаболический алкалоз чаще ассоциируется с гипокалиемией вследствие назогастрального зондирования, диуретической терапии, гиперальдостеронизма, а гиперкалиемия сопутствует метаболическому ацидозу при диарее, почечном канальцевом ацидозе).

Повышение потребления K⁺ сопровождается более низкой частотой сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, новых случаев сахарного диабета (СД) 2-го типа, гипертонии левого желудочка, сердечной недостаточности и аритмий, причем независимо от снижения уровня АД [14].

Метаанализ нескольких проспективных исследований показал, что дополнительное поступление 1,64 г (42 ммоль) калия в день снижает относительный риск (ОР) инсульта на 21% (0,79; 95% доверительный интервал – ДИ 0,68, 0,90; $p=0,0007$) с тенденцией к более низкому риску коронарных событий и сердечно-сосудистой заболеваемости в целом (ОР 0,93; 95% ДИ 0,87, 0,99; $p=0,03$ и ОР 0,74; 95% ДИ 0,60, 0,91; $p=0,0037$ соответственно) [15].

При длительном наблюдении (в среднем – 6,7 года) за 7563 больными с артериальной гипертензией (АГ), из которых 1679 получали диуретики, было отмечено, что развивающаяся при этом гипокалиемия (концентрация калия менее 3,5 ммоль/л) сопровождалась нарастанием частоты сердечно-сосудистых осложнений [16]. В исследовании SHEP была выявлена обратная статистически достоверная зависимость между уровнем калия плазмы крови и частотой сердечно-сосудистых осложнений: при снижении уровня калия ниже 3,5 ммоль/л на фоне терапии хлорталидом возрастал риск развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистых событий [17].

Увеличение потребления K⁺ на 1000 мг при уменьшении потребления Na⁺ на 1000 мг в день уменьшает общую смертность на 20% [18]. Метаанализ 19 исследований (включавший 586 человек, из них 412 – с АГ) показал связь между выраженностью гипотензивного эффекта и длительностью приема калия. Было продемонстрировано снижение АД в среднем на 5,9/3,4 мм рт. ст. при использовании таблетированных препаратов калия [19]. В пересмотренных в 2016 г. канадских рекомендациях по диагностике, оценке риска, профилактике и лечению АГ появилось указание у пациентов без высокого риска развития гипокалиемии увеличивать потребление калия с целью снижения АД [20].

Предполагается, что существует множество механизмов, обеспечивающих снижение АД под воздействием калия: повышенный натрийурез; изменение чувствительности барорецепторов, сокращение чувствительности к катехоламинам и ангиотензину II; увеличение $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATFазы}$ в гладкомышечных клетках сосудов; улучшение функции симпатической нервной системы; снижение активности НАДФН-оксидазы с последующим уменьшением оксидативного стресса и воспаления, улучшением чувствительности к инсулину, уменьшением асимметричного диметиларгинина, внутриклеточного Na^+ и понижением образования трансформирующего фактора роста β [21].

Магний

Магний является универсальным регулятором биохимических и физиологических процессов в организме, кофактором более 300 ферментов, участвующих в биохимических реакциях. Магний обеспечивает гидролиз аденозинтрифосфата (АТФ), уменьшает разобщение окисления и фосфорилирования, регулирует поляризацию клеточных мембран, контролирует спонтанную электрическую активность нервной ткани и проводящей системы сердца, нормальное функционирование кардиомиоцита. Магний является естественным физиологическим антагонистом кальция. Он уменьшает высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума и защищает клетки от перегрузки кальцием в условиях ишемии [22]. Вследствие этого магний уменьшает системное и легочное сосудистое сопротивление с последующим снижением системного АД и небольшим увеличением сердечного индекса [23]. Получены также достоверные данные об умеренном, но вместе с тем клинически значимом антигипертензивном эффекте препаратов магния. Результаты метаанализа с включением 22 клинических исследований ($n=1173$) свидетельствуют об умеренном дозозависимом гипотензивном эффекте применения препаратов магния в дозе 120–973 мг (средняя доза 410 мг) [24].

Дефицит Mg^{2+} ассоциируется с повышением уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, снижением активности лецитин-холестероламинотрансферазы и липопротеинлипазы, повышением активности редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А. Появились данные о решающей роли магния в синтезе и метаболизме витамина D, дефицит которого в последнее время рассматривается как самостоятельный фактор риска развития ССЗ [25].

Было показано, что магний может подавлять активацию тромбоцитов за счет ингибирования тромбоксана A_2 или потенцирования синтеза антитромбоцитарных факторов, таких как простагландин (простагландин I_2). Повышение уровня магния в сыворотке может препятствовать соединению фибриногена с гликопротеиновыми Pb/IIIa -рецепторами за счет изменения структуры рецепторов [26]. Внутривенное введение сернокислой магнезии здоровым добровольцам подавляло аденозиндифосфатиндуцированную агрегацию тромбоцитов на 40% [27].

В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании выявлено существенное улучшение эндотелиальных функций и толерантности к физической нагрузке на фоне применения препаратов магния в дозе 30 ммоль/сут у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [28]. Данные последнего метаанализа и систематического обзора по результатам 16 проспективных исследований с участием 313 041 пациента подтверждают, что уровень как плазменного, так и содержащегося в продуктах питания магния обратно пропорционален степени риска развития кардиоваскулярной патологии, в частности нарушений ритма сердца и осложнений ИБС, в том числе фатального инфаркта миокарда [29].

Магний в организм человека поступает с пищей и водой. Ежедневная потребность в нем на 40% удовлетворяется за

счет продуктов, на 60% – за счет ионизированного магния воды. Во многих регионах в питьевой воде и почве определяется низкое содержание магния, при этом снижается его концентрация в произрастающих в этих регионах растительных продуктах; в итоге ежедневное потребление магния оказывается значительно ниже рекомендуемого. В индустриально развитых странах увеличивается число лиц с дефицитом магния [30], так, в США он выявляется едва ли не у 75% населения, либо уровень магния на уровне нижней границы нормы [26, 31]. Высокое содержание магния отмечается в кунжуте, пшеничных отрубях, семенах подсолнечника, орехах, сое, гречневой крупе, овсяных хлопьях, горохе, кураге, черносливе, шоколаде, зелени, морепродуктах. По данным Института питания РАМН, потребность в магнии взрослого человека составляет 300–400 мг/сут. В период роста, а также у лиц, занимающихся физическим трудом, у спортсменов, женщин при беременности потребность в магнии выше.

В организме 60% магния находится в костях, мышцах, сердце, почках, 39% составляет внутриклеточная фракция (80–90% ионов магния находится в комплексе с АТФ), только 1% находится в экстраклеточной жидкости и всего лишь 0,3% – в сыворотке крови. В тканях с интенсивным обменом веществ (миокард, нервная ткань) отмечают наибольшее содержание магния [32]. Концентрация ионизированного магния в клетке поддерживается на постоянном уровне, даже при резких колебаниях его содержания вне клетки. Магниевый баланс главным образом регулируется почками (до 99% магния, профильтровавшегося через гломерулярную мембрану, способно реабсорбироваться). За сутки с мочой выделяется до 100 мг магния. При пониженном поступлении с пищей экскреция его с мочой снижается, а при избыточном – повышается. Потери магния с мочой возрастают под влиянием катехоламинов и кортикостероидных гормонов.

Европейское ведомство по безопасности пищевых продуктов (ЕАФСА) подтвердило факт улучшения состояния здоровья пациентов на фоне адекватного потребления магния с пищей за счет регуляции электролитного баланса, нормализации общего метаболизма, регуляции процесса деления клеток, сохранения состояния костной ткани, нормализации различных физиологических функций, снятия симптомов усталости, повышения выносливости [33]. По данным метаанализа с включением более 1 млн участников и периодом наблюдения около 30 лет увеличение приема магния на 100 мг/сут приводило к высоко достоверному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, риска развития СД и сокращению общей смертности [34].

Непосредственный признак внутриклеточного дефицита магния – снижение его концентрации в сыворотке крови до уровня ниже 0,8 ммоль/л при норме от 0,65 до 1,1 ммоль/л. В эритроцитах в норме содержится 1,65–2,55 ммоль/л.

Причины развития дефицита магния. Дефицит магния – самый распространенный вид минеральной недостаточности у населения во многих странах, в частности в США. По данным R.Whang и соавт., в этой стране гипомagneмизм встречается в 47,1% случаев, однако клинические признаки магниевых дефицита отмечались более чем у 72% взрослых американцев [35]. По результатам исследования уровня магния у 16 тыс. жителей Германии в 2001 г., субоптимальный уровень (ниже 0,76 ммоль/л) обнаружен у 33,7% обследованных [36]. В России распространенность дефицита магния в популяции составляет от 16 до 42% [37].

Основные причины развития дефицита магния:

- недостаточное поступление (диетические ограничения в виде малого потребления фруктов, овощей и зелени), термическая обработка продуктов, избыток углеводов, жиров, фосфатов и кальция в рационе, чрезмерное

употребление кофе, сладких газированных напитков, регионы с «мягкой» водой);

- повышенная потребность (стресс, физическое перенапряжение, гиподинамия, эмоциональные нагрузки, периоды роста и после вирусных и бактериальных заболеваний);
- нарушение абсорбции магния в кишечнике, связанное с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, дисбактериоз кишечника, синдром мальабсорбции и др.);
- повышенное выведение почками при заболеваниях мочевой системы;
- нарушения регуляции обмена магния;
- эндокринная патология (СД, гипертиреозидизм, гиперпаратиреозидизм, гиперальдостеронизм);
- терапия лекарственными препаратами (глюкокортикоиды, цитостатики, аминогликозиды, фторхинолоны, сердечные гликозиды, мочегонные препараты, противоглистные препараты, фолиевая кислота, цианкобаламин);
- парентеральное питание.

Признаки гипомagneмии:

- повышенная утомляемость, раздражительность, состояние хронической усталости, депрессивные состояния, апатия, снижение памяти, головокружение, снижение способности сконцентрироваться и удерживать внимание;
- мышечные спазмы, судороги мышц, нарушение засыпания либо тревожный сон, зябкость (при отсутствии явных признаков других заболеваний);
- потеря аппетита, тошнота, рвота, склонность к поносам, запоры, потеря массы тела;
- иммунодефицитные состояния;
- кардиалгии, аритмии, колебания АД.

Дефицит магния часто сопровождается физическими и психическими стрессовыми состояниями. Повышение в крови содержания катехоламинов и стероидов при остром стрессе вызывает истощение внеклеточного и внутриклеточного пула магния, а также увеличивает его выделение с мочой.

Дефицит магния не имеет патогномичных клинических признаков, однако в ряде случаев можно заподозрить дефицит магния на основании клинической картины.

Начальные признаки дефицита магния в организме:

- сердцебиение, перебои, тахикардия, гипо- или гипертензия;
- нарушения ритма сердца, синдром вегетативной дисфункции;
- бессонница, кошмарные сновидения, тяжелое пробуждение, плаксивость или приступы тоски;
- состояние беспокойства, тревоги, возбуждение, нервозность, страх, гиперестезии;
- быстрая утомляемость, частые головные боли, трудности концентрации внимания, головокружение, нарушение равновесия, утренняя усталость даже после нормального по продолжительности сна;
- выпадение волос, ломкость ногтей, кариес зубов;
- метеочувствительность;
- сниженная температура тела, холодные руки и ноги.

При прогрессировании гипомagneмии у пациентов выявляются:

- боли в животе, нередко сопровождающиеся диареей; функциональные и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта;
- бронхоспазм, ларингоспазм;
- спазмы мышц, мышечные подергивания (вплоть до тетании), тремор, боль при потягивании или напряжении мышц;
- анемия;
- нарушение иммунитета.

На электрокардиограмме дефицит магния проявляется замедлением атриовентрикулярной проводимости, уши-

рением комплекса QRS, удлинением интервала QT, специфическим снижением интервала ST, уплощением зубца T и формированием выраженной волны U.

Для оценки концентрации магния в организме используют различные методики: внутриклеточное определение содержания магния в эритроцитах и мононуклеарах, исследование уровня магния в волосах, определение экскреции магния с мочой (нагрузочная проба), оценку концентрации магния в плазме крови (в норме – 0,8–1,2 ммоль/л). Обычно определяют концентрацию магния в плазме крови, однако, поскольку Mg^{2+} – внутриклеточный ион, его концентрация в сыворотке не дает достоверной информации о наличии магниевого дефицита, например при внутриклеточном дефиците этот показатель может оставаться в пределах нормы [38].

Коррекция дефицита калия и магния

Следует отметить, что даже выраженные гипокалиемия и гипомagneмия в клинической практике часто остаются нераспознаваемыми. Врачу любой специальности следует помнить о клинических проявлениях дефицита калия и магния в организме, чтобы своевременно их устранить либо предупредить их развитие в группах риска, назначив адекватную терапию.

Описанные взаимоотношения магния и калия, а также достаточно высокая частота и выраженность сочетанного дефицита данных макроэлементов у пациентов обосновывают целесообразность применения комбинированных препаратов K^+ и Mg^{2+} в терапии целого ряда состояний, ассоциирующихся с высоким риском развития гипокалиемии. При одновременной коррекции уровня этих электролитов наблюдается аддитивный эффект.

Учитывая значимость ионов калия и магния в развитии патологии в организме, необходимость коррекции дефицита этих катионов очевидна. Методы коррекции дефицита калия и магния включают в себя диетические мероприятия и фармакотерапию. Обычно поступление необходимого количества калия и магния в организм обеспечивается рациональным питанием. При наличии отчетливых клинических или субклинических признаков дефицита калия и магния должна осуществляться заместительная терапия, а в дальнейшем в группах риска – профилактическая терапия. При этом предпочтительно сочетание ионов калия и магния в одном препарате, так как дефицит калия часто сопровождается дефицитом магния и требует одновременной коррекции содержания в организме обоих ионов, тем более что при одновременной коррекции уровней этих ионов наблюдается аддитивный эффект. Установлено, что сочетанный дефицит калия и магния способствует формированию рефрактерного калиевого дефицита – состояния, при котором мероприятия, направленные на восполнение потерь калия, являются неэффективными на фоне не выявленного и, соответственно, не устраненного дефицита магния [39]. Роль магния в поддержании внутриклеточных концентраций калия особенно важна в кардиомиоцитах, поскольку магний обеспечивает снижение их чувствительности к аритмогенному воздействию сердечных гликозидов [40]. Результаты рандомизированного многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого исследования MAGICA позволили рассматривать препараты магния и калия как общепринятый европейский стандарт при лечении пациентов с аритмиями на фоне приема сердечных гликозидов, диуретиков, антиаритмиков. Антиаритмический эффект препаратов магния проявляется спустя 3 нед от начала лечения и позволяет снизить количество желудочковых экстрасистол на 12% и общее число экстрасистол – на 60–70% [41].

В национальных рекомендациях по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти [42] в от-

дельном разделе рассматриваются электролитные нарушения как возможная причина внезапной смерти у больных со структурно нормальным сердцем и предлагается применять соли калия и магния для лечения и профилактики желудочковых аритмий при приеме тиазидных диуретиков, интоксикации сердечными гликозидами, острых и хронических алкогольных и наркотических интоксикациях, анорексии. Причем у пациентов с верифицированными угрожающими жизни желудочковыми аритмиями рекомендовано поддерживать уровень калия сыворотки крови в интервале 4,5–5,5 ммоль/л.

Высокая клиническая эффективность отмечена при сочетании калия и магния с аспарагиновой кислотой. Установлено, что она, включаясь в цикл Кребса, активно участвует в синтезе АТФ, способствует поступлению ионов K^+ и Mg^{2+} внутрь клетки, восстанавливает адекватную работу ионных насосов в условиях гипоксии, нормализует процессы возбуждения и торможения в нервных клетках, стимулирует иммунную систему. Кроме того, аспарагиновая кислота способствует превращению углеводов в глюкозу, снабжает миоциты энергетическим субстратом для окислительного фосфорилирования [43], соли аспарагиновой кислоты обладают адаптогенным эффектом, повышая выносливость и сопротивляемость организма к различным стрессовым воздействиям.

С 1960 г. началось активное применение аспарагината калия и магния в клинической практике. Калия и магния аспарагинат в виде раствора для внутривенного введения и в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в 2015 г. Правительством РФ был включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Одним из наиболее известных препаратов аспарагината калия и магния является Панангин («Гедеон Рихтер», Вен-

грия), содержащий калий и магний в легкодоступной для усвоения форме. Панангин является препаратом выбора в комплексном лечении и профилактике гипокалиемии и гипомagneмией. Кардиопротективное действие, положительное влияние на функцию печени, снижение АД и риска развития аритмий существенно расширяют спектр клинического применения Панангина [44]. Препарат показан в качестве вспомогательной терапии у пациентов с хроническими заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, состояние после перенесенного инфаркта миокарда, нарушения сердечного ритма, прежде всего желудочковая аритмия, терапия сердечными гликозидами).

Препарат Панангин («Гедеон Рихтер», Венгрия) выпускается в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, с содержанием 158 мг калия аспарагината (36,2 мг калия) и 140 мг магния аспарагината (11,8 мг магния), а также в виде раствора для инъекций в ампулах по 10 мл с содержанием 452 мг калия аспарагината (103,3 мг иона калия) и 0,40 мг магния аспарагината (33,7 мг магния). Недавно появился препарат Панангин Форте, содержащий 316 мг калия аспарагината (72,4 мг калия) и 280 мг магния аспарагината (23,6 мг магния).

Обычная суточная дозировка для взрослых составляет 1–2 таблетки 3 раза в сутки. Для профилактики развития гипокалиемии и гипомagneмией рекомендуется назначать Панангин по 1 таблетке 3 раза в день после еды. Дозу можно повысить до 3 таблеток 3 раза в сутки. Длительность курса лечения определяется индивидуально и обычно составляет 3–4 нед, что обусловлено постепенным насыщением тканевых депо.

Опыт клинического применения препарата Панангин является убедительным доказательством эффективности практического воплощения действующих международных

рекомендаций по коррекции и профилактике калиево-магниевого дефицита. По многим характеристикам калий и магний дополняют друг друга, являясь своеобразным «метаболическим тандемом» [45].

По данным ряда рандомизированных контролируемых исследований [46–50] добавление Панангина к стандартной терапии ИБС и хронической сердечной недостаточности сопровождается рядом положительных кардиопротективных эффектов:

- сокращением числа приступов стенокардии на 20% ($p < 0,05$);
- снижением частоты развития экстрасистолии на 39% ($p < 0,01$);
- повышением эффективности терапии нестабильной стенокардии на 41% ($p < 0,01$);
- увеличением фракции выброса левого желудочка на 12,3% ($p < 0,01$);
- повышением эффективности терапии хронической сердечной недостаточности на 26,6% ($p < 0,05$).

Клиническая эффективность препарата Панангин обусловлена следующими фармакологическими свойствами: улучшением функции эндотелия сосудов и антиатеросклеротическим действием, антигипертензивным эффектом и уменьшением вязкости крови и тромбообразования [51]. Был продемонстрирован потенциал препарата как адаптогена в период летней жары у пациентов с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском [52]. В рандомизированном исследовании с участием 60 больных АГ применение Панангина по 1 таблетке 3 раза в день в течение летних месяцев способствовало достоверному повышению уровня магния и калия в плазме крови, ассоциировалось со снижением частоты сердечных сокращений, улучшением качества жизни, более низким уровнем депрессии, обусловленным, по-видимому, антидепрессантным действием магния.

Иногда опасаются назначать препараты калия и магния из-за возможного развития гиперкалиемии и гипермагниемии, но следует помнить, что риск развития этих состояний повышается главным образом при хронической болезни почек, в случае выраженного (менее 25 мл/мин) снижения скорости клубочковой фильтрации. Необходимо также учитывать, что по данным Роттердамского исследования у пациентов старше 55 лет гипокалиемия встречается в 10 раз чаще, чем гиперкалиемия [53]. F. Сарруccio и соавт. [54] по итогам проведенного метаанализа 20 рандомизированных клинических исследований по оценке влияния пероральных препаратов калия на сывороточную концентрацию калия сделали вывод, что потребление препаратов калия в дозировках до 5460 мг/сут в течение 6 мес вызывает небольшое, но значимое увеличение концентрации циркулирующего калия на 0,14 ммоль/л, но не провоцирует гиперкалиемию или ухудшение почечной функции, т.е. их применение безопасно для пациентов, получающих блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Отметим, что ингибирование РААС в настоящее время является ключевой стратегией в лечении гипертензии, ССЗ и почечных заболеваний. По данным M. Weig и соавт. (метаанализ 39 исследований), частота гиперкалиемии при назначении блокаторов РААС больным с высоким риском ее развития, включая пациентов с хронической болезнью почек и хронической сердечной недостаточностью, составила 5–10%, но при отсутствии факторов риска развития гиперкалиемии частота ее не превышала 2%, при этом повышение уровня калия в сыворотке крови было невелико (около 0,1–0,3 ммоль/л) [55].

Панангин можно назвать препаратом первого выбора для купирования выявленного дефицита калия (снижение концентрации в сыворотке $K^+ < 3,5$ ммоль/л) и/или магния (концентрация в сыворотке $Mg < 0,70$ ммоль/л) у пациентов с генетическими нарушениями, характеризующимися

потерей калия и натрия с мочой и избыточной выработкой ренина и альдостерона (синдром Барттера, синдром Гительмана), а также при синдроме Кушинга, первичном гиперальдостеронизме, гипертиреозе, диабетическом кетоацидозе, длительной терапии петлевыми и тиазидовыми диуретиками, алкоголизме.

Выводы

Неотъемлемой составляющей современной клинической практики должен быть контроль электролитного, в первую очередь калиево-магниевого баланса. У пациентов с высоким риском развития гипокалиемии и гипомagnesемии следует осуществлять как коррекцию (в случае выявления), так и профилактику дефицита калия и магния.

Поддержание калиево-магниевого баланса обеспечивает дополнительный терапевтический эффект у пациентов с АГ, СД, застойной сердечной недостаточностью, ИБС (в том числе при остром инфаркте миокарда), а также у больных с высоким риском развития мозгового инсульта и тяжелой желудочковой аритмии.

Оптимальным подходом в фармакологической коррекции и профилактике гипокалиемии и гипомagnesемии является применение, в частности, аспарагината калия и магния (Панангин и Панангин Форте), многолетний опыт клинического использования которого подтвердил его высокую терапевтическую эффективность и безопасность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Capewell S, Ford ES, Croft JB et al. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bull World Health Organ* 2010; 88 (2): 120–30.
2. Weglicki WB, Mak IT, Chmielinska JJ et al. The role of magnesium deficiency in cardiovascular and intestinal inflammation. *Magnes Res* 2010.
3. Fox CH, Mahoney MC, Ramsoomair D, Carter CA. Magnesium deficiency in African-Americans: does it contribute to increased cardiovascular risk factors? *J Natl Med Assoc* 2003; 95 (4): 257–62.
4. Lückner PW, Witzmann HK. Influence of magnesium and potassium deficiency on renal elimination and cardiovascular function demonstrated by impedance cardiography. *Magnesium* 1984; 3 (4–6): 265–73.
5. Altura BM, Shah NC, Jiang XC et al. Short-term magnesium deficiency results in decreased levels of serum sphingomyelin, lipid peroxidation, and apoptosis in cardiovascular tissues. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297 (1): H86–92.
6. Shivakumar K. Pro-fibrogenic effects of magnesium deficiency in the cardiovascular system. *Magn Res* 2002; 15 (3–4): 307–15.
7. Abbrecht PH. Cardiovascular effects of chronic potassium deficiency in the dog. *Am J Physiol* 1972; 223 (3): 555–60.
8. Агаджанян Н.А., Тель Л.З., Циркин В.И., Чеснокова С.А. Физиология человека. СПб., 1998. [Agadzhanian N.A., Tel' L.Z., Tsirkin V.I., Chesnokova S.A. *Fiziologiya cheloveka*. Saint Petersburg, 1998 (in Russian).]
9. Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T et al. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. *Pediatr Int* 2006; 48 (2): 112–7.
10. He F, MacGregor G. Potassium intake and blood pressure. *Am J Hypertens* 1999; 12: 849–51.
11. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О. и др. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний в практике врача первичного звена здравоохранения: место препаратов калия и магния (Панангин). *PMЖ*. 2012; 3: 102–7. [Shilov A.M., Mel'nik M.V., Osia A.O. et al. *Lechenie serdechno-sosudistykh zabolevaniy v praktike vracha pervichnogo zvena zdavookhraneniya: mesto preparatov kaliia i magniia* (Panangin). *RMZh*. 2012; 3: 102–7 (in Russian).]
12. Булдакова Н.Г. Дефицит калия и магния при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы его коррекции. *PMЖ*. 2008; 29: 1956–8. [Buldakova N.G. *Defitsit kaliia i magniia pri serdechno-sosudistykh zabolevaniakh i metody ego korrektsii*. *RMZh*. 2008; 29: 1956–8 (in Russian).]
13. Ухолькина Г.Б. Роль магния в заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *PMЖ*. 2011; 7: 476–80. [Ukholkina G.B. *Rol' magniia v zabolevaniakh serdechno-sosudistoi sistemy*. *RMZh*. 2011; 7: 476–80 (in Russian).]

14. Gu D, He J, Xigui W et al. Effect of potassium supplementation on blood pressure in Chinese: a randomized, placebo controlled trial. *J Hypertens* 2001; 19: 1325–31.
15. D'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1210–9.
16. Cohen HW, Madhavan S, Alderman MH. High and low serum potassium associated with cardiovascular events in diuretic-treated patients. *J Hypertens* 2001; 19 (7): 1315–23.
17. Sica DA, Struthers AD, Cushman WC. Importance of potassium in cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4 (3): 198–206.
18. Yang Q, Liu T, Kuklina EV et al. Sodium and potassium intake and mortality among US adults: prospective data from the third national health and nutrition examination survey. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1183–91.
19. Cappuccio F, McGregor G. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens* 1991; 9: 456–73.
20. Canadian Hypertension Education Program Guidelines for pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, prevention and Treatment of Hypertension. *Canadian J Cardiol* 2016; 32: 569–88.
21. Houston MC. The importance of potassium in managing hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 309–17.
22. Громова О.А., Торшин И.Ю., Юдина Н.В. и др. Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов. *Кардиология*. 2014; 7: 66–72. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Iudina N.V. et al. Defitsit magniia i narusheniia regulatsii tonusa sudov. *Kardiologiya*. 2014; 7: 66–72 (in Russian).]
23. Kircelli F, Peter ME, Ok ES et al. Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (2): 514–21.
24. Jee SH, Miller ER, Guallar E et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002; 15: 691–6.
25. Povoroznyuk VV, Snezhitskiy VA, Yankouskaya LV et al. Extracellular effects of vitamin D: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J Grodno State Med University* 2015; 2 (50): 6–15.
26. Gröber U, Schmidt K, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* 2015; 7 (9): 8199–226.
27. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257–65.
28. Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. *Magnes Res* 2010; 23: 60–72.
29. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH et al. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 160–73.
30. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М., 2004. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Iudina N.V. i dr. Defitsit magniia i narusheniia regulatsii tonusa sudov. *Kardiologiya*. 2014; 7: 66–72 (in Russian).]
31. Quantitative Factors Regarding Magnesium Status in the Modern-Day World. *Magnesium* 1982; 1: 3–15.
32. Громова О.А., Никонов А.А. Роль и значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2002; 2: 45–9. [Gromova O.A., Nikonov A.A. Rol' i znachenie magniia v patogeneze zabolevanii nervnoi sistemy. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii* im. S.S.Korsakova. 2002; 2: 45–9 (in Russian).]
33. Ma B, Lawson AB, Liese AD et al. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association. *Am J Epidemiol* 2006; 164 (5): 449–58.
34. Xuexian Fang, Kai Wang, Dan Han et al. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Medicine* 2016; 14.1: 210.
35. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia: Requested vs routine. *JAMA* 1990; 263: 3063–4.
36. Ascherio A, Rimm E, Hernan M. Intake of potassium, magnesium, calcium and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998; 98: 1198–204.
37. Костюченко Л.Н. Нарушения калий-магниевого гомеостаза и его коррекция в ходе нутриционной поддержки больных гастроэнтерологического профиля. *Трудный пациент*. 2010; 10: 14–8. [Kostiuchenko L.N. Narusheniia kalii-magnievogo gomeostaza i ego korrektsiia v khode nutritionnoi podderzhki bol'nykh gastroenterologicheskogo profilia. *Trudnyi patsient*. 2010; 10: 14–8 (in Russian).]
38. Gröber U. Magnesium. In *Micronutrients: Metabolic Tuning-Prevention-Therapy*, 1st ed. Stuttgart, Germany: MedPharm Scientific Publishers, 2009; p. 159–66.
39. Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res* 2010; 23: 194–8.
40. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2000; 160 (16): 2429–36.
41. Низовцева О.А. Комплексная терапия сердечно-сосудистых заболеваний и дефицит магния. *Трудный пациент*. 2014; 7: 37–41. [Nizovtseva O.A. Kompleksnaia terapiia serdechno-sosudistyykh zabolevanii i defitsit magniia. *Trudnyi patsient*. 2014; 7: 37–41 (in Russian).]
42. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Под ред. Е.В.Шлякто, Ю.Н.Беленковой. 2-е изд. М., 2018. [Natsional'nye rekomendatsii po opredeleniiu riska i profilaktike vnezapnoi serdechnoi smerti. Pod red. E.V.Shliakhto, Yu.N.Belenkovoi. 2-e izd. Moscow, 2018 (in Russian).]
43. Zola-Sleczeck E, Mochalski W. Potassium magnesium aspartate (K-Mg-aspartate) in the treatment of digitalis glycoside poisoning. *Folia Med Cracov* 1979; 21 (2): 323–31.
44. Whang R, Whang D, Ryan M. *Arch Intern Med* 1992; 152: 40–5.
45. Биологическая химия с упражнениями и задачами. Под ред. С.Е.Северина. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Biologicheskaya khimiia s upravneniia i zadachami. Pod red. S.E.Severina. 3-e izd. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]
46. Xu Fengmei, Jia Jizhen, Yang Suhong. Effect of Panangin on left ventricular function in patients with coronary heart disease. *J Kaifeng Med College* 2000; 19 (3).
47. Zhi YF et al. Clinical investigation of the protective effects of potassium magnesium aspartate against arrhythmia and its possible anti-oxidative mechanism. *Chin Crit Care Med* 2007; 19 (11): 662–6.
48. Zhang Xing-Ping. Clinical observation of potassium magnesium aspartate in the treatment of angina pectoris of coronary heart disease. *Chongqing Med J* 2003; 32.
49. Wang Huiqing, Wei Qida. Panangin's Effect on Unstable Angina Pectoris. *J Tianjin Med University* 1999; 5 (3).
50. Tian Guoping, Yan Xibin. Therapeutic effect of potassium magnesium aspartate on heart failure. *J Hengyang Med College* 2000; 28 (4).
51. Лашенко Е.А. Роль калия и магния в профилактике инсульта. *ПМЖ*. 2012; 19: 60–5. [Liashenko E.A. Rol' kalii i magniia v profilaktike insul'ta. *PMZh*. 2012; 19: 60–5 (in Russian).]
52. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Галанинский П.В. и др. Применение препарата Панангин в амбулаторной практике у больных артериальной гипертензией в период летней жары. *Врач*. 2012; 5: 64–9. [Ageev F.T., Smirnova M.D., Galaninskii P.V. i dr. Primenenie preparata Panangin v ambulatornoi praktike u bol'nykh arterial'noi gipertoniei v period letnei zhary. *Vrach*. 2012; 5: 64–9 (in Russian).]
53. Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132 (4): 270–8.
54. Cappuccio FP, Buchanan LA, Ji C et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of potassium supplements on serum potassium and creatinine. *BMJ Open* 2016; 6: e011716. DOI: 10.1136
55. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (3): 531–48.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Galina A. Baryshnikova – D. Sci. (Med.), Prof. at Department of Family Medicine with Course of Clinical Laboratory Medicine, Psychiatry, and Behavioral Therapy, Central State Medical Academy of the President. E-mail: bargalan@mail.ru

Svetlana A. Chorbinskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Family Medicine with Course of Clinical Laboratory Medicine, Psychiatry, and Behavioral Therapy, Central State Medical Academy of the President

Irina I. Stepanova – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at Department of Family Medicine with Course of Clinical Laboratory Medicine, Psychiatry, and Behavioral Therapy, Central State Medical Academy of the President

Olga E. Blokhina – Teaching Assistant at Department of Family Medicine with Course of Clinical Laboratory Medicine, Psychiatry, and Behavioral Therapy, Central State Medical Academy of the President

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019

Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Актуальный подход к модификации образа жизни и лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Е.А.Волкова[✉], О.Ф.Малыгина

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

[✉]doctorelena555@gmail.com

Аннотация

Обоснование. Очень актуальной представляется проблема выбора оптимальных схем сахароснижающей терапии в связи с ростом числа пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и повышенной смертностью таких больных от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Современные рекомендации, представленные в консенсусном отчете Американской диабетической ассоциации (ADA) совместно с Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (EASD) от 2018 г., отражают комплексные подходы к лечению взрослых пациентов с СД 2-го типа не только с целью улучшения гликемического контроля, но и с целью снижения ССЗ и смертности от них.

Материалы и методы. Для написания данного обзора были проанализированы как консенсусный отчет ADA/EASD от 2018 г., так и рекомендации отечественных алгоритмов по лечению СД, а также ряда зарубежных источников, включая документы, подготовленные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) за 2008 г. и Американской ассоциацией клинических эндокринологов (AACE) за последний год.

Результаты. Для снижения риска ССЗ и смертности при СД 2-го типа необходим комплексный контроль факторов риска их развития, включая изменение образа жизни пациента и применение безопасных и эффективных лекарственных средств, которые будут способствовать достижению целей нормализации липидного обмена, артериального давления, тромбоцитарного звена. Модификации образа жизни уделяется пристальное внимание. Под ней подразумевается поддержка и повышение уровня грамотности пациентов, разработка и реализация индивидуально подобранной программы нутритивной терапии, увеличение физической активности пациентов. При СД 2-го типа большое значение придается также самоконтролю уровня гликемии крови, поскольку он позволяет обученному пациенту лучше контролировать течение своего заболевания. Благоприятный для пациентов прогноз возможен только при комплексном и индивидуальном подходе.

Заключение. Несмотря на новые эффективные и безопасные препараты, более 1/2 пациентов не достигают целевых уровней гликемии. Имеет значение терапевтическая инертность, которая носит многофакторный характер. Необходимы усилия для ее преодоления, как со стороны всей системы здравоохранения, так и со стороны врачей и пациентов. Актуальной является современная комбинированная сахароснижающая терапия, позволяющая воздействовать на разные патогенетические механизмы, нивелировать вариабельность гликемии с повышением приверженности лекарственной терапии. На всех этапах лечения СД 2-го типа необходимо помнить о многофакторном и индивидуальном подходе для достижения долгосрочных успехов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, образ жизни, обучение пациентов, структурированные учебные программы, немедикаментозные методы лечения, самоконтроль, глюкометры, сахароснижающие препараты, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая почечная недостаточность, ожирение.

Для цитирования: Волкова Е.А., Малыгина О.Ф. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Актуальный подход к модификации образа жизни и лечению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 74–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190273

Review

Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. An updated approach to lifestyle modification and treatment of patients with diabetes mellitus type 2

Elena A. Volkova[✉], Olga F. Malygina

I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 41, Kirochnaia st., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

[✉]doctorelena555@gmail.com

Abstract

Background. The issue of optimal antihyperglycemic therapy choice presents essential, taking into consideration the increase of number of patients with diabetes mellitus (DM) type 2 and excessive mortality of these patients from cardiovascular diseases (CVD). The updated recommendations presented in consensus report of American Diabetes Association (ADA) in cooperation with European Association for the Study of Diabetes (EASD) in 2018 reflect complex approach to treatment of adult patients with DM type 2 that aims not only to improve glycemic control, but also to decrease CVD incidence and mortality.

Materials and methods. In order to write this review we analyzed ADA/EASD consensus report of 2018 as well as Russian algorithms and recommendations on DM treatment and several foreign sources including 2008 documents from US Food and Drug Administration (FDA) and the documents from American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) published over the past year.

Results. A complex control of risk factors that includes patient's lifestyle change and use of safe and effective medications that will contribute to lipid metabolism, arterial blood pressure and thrombocyte function normalization is required in order to reduce CVD risk and mortality in patients with DM type 2. Lifestyle modification is placed special focus on. It comprises patients' encouragement and competence increase as well as development and implementation of an individualized program of nutrition intervention and patients' physical activity increase. In patients with DM type 2 glycemia self-control is considered to be of great importance because it allows the trained patients to control the disease course much better. A favorable prognosis is possible only when complex individual approach is used.

Conclusion. Despite development of new effective and safe medications, more than 1/2 of the patients do not reach glycemia target levels. Therapeutic inactivity, that is multifactorial, is of great significance. In order to cope with it efforts are required both from the whole health care system and from medical practitioners and patients themselves. Modern combined antihyperglycemic therapy that has effect on various pathogenic mechanisms and allows to level down glycemia variability and increase treatment compliance is quite actual. During all stages of DM type 2 treatment it is essential to bear in mind that multifactor and individualized approach is required in order to achieve long-term results.

Key words: diabetes mellitus type 2, lifestyle, patients' education, structured education programs, non-pharmacological treatment methods, self-control, glucometers, antihyperglycemic agents, cardiovascular disease, chronic kidney disease, obesity.

For citation: Volkova E.A., Malygina O.F. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. An updated approach to lifestyle modification and treatment of patients with diabetes mellitus type 2. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 74–80. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190273

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) является важнейшей медико-социальной проблемой. Это обусловлено широкой распространенностью и быстрыми темпами роста заболевания, развитием осложнений, преждевременной инвалидизацией и смертью пациентов. Следует отметить, что рост числа пациентов с СД в первую очередь определяется пациентами с диабетом 2-го типа, особенно пожилого возраста. При этом число больных с ранними формами заболевания растет не менее выраженными темпами. На современном этапе, несмотря на многообразие лекарственных препаратов, находящихся в арсенале врача, проблема выбора оптимальных схем сахароснижающей терапии по-прежнему остается актуальной и требует пристального внимания. Хорошо известно, что СД является сложным и многогранным заболеванием, знания о котором постоянно расширяются. Глубокое понимание патофизиологических процессов, лежащих в основе развития и прогрессирования СД 2, имеет важное практическое значение и необходимо для его успешного лечения.

СД и сердечно-сосудистые заболевания

Наряду с эффективностью сахароснижающей терапии важным аспектом остается безопасность лечения СД, особенно у пожилых пациентов. Поэтому при выборе противодиабетических препаратов следует учитывать множество разных факторов для каждого конкретного пациента. К ним относятся риск гипогликемических состояний, сопутствующие заболевания, длительность диабета, пол и возраст пациента, уровень приверженности лечению и многие другие.

Существует четкая связь между диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Давно известно, что ССЗ у пациентов с СД встречаются в 2–5 раз чаще, чем у людей без диабета. ССЗ, и именно сердечно-сосудистые исходы, являются главной причиной смертности этих пациентов как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, при СД имеется высокий риск ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), артериальной гипертензии и острого нарушения мозгового кровообращения, причем у пациентов с СД может встречаться безболевой острый ИМ, связанный с наличием автономной кардиальной нейропатии. Гораздо чаще при СД встречаются различные нарушения ритма, включая пароксизмальные формы фибрилляции предсердий, увеличивающих риск смерти в 1,8–2 раза [1].

В последнее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) наряду с заболеваниями периферических артерий является одним из первых проявлений диабетассоциированных ССЗ. В то же время ХСН, которая встречается при СД в несколько раз чаще, служит основной причиной смертности при СД 2. По данным Государственного регистра сахарного диабета РФ по статусу 2015 г., ведущая причина смертности при СД 2 – сердечно-сосудистая патология (46,24% пациентов): хроническая сердечная недостаточность – у 28,7% пациентов, нарушение мозгового кровообращения – у 12,4%, ИМ – у 5,14% [2].

Высокий уровень глюкозы в крови приводит к развитию микро- и макрососудистых осложнений. Связь между развитием сосудистых осложнений и гипергликемией изучена недостаточно. Если зависимость между повышением уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и ростом макрососудистых осложнений хорошо доказана, то исследования по снижению сердечно-сосудистого риска путем интенсивного контроля гликемии демонстрируют противоречивые результаты.

В то же время в работах ряда авторов показано, что чем выше уровень HbA_{1c} у пациентов с СД 2, тем выше риски макрососудистых осложнений: увеличение уровня HbA_{1c} на 1% приводит к росту числа ССЗ на 18% [3, 4]. Безусловно, имеет значение ряд других факторов риска, таких как хро-

ническая болезнь почек (ХБП), курение, высокий уровень холестерина и артериальной гипертензии. Большинство пациентов имеют один или несколько из этих дополнительных факторов риска. Курение ускоряет вероятность возникновения кардиальных заболеваний в среднем на 10 лет. Большое значение имеют избыточная масса тела, нерациональное питание и малоподвижный образ жизни, что на фоне гипергликемии способствует развитию дислипидемии и повышению артериального давления (АД).

Главными задачами лечения СД 2 являются предотвращение осложнений и оптимизация качества жизни пациентов. Для снижения риска ССЗ и смертности при СД 2 необходим комплексный контроль факторов риска и их развития, включая не только изменение образа жизни пациента, но и применение безопасных и эффективных лекарственных средств, которые будут способствовать достижению целей нормализации липидного обмена, АД, тромбоцитарного звена. Только в таком случае можно ожидать благоприятное для пациентов развитие заболевания. Всегда следует помнить, что только многофакторный подход в лечении СД, который одним из первых сформулировал академик В.Г. Баранов, позволяет достичь долгосрочных успехов в терапии этого заболевания.

Консенсусный отчет ADA/EASD по лечению гипергликемии при СД 2 по состоянию на 2018 г.

Вопрос об оценке кардиоваскулярного риска при разработке новых противодиабетических препаратов для лечения СД 2 впервые прозвучал в руководстве для фармацевтической промышленности, выпущенном в декабре 2008 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. В целом была поставлена задача не допустить потенциального повышения риска ССЗ, связанного с применением сахароснижающих препаратов [5].

Следуя этому руководству, Американской диабетологической ассоциацией (ADA) и Европейской ассоциацией изучения сахарного диабета (EASD) была создана группа экспертов, которые изучили литературные данные, публикуемые с 2014 г. В 2018 г. вышел новый консенсусный отчет ADA/EASD по лечению гипергликемии при СД 2 по состоянию на 2018 г. [6]. Было отмечено, что коррекция образа жизни (масса тела, физические нагрузки, сон и др.), обучение пациентов по вопросам самоконтроля СД остаются фундаментальной и первостепенной задачей и лежат в основе всей терапии СД 2. Это 1-я линия терапии для пациентов с момента диагностики СД. Обращается внимание, что значительная роль в этом принадлежит и медицинским работникам, которые должны оказывать помощь пациентам в коррекции их образа жизни на каждом визите. В консенсусных рекомендациях подчеркивается, что приоритетным направлением как для медицинских работников, так и для систем здравоохранения должно стать предоставление медицинской помощи, ставящей самого пациента на первое место. Подробно даются рекомендации по нутритивной поддержке, физической активности и самоконтролю при СД 2, а также приводится обзор всех основных противодиабетических препаратов с учетом их безопасности и последовательности их назначения в том или ином случае.

Особенности нутритивной поддержки

Предлагается для каждого пациента создавать индивидуально подобранную программу нутритивной терапии, включающую ограничение калоража и коррекцию качества диеты с учетом вкусов и предпочтений пациентов и заменой одних пищевых продуктов на другие. Диетические ограничения, в том числе для снижения массы тела, рекомендуются использовать с осторожностью и лишь в том случае, если они приводят к улучшению углеводного или ли-

пидного обмена, уровня АД или других важных показателей состояния здоровья. В диете нет единых рекомендаций по соотношению углеводов, белков и жиров, которые должны быть оптимальными для пациентов с СД 2. Диета средиземноморского типа, как правило, приводит к умеренной потере массы тела и улучшению контроля гликемии. Кроме того, отмечено, что, если пациент хочет достигнуть ремиссии диабета, особенно в течение первых 6 лет после постановки диагноза, наиболее эффективной стратегией снижения массы тела является уменьшение калорийности пищи до 825–853 ккал в день на 3–5 мес. В дальнейшем предполагается постепенное повышение калорийности рациона под контролем диетолога и эндокринолога. В этом исследовании показано снижение массы на 9 кг за 1 год с высокой частотой ремиссии СД при отмене метформина (46 и 4% соответственно при сравнении с плацебо). При этом такая низкокалорийная диета у пациентов с СД 2 привела не только к значительному снижению массы тела, но и уменьшению отложения жира в печени с 36 до 2% по данным компьютерной томографии печени [7]. Несмотря на такие успехи в достижении ремиссии СД, эти рекомендации следует проверять в долгосрочных клинических исследованиях, и на настоящее время последствия таких резких ограничений в калорийности на 3–5 мес неизвестны.

Особую осторожность следует соблюдать людям пожилого возраста с сердечной недостаточностью и учитывать, что с возрастом суточная потребность в энергии постепенно снижается. Кроме того, нет необходимости рассчитывать суточную калорийность или рекомендовать строго определенное количество хлебных единиц людям пожилого возраста с нормальной массой тела или небольшим ее избытком.

Особенности физической активности

Регулярная физическая активность при СД 2 помогает улучшить показатели гликемии, снизить и поддерживать массу тела, уменьшить инсулинорезистентность, а также нормализовать липидный спектр и повысить сердечно-сосудистую тренированность.

В консенсусных рекомендациях отмечено, что увеличение объема физической активности показано всем пациентам с СД 2. Рекомендуются аэробная физическая нагрузка, тренировки выносливости и комбинация обоих подходов, что позволяют добиться снижения HbA_{1c} примерно на 0,6% [8, 9].

Наряду с коррекцией диеты рекомендуются различные виды физической активности, например прогулки по 60 мин ежедневно, желательно с помощью подсчета шагов, плавание, работа на садовых участках, бег и др. [10].

Суммарная продолжительность физической активности – не менее 150 мин/нед. Дополнительные факторы, ограничивающие физическую активность: ИБС, болезни органов дыхания, суставов и др. Риск ИБС требует обязательно проведения ЭКГ с последующей консультацией кардиолога. В консенсусе обращается внимание на то, что при проведении физических нагрузок требуется уделять особое внимание пациентам не только с ССЗ, но и с неконтролируемой ретинопатией или нефропатией, а также тяжелой нейропатией. У больных СД 2, получающих инсулин или пероральные сахароснижающие препараты, стимулирующие секрецию инсулина, физическая активность может вызвать гипогликемию. С другой стороны, имеются противопоказания к физической активности, к которым относятся уровень глюкозы выше 13 ммоль/л в сочетании с кетонурией или выше 16 ммоль/л без кетонурии.

Поддержка и повышение уровня грамотности пациентов

Без обучения и самоконтроля достижение целевых уровней гликемии нередко бывает проблематично. Пациенты

должны быть хорошо знакомы со своим заболеванием и возможными осложнениями, уметь принимать решения по изменению терапии и осуществлять повседневный контроль над течением своего заболевания. Подробно об изменении образа жизни и особенностях проведения самоконтроля при СД 2 можно ознакомиться в наших предыдущих статьях [11, 12].

В России пациенты с СД имеют возможность пройти обучение в школах диабета под руководством обученных специалистов по специальным структурированным программам. В 8-м выпуске Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2017 г. [13] можно ознакомиться с организацией таких школ для больных СД и их техническим оснащением, а также с программами по групповому и индивидуальному обучению больных СД. В школах диабета обязательно обсуждаются особенности лечения конкретного пациента и необходимость постоянного самоконтроля уровня глюкозы для достижения поставленных целей лечения.

Пациенты должны знать, как избегать гипогликемии, как снижать или сохранять массу тела, каким образом изменять терапию в случае необходимости, в том числе под контролем лечащего врача, т.е. научиться самостоятельно управлять диабетом. Должно быть доступно и повторное обучение по другим программам при необходимости изменения терапии, развитии осложнений или при любых других проблемах. Самоуправление диабетом или самоконтроль в широком смысле включает не только измерение уровней глюкозы в крови с целью их дальнейшей коррекции, но и учет таких показателей, как уровни АД и липопротеидов низкой плотности в крови для дальнейшей их коррекции. Ключевые компоненты таких программ изложены и в консенсусном отчете ADA/EASD при анализе опыта разных исследователей [14, 15]. Эти программы, реализуемые с момента постановки диагноза, могут способствовать приверженности режиму лекарственной терапии, здоровому питанию, физической активности и более высокой самостоятельной эффективности. Программы способствуют лучшему гликемическому контролю, снижению частоты госпитализаций, улучшают информированность пациентов, а также снижают общую смертность [15–17]. Новые технологии, в том числе непрерывный самоконтроль глюкозы по методу Flash, позволяют получить дополнительную информацию.

Вместе с тем при СД 2 польза подобных мероприятий остается лишь умеренной [18]. Наилучшие результаты в структурированных программах были получены в том случае, если время консультации специалиста с пациентом превышало 10 ч. Что касается программ онлайн-обучения, то объем доказательных данных, которые говорили бы об их эффективности, к сожалению, невелик [19].

Для управления своим заболеванием пациентам должны быть доступны современные средства самоконтроля. Определение HbA_{1c} 1 раз в 3 мес хоть и отражает средний уровень гликемии, но не дает возможность оценить ее вариабельность. Поэтому самоконтроль гликемии (СКГ) остается крайне актуальным в лечении пациентов с СД 2. Особенно тщательно нужно следить за уровнем постпрандиальной гликемии, которая вносит свой вклад в прогрессирование ССЗ [1]. То же касается и вариабельности гликемии при СД 2.

Частота проведения СКГ зависит от проводимого лечения, изменений в терапии и состояния пациента. После выявления заболевания или при ухудшении контроля СД и интенсификации лечения рекомендуется проводить СКГ ежедневно несколько раз в день. При лечении пероральными противодиабетическими препаратами или при подкожном введении агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП-1) и/или при лечении базальным инсулином – 1 раз в сутки в разное время и 1 гликемический про-

филь (не менее 4 раз в сутки) в неделю, при лечении готовыми смесями инсулина – не менее 2 раз в сутки в разное время и 1 гликемический профиль в неделю. Помимо этого дополнительные исследования гликемии проводятся при любых изменениях самочувствия, заболеваниях, физической нагрузке, а также при любых изменениях режима дня и диеты.

В настоящее время у пациентов есть возможность выбрать различные современные средства индивидуального самоконтроля уровня глюкозы в крови.

Одним из удобных глюкометров для пациентов с разным уровнем потребностей в объеме получаемой информации и ее обработки является новый глюкометр КонтурTM Плюс Уан (Contour Plus One). Две интересные для пациентов особенности данного глюкометра – это так называемая «умная подсветка» и наличие Приложения, загружаемого в мобильный телефон, открывающего возможность обработки значительного объема данных и наглядного предоставления ее в удобной для пациента и его врача форме. «Умная подсветка» подразумевает три варианта подсветки глюкометра, работает по принципу светового индикатора и зависит от результатов текущего исследования. Зеленая подсветка соответствует уровню гликемии в пределах установленного целевого диапазона в данный момент, желтая – гипергликемии, красная – указывает на гипогликемию. Таким образом, эта функция предоставляет пациентам мгновенную и комфортную для быстрого анализа цветовую визуальную информацию. Глюкометр Контур Плюс Уан напрямую может подключаться к установленному на мобильный телефон Приложению ContourTM Diabetes (Контур Диабитис). Приложение Контур Диабитис регистрирует и организует показания уровня глюкозы в крови в содержательный и персонализированный профиль уровня глюкозы в крови. Оно позволяет просматривать предыдущие результаты на протяжении разных промежутков времени, добавлять к ним информацию о диете, физической нагрузке, лекарственных препаратах, может напоминать пациентам о наступлении времени очередного исследования, отправлять результаты по мобильной почте в форме отчета, например лечащему врачу. Точность глюкометра соответствует и даже превышает требования к точности стандарта ISO 15197:2013.

Цели гликемического контроля

Критерии компенсации углеводного обмена и целевые уровни гликемии в зависимости от наличия осложнений, сопутствующих заболеваний и проводимой терапии у больных СД 2 представлены в Национальных российских рекомендациях 2017 г. Для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет, с тяжелой сопутствующей патологией или риском тяжелых гипогликемий допустим более высокий уровень HbA_{1c} – до 8,0%.

В консенсусном отчете ADA/EASD 2018 г. для большинства пациентов с СД 2 и достаточной продолжительностью жизни рекомендован выбор целевых значений HbA_{1c} около 53 ммоль/моль (7%) или ниже [20].

Целевой уровень HbA_{1c}, а также уровень гликемии натощак и после еды при лечении СД следует подбирать индивидуально для каждого пациента. В руководящих принципах особо подчеркивается, что все решения о назначении препаратов принимаются в сотрудничестве с пациентом [21].

Рационально представлены, на наш взгляд, клинические рекомендации AACE/ACE от 2018 г., где в качестве оптимального уровня HbA_{1c} рассматривается уровень менее 6,5% или как можно более приближенный к нормальному при условии безопасности. При этом рекомендации гликемического контроля AACE/ACE рассматриваются с двух позиций. HbA_{1c} < 6,5% считается оптимальным для пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний и с низким риском гипогликемий. Наоборот, для пациентов с тяже-

лыми сопутствующими заболеваниями и риском гипогликемий уровень HbA_{1c} может быть выше 6,5% [22].

Терапевтические цели при лечении пациентов

Терапевтические цели предполагают не только достижение оптимальных индивидуальных уровней гликемии, но и нормализацию АД, достижение целевых значений липидного профиля, протромботического статуса и модификацию образа жизни. На выбор терапии влияют уровень HbA_{1c}, продолжительность СД, наличие ожирения. Важное значение имеет и стоимость препарата. Для комплексного лечения СД следует учитывать наличие ССЗ, цереброваскулярных заболеваний, почечного статуса и других сопутствующих заболеваний [16].

В консенсусе обсуждаются и вопросы приверженности пациентов назначенной терапии и обращается внимание, что окончательный вывод о назначении того или иного препарата должен быть решен совместно с пациентом, с учетом его предпочтений [23, 24].

Медикаментозное лечение

На сегодняшний день в арсенале врачей имеется 8 групп различных сахароснижающих препаратов и инсулинотерапия, при этом информационная база по эффективности и безопасности всех препаратов постоянно расширяется. Следует отдавать предпочтение противодиабетическим препаратам, обладающим органопротективным действием, способствующим снижению массы тела, улучшающим долгосрочный прогноз с предупреждением развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

В таблице представлены основные группы сахароснижающих препаратов с особенностями их действия (согласно российским Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 2017 г.) [13].

Новые рекомендации по лечению противодиабетическим препаратом при СД 2 с учетом кардиоваскулярной безопасности и ХБП

В целом современный подход к управлению СД основан на интенсификации лечения, начиная с монотерапии и своевременного включения в лечение других пероральных сахароснижающих препаратов и/или инсулина, когда не достигнуты целевые уровни гликемии. В определенных ситуациях рассматривается раннее назначение комбинированной терапии.

Итак, препаратом первого выбора в лечении больных СД 2, как и ранее, остается метформин наряду с изменением образа жизни и диетотерапией.

При выборе второго препарата следует учитывать не только его эффективность в снижении гликемии, но и побочные явления, возможность развития гипогликемий, влияние на массу тела, а также его стоимость. В случае если целевой уровень HbA_{1c} при лечении метформином в максимально переносимой дозе не достигнут, то необходимо интенсифицировать терапию путем добавления препаратов 2-й линии.

Вторая линия терапии включает практически все группы препаратов, а именно: ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (с), арГПП-1, ингибиторы натрийзависимого глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2, или иSGLT2), препараты сульфонилмочевины (СМ), тиазолидиндионы, базальный инсулин и др. [4, 25]. Согласно клиническим рекомендациям AACE/ACE, в случае если целевые уровни HbA_{1c} через 3 мес лечения метформином не достигнуты, следует продолжать лечение этим препаратом в отсутствие противопоказаний (помнить о коррекции дозы/отмене метформина при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации ниже 45 мл/мин/1,73 м²) с добавлением к лечению иSGLT2 или арГПП-1 с доказанной пользой в отношении ССЗ. Выбор второго препарата бу-

Особенности действия сахароснижающих препаратов: преимущества и недостатки [13] Features of the action of hypoglycemic drugs: advantages and disadvantages [13]			
Группа препаратов	Снижение HbA_{1c} на монотерапии, %	Преимущества	Недостатки
<i>Средства, влияющие на инсулинорезистентность</i>			
Бигуаниды Метформин Метформин пролонгированного действия	1,0–2,0	- низкий риск гипогликемии - не влияет на массу тела - улучшает липидный профиль - доступен в фиксированных комбинациях (с СМ и ДПП-4) - снижает риск инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 и ожирением - снижает риск развития СД 2 у лиц с НТГ - потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в комбинации с СМ) - низкая цена	- желудочно-кишечный дискомфорт - риск развития лактацидоза (редко) - риск развития дефицита витамина В₁₂ при длительном применении
Тиазолидиндионы Пиоглитазон Росиглитазон	0,5–1,4	- снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон) - низкий риск гипогликемии - улучшение липидного спектра крови - потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток - снижают риск развития СД 2 у лиц с НТГ	- прибавка массы тела - периферические отеки - увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин - медленное начало действия - высокая цена
<i>Средства, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги)</i>			
Препараты сульфонилмочевины Гликлазид Гликлазид МВ Глимепирид Гликвидон Глипизид Глипизид ретард Глибенкламид	1,0–2,0	- быстрое достижение сахароснижающего эффекта - опосредованно снижают риск микрососудистых осложнений - нефро- и кардиопротекция (гликлазид МВ) - низкая цена	- риск гипогликемии - быстрое развитие резистентности - прибавка массы тела - нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с метформином
<i>Средства с инкретиновой активностью</i>			
Ингибиторы ДПП-4 Ситаглиптин Вилдаглиптин Саксаглиптин Линаглиптин Алоглиптин Гозоглиптин	0,5–1,0	- низкий риск гипогликемий - не влияют на массу тела - доступны в фиксированных комбинациях с метформином - потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	- потенциальный риск панкреатитов (не подтвержден) - высокая цена
арГПП-1 Эксенатид Эксенатид пролонгированного действия Лираглутид Ликсисенатид Дулаглутид	0,8–1,8	- низкий риск гипогликемии - снижение массы тела - снижение АД - снижение общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с подтвержденными ССЗ (лираглутид) - потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	- желудочно-кишечный дискомфорт - формирование антител (преимущественно на эксенатиде) - потенциальный риск панкреатита (не подтвержден) - инъекционная форма введения - высокая цена
<i>Средства, блокирующие всасывание глюкозы в кишечнике</i>			
Ингибиторы α-глюкозидаз Акарбоза	0,5–0,8	- не влияют на массу тела - низкий риск гипогликемии - снижают риск развития СД 2 у лиц с НТГ	- желудочно-кишечный дискомфорт - низкая эффективность - прием 3 раза в сутки
<i>Средства, ингибирующие реабсорбцию глюкозы в почках</i>			
Ингибиторы НГЛТ-2 Дапаглифлозин Эмпаглифлозин Канаглифлозин	0,8–0,9	- низкий риск гипогликемии - снижение массы тела - эффект не зависит от наличия инсулина в крови - умеренное снижение АД - снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций по поводу ХСН у лиц с подтвержденными ССЗ (эмпаглифлозин)	- риск урогенитальных инфекций - риск гиповолемии - риск кетоацидоза - высокая цена
<i>Инсулины</i>			
Человеческий и аналоги	1,5–3,5	- выраженный сахароснижающий эффект - снижает риск микро- и макрососудистых осложнений	- высокий риск гипогликемии - прибавка массы тела - требует частого контроля гликемии - инъекционная форма - относительно высокая цена
Примечание. НТГ – нарушение толерантности к глюкозе.			

дет зависеть от разных причин, включая предпочтения пациента с учетом его возможностей в приобретении таких препаратов. Препараты iSGLT2 или арГПП-1 можно также применять в качестве монотерапии в случае, если диета и физические упражнения не обеспечивают необходимого гликемического контроля у пациентов, которым не показано применение метформина по причине непереносимо-

сти или при наличии противопоказаний. арГПП-1 применяют в составе комбинированной терапии, включая инсулин, если данные препараты вместе с диетой и физическими упражнениями не обеспечивают необходимого гликемического контроля. При выборе второго сахароснижающего средства после назначения метформина в первую очередь решение должно быть основано на том, имеет ли

пациент атеросклеротическое ССЗ, ХБП и/или сердечную недостаточность. Так, пациенту с преобладанием ССЗ рекомендуется назначить агонист GLP-1 или иНГЛТ-2. При наличии у пациента ХСН или ХБП, как в сочетании с ССЗ, так и при их отсутствии, предпочтительным является назначение иНГЛТ-2 с доказанным сердечно-сосудистым преимуществом.

У пациентов с СД 2 при отсутствии атеросклеротического ССЗ, ХБП и ХСН выбор препарата 2-й линии должен основываться на трех факторах, а именно: следует избегать гипогликемии, минимизировать увеличение массы тела или способствовать ее снижению, а также учитывать стоимость проводимого лечения. Например, приоритетными препаратами для избежания риска гипогликемий являются иНГЛТ-2, агонисты GLP-1, иДПП-4 и тиазолидиндионы. В такой ситуации наиболее рациональной представляется комбинация метформина с иДПП-4 или иНГЛТ-2. При назначении тройной комбинации препаратов у пациентов с СД 2 у врачей имеется большой выбор различных рациональных комбинаций. Так при отсутствии ССЗ и сердечной недостаточности можно назначить комбинацию иДПП-4 с пиоглитазоном и метформином, а, например, при наличии ССЗ – комбинацию эмпаглифлозина, иДПП-4 и метформина. В случае если пациент уже получает двойную терапию метформином в сочетании с производными СМ или инсулином, следует рассмотреть возможность их замены на иSGLT2 или аГПП-1 с доказанной пользой в отношении риска развития ССЗ. Важно отметить, что препараты иДПП-4 более доступны пациентам по стоимости и могут применяться на любой стадии ХБП при любой степени снижения скорости клубочковой фильтрации, но только с учетом коррекции дозы.

Учитывая полиморбидность пациентов с СД 2 и прием большого количества препаратов, включающих целый комплекс сердечно-сосудистых, гиполипидемических и сахароснижающих средств, желательно назначать фиксированные комбинированные препараты для повышения приверженности лечению. В настоящее время появилось достаточное количество комбинированных лечебных средств для лечения пациентов с СД 2. В этом случае происходит одновременное воздействие нескольких препаратов на разные звенья патогенеза заболевания.

Для снижения массы тела у пациентов с СД 2 в сочетании с ожирением предпочтение следует отдавать либо иНГЛТ-2, либо агонистам GLP-1. Но если стоимость является серьезной проблемой, то рекомендуется лечение производными СМ в минимальной дозе или тиазолидиндионами, позволяющее добиться целевого уровня гликемии. В этом случае особое внимание уделяется обучению пациентов снижению рисков гипогликемии и борьбе с повышением массы тела. Не стоит забывать, что СД – хроническое заболевание, которое предполагает длительное лечение. Это означает, что цена препарата, несомненно, имеет значение. В случае если пациент с СД 2 страдает ССЗ или ХБП и получает комбинированную терапию даже с достижением целевого уровня гликемии и стоимость препаратов не представляет проблему, можно обсудить вопрос о замене одного из препаратов на иНГЛТ-2 или агонист GLP-1 с доказанным сердечно-сосудистым преимуществом.

В последние годы все чаще стала применяться ранняя комбинированная терапия для достижения целевого уровня гликемии. Чем раньше это достигается, тем лучше – так называемая «метаболическая память», улучшающая прогноз заболевания. Думается, что необходимо продолжение клинических исследований по этому вопросу для выработки дальнейших рекомендаций.

Если есть необходимость применения инсулина, то лечение обычно начинают с базальных инсулинов (нейтральный протамин Хагедорна, гларгин, детемир, деглудек) или с комбинированных препаратов (готовых смесей инсули-

нов и готовой комбинации аналогов инсулина). Для инсулина деглудек характерен более низкий риск развития тяжелой гипогликемии по сравнению с инсулином гларгин U100 при проведении интенсивного гликемического контроля у пациентов с длительно существующим СД 2 и высоким риском ССЗ [26, 27]. У пациентов с СД 2 инсулинотерапия должна быть не ранней, а своевременной, так как компенсация эндогенным инсулином патогенетически более обоснована, чем инсулином экзогенным. Согласно консенсусу ADA/EASD предпочтительной инъекционной терапией при СД 2 являются аГПП-1, а не инсулин. Но для пациентов с СД 2 с экстремальной или симптоматической гипергликемией рекомендовано лечение инсулином.

Отдельный раздел в консенсусных рекомендациях посвящен **оперативным вмешательствам для коррекции метаболических параметров**. Операция рекомендуется пациентом с СД 2 с ИМТ $\geq 40,0$ или $35,0\text{--}39,9$ кг/м², если адекватные консервативные методы не приводят к снижению массы тела и контролю сопутствующих заболеваний. Оперативные вмешательства для коррекции метаболических параметров представляют собой высокоэффективный метод улучшения гликемического контроля, часто позволяющий добиться ремиссии СД. Эффекты могут быть стойкими и сохраняются на протяжении по крайней мере 5 лет после проведенного оперативного лечения [28, 29]. Обращается внимание, что такие операции должны проводиться в специализированных центрах с последующим тщательным наблюдением за пациентами с целью коррекции образа жизни и контролем за их питанием и поступлением микронутриентов при нарушении всасывания в желудочно-кишечный тракт [30].

Заключение

Лечение СД 2 является сложной и многогранной проблемой. Многие больные страдают ожирением или избыточной массой тела, поэтому основу лечения составляют гипокалорийная диета и дозированная физическая активность с учетом возраста пациента, осложнений диабета и сопутствующих заболеваний. Нередко изменение образа жизни у пациентов со сложившимися стереотипами поведения встречает большие трудности и требует усилий со стороны врача для формирования у больных стойкой мотивации к лечению. В редких случаях монотерапия диетой оказывается достаточной для достижения компенсации СД. Практически сразу назначается метформин, но при побочных эффектах часть пациентов отказывается от медикаментозной терапии. В других ситуациях используются сахароснижающие препараты разных групп, в том числе и инсулинотерапия при необходимости. Актуальной является комбинированная сахароснижающая терапия, позволяющая воздействовать на разные патогенетические механизмы, нивелировать вариативность гликемии с повышением приверженности лекарственной терапии. Несмотря на новые эффективные и безопасные препараты, более половины пациентов не достигают целевых уровней гликемии. Среди причин этого явления – недостаточная обученность пациентов, непонимание необходимости регулярного самоконтроля уровня гликемии. Имеет значение и терапевтическая инертность, которая носит многофакторный характер. Необходимы усилия для ее преодоления как со стороны всей системы здравоохранения, так и со стороны врачей и пациентов.

На всех этапах лечения СД 2 необходимо помнить о многофакторном и индивидуальном подходе для достижения долгосрочных успехов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. ПМЖ. 2014; 13: 954. https://www.rmj.ru/articles/mnenie_eksperta/sakharnyy-diabet-i-serdechno-sosudistyie-zabolevaniya/#ixzz5hnbLW58n [Ametov A.S., Kurochkin I.O., Zubkov A.A. Sakharный diabet i serdechno-sosudistyie zabolevaniia. RMZh. 2014; 13: 954. https://www.rmj.ru/articles/mnenie_eksperta/sakharnyy-diabet-i-serdechno-sosudistyie-zabolevaniya/#ixzz5hnbLW58n (in Russian).]
- Виколова О.К. Государственный регистр сахарного диабета РФ: статус 2015 и данные исследований с активным скринингом модуля «Диабет-центр», 3 марта 2016. gos.registr@endocrincentr.ru [Vikolova O.K. Gosudarstvennyi registr sakharnogo diabeta RF: status 2015 i dannye issledovani s aktivnym skrininom modul'ia "Diabet-tsentr", 3 marta 2016. gos.registr@endocrincentr.ru (in Russian).]
- Emerging Risk Factors Collaboration; Di Angelantonio E, Gao P et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. JAMA 2014; 311 (12): 1225–33. DOI: 10.1001/jama.2014.1873
- Шестакова Е.А. Выбор второй линии терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: активация метаболической памяти. Сахарный диабет. 2017; 20 (5): 356–62. DOI: 10.14341/DM8793 [Shestakova E.A. Vybór vtoroi linii terapii u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa: aktivatsiia metabolicheskoi pamiatii. Sakharный diabet. 2017; 20 (5): 356–62. DOI: 10.14341/DM8793 (in Russian).]
- U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes [Internet]. Available from www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf.
- Консенсусный отчет ADA/EASD по лечению гипергликемии при сахарном диабете типа 2 по состоянию на 2018 год. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033> [Konsensusnyi otchet ADA/EASD po lecheniiu giperglikemii pri sakharnom diabete tipa 2 po sostoiianiiu na 2018 god. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033> (in Russian).]
- Lean ME, Leslie WS, Barnes AC et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2018; 391: 541–51.
- Boule NG, Haddad E, Kenny GP et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. JAMA 2001; 286: 1218–27.
- Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2011; 34: 1228–37.
- Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. J Acad Nutr Diet 2015; 115: 1447–63.
- Волкова Е.А., Ворохобина Н.В., Малигина О.Ф. Модификация образа жизни, обучение и самоконтроль – важные компоненты лечения сахарного диабета и улучшения качества жизни пациентов. Consilium Medicum. 2015; 17 (1): 54–62. [Volkova E.A., Vorokhobina N.V., Malygina O.F. Lifestyle modification, training and self-control as important components of diabetes treatment and improvement of patients life quality. Consilium Medicum. 2015; 17 (1): 54–62 (in Russian).]
- Волкова Е.А., Малигина О.Ф. Самоконтроль и изменение образа жизни пациентов как важнейшая часть комплексной терапии сахарного диабета типа 2. Справочник поликлинического врача. 2018; 2: 47–52.
- Volkova E.A., Malygina O.F. Self-control and lifestyle changes of patients as an important part of complex sugar therapy type 2 diabetes. Handbook for Practitioners Doctors. 2018; 2: 47–52 (in Russian).]
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2017; 20 (1S): 1–121. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. et al. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Sakharный diabet. 2017; 20 (1S): 1–121 (in Russian).]
- American Diabetes Association. 4. Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Diabetes Care 2018; 41 (Suppl. 1): S38–S50.
- Powers MA, Bardsley J, Cypress M et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. Diabetes Care 2015; 38: 1372–82.
- Pillay J, Armstrong MJ, Butalia S et al. Behavioral programs for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med 2015; 163: 848–60.
- He X, Li J, Wang B et al. Diabetes selfmanagement education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. Endocrine 2017; 55: 712–31.
- Chatterjee S, Davies MJ, Heller S et al. Diabetes structured selfmanagement education programmes: a narrative review and current innovations. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 130–42.
- Anjana RM, Kesavadev J, Neeta D et al. A multicenter real-life study on the effect of flash glucose monitoring on glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther 2017; 19: 533–40.
- Riddle MC, Gerstein HC, Holman RR et al. A1C targets should be personalized to maximize benefits while limiting risks. Diabetes Care 2018; 41: 1121–4.
- American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Diabetes Care 2018; 41 (Suppl. 1): S55–S64.
- 2018 AACE/ACE T2D Management, Endocr Pract 2018; 24 (1): S91–S120.
- Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. Patient Prefer Adherence 2016; 10: 1299–307.
- McGovern A, Tippu Z, Hinton W et al. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2018; 20: 1040–3.
- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl. 1): 64–74. DOI: 10.2337/dc17-S011
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al.; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377: 723–32.
- Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). Diabetes Obes Metab 2015; 17: 734–41.
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP et al.; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. N Engl J Med 2017; 376: 641–51.
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. Lancet 2015; 386: 964–73.
- Mechanick JL, Kushner RF, Sugerman HJ et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and non-surgical support of the bariatric surgery patient. Obesity (SilverSpring) 2009; 17 (Suppl. 1): S1–S70.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Волкова Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии им. В.Г.Баранова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: doctorelena555@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9961-7777>

Малигина Ольга Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии им. В.Г.Баранова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: malyolga@rambler.ru

Elena A. Volkova – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University. E-mail: doctorelena555@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9961-7777>

Olga F. Malygina – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University. E-mail: malyolga@rambler.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019

Сравнение эффективности инъекционных форм антиаритмических препаратов пропафенона и амиодарона при проведении фармакологической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий

А.В.Тарасов^{✉1}, С.А.Косых², Е.В.Бушуева³, К.В.Давтян¹, О.Н.Миллер⁴

¹ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

²ГБУЗ «Московская областная станция скорой медицинской помощи». 143405, Россия, Московская обл., Красногорск, Знаменская ул., д. 3;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №67 им. Л.А.Ворохобова» Департамента здравоохранения г. Москвы. 123423, Россия, Москва, ул. Саяма Адилы, д. 2/44;

⁴ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, Россия, Новосибирск, Красный пр-т, д. 52
✉a730tv@yandex.ru

Аннотация

Обоснование. Согласно действующим рекомендациям 2016–2017 г., основными антиаритмическими препаратами (ААП) для медикаментозного восстановления синусового ритма (СР) являются пропафенон и амиодарон. Актуальным вопросом будет прямое сравнение эффективности и безопасности двух этих препаратов в инъекционных формах для купирования пароксизма фибрилляции предсердий (ФП) на догоспитальном этапе.

Цель. Сравнить эффективность и безопасность применения препаратов пропафенон и амиодарон для острого восстановления СР у пациентов с пароксизмальной формой ФП на догоспитальном этапе.

Материалы и методы. Было проведено исследование ПРОМЕТЕЙ-ИНСК, которое является открытым, рандомизированным, многоцентровым и проспективным. В исследование включены 388 пациентов с пароксизмом ФП длительностью в среднем 195 мин. С целью купирования пароксизма ФП вводился внутривенно струйно амиодарон, 2-й группе (268 пациентов) внутривенно струйно – пропафенон. Группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, показателям электрокардиограммы (ЭКГ), аритмологическому анамнезу, сопутствующей патологии и терапии. Методы исследования были следующие: физикальное обследование, сбор анамнеза, ЭКГ до и ЭКГ после восстановления и оценка основных показателей жизнедеятельности (частота сердечных сокращений, артериальное давление). При обработке результатов использовали пакет статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Результаты. Эффективность ААП оценивалась до восстановления СР в течение 24 ч наблюдения. В 1-й группе (амиодарон) эффективность составила 61,7% (n=74), во 2-й группе (пропафенон) – 77,6% (n=208); $p<0,05$. Среднее время восстановления в 1-й группе 110 мин, во 2-й группе – 22 мин ($p<0,05$). Купирование пароксизма ФП до 60 мин составило в 1-й группе 25,83% (n=31), во 2-й группе – 64,5% (n=173); $p<0,05$. Значимых отличий по проаритмическим и другим побочным эффектам получено не было.

Заключение. Пропафенон в инъекционной форме является высокоэффективным и безопасным ААП при купировании пароксизмальной формы ФП в сравнении с амиодароном на догоспитальном этапе. У пациентов с ФП без структурных изменений сердца амиодарон не является препаратом 1-й линии для неотложной терапии недавно возникшей ФП.

Ключевые слова: ПРОМЕТЕЙ-ИНСК, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, медикаментозная кардиоверсия, антиаритмические препараты, пропафенон, амиодарон.

Для цитирования: Тарасов А.В., Косых С.А., Бушуева Е.В. и др. Сравнение эффективности инъекционных форм антиаритмических препаратов пропафенона и амиодарона при проведении фармакологической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 81–86. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190286

Original Article

Comparison of antiarrhythmic medications propafenone and amiodarone injection forms effectiveness in medicamentous cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation

Aleksei V. Tarasov^{✉1}, Sergei A. Kosykh², Elena V. Bushueva³, Karapet V. Davtyan¹, Olga N. Miller⁴

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 10, 3, Petroverigskii In., Moscow, 101990, Russian Federation;

²Moscow Regional Ambulance Station. 3, Znamenskaia st., Krasnogorsk, Moscow region, 143405, Russian Federation;

³L.A.Vorokhobov City Clinical Hospital №67. 2/44, Saliama Adilia st., Moscow, 123423, Russian Federation;

⁴Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 52, Krasnyi dr., Novosibirsk, 630091, Russian Federation
✉a730tv@yandex.ru

Abstract

Background. According to present 2016–2017 recommendations, propafenone and amiodarone are the main antiarrhythmic medications (AAM) for medicamentous sinus rhythm (SR) restoration. Direct effectiveness and safety comparison of these medications injectable forms for atrial fibrillation (AF) paroxysm treatment on pre-hospital stage is one of the pressing issues.

Aim. To compare effectiveness and safety of propafenone and amiodarone use in urgent SR restoration in patients with paroxysmal AF on pre-hospital stage.

Materials and methods. An open randomized multicenter prospective study PROMETEI-INSK was conducted. The study included 388 patients with AF paroxysm with mean lasting time of 195 minutes. For the purpose of AF paroxysm treatment amiodarone intravenous bolus was used, in group 2 (268 patients) – propafenone intravenous bolus. The compared groups were matched by sex, age, electrocardiogram (ECG) parameters, and anamnesis of arrhythmic events, comorbid pathology, and therapy. The following investigations were performed: physical examination, medical history taking, ECG before and after rhythm restoration, as well as basic vital factors evaluation (such as heartbeat rate, blood pressure). Study results were processed with the use of statistical data analysis software package Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Results. AAM effectiveness was evaluated for 24 hours until SR restoration. In the group 1 (amiodarone use) the effectiveness was 61.7% (n=74), in group 2 (propafenone) – 77.6% (n=208); $p<0.05$. The mean time of rhythm restoration in group 1 was 110 minutes, in group 2 – 22 minutes ($p<0.05$). Relief of AF parox-

ysm happened in less than 60 minutes in 25.83% (n=31) of patients in group 1, and in 64.5% (n=173) in group 2; $p < 0.05$. There were no significant differences observed in proarrhythmic and other adverse effects.

Conclusion. Propafenone in injectable form is an effective and safe AAM in AF paroxysmal form treatment in comparison with amiodarone on pre-hospital stage. In patients with AF who have no changes in cardiac structure amiodarone is not a first line drug for emergency management of recently emerged AF.

Key words: PROMETEI-INSK, atrial fibrillation paroxysmal form, medicamentous cardioversion, antiarrhythmic medications, propafenone, amiodarone.

For citation: Tarasov A.V., Kosykh S.A., Bushueva E.V. et al. Comparison of antiarrhythmic medications propafenone and amiodarone injection forms effectiveness in medicamentous cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 81–86. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190286

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным наджелудочковым нарушением сердечного ритма, которая встречается у 1–2% в общей популяции, более 3% – у лиц старше 20 лет [1]. В большинстве случаев это клинически симптомная с прогрессирующим течением аритмия, требующая медикаментозной терапии и/или выработки других эффективных стратегий лечения [2].

В связи с большим количеством разносторонних причин, приводящих к структурной или электрофизиологической аномалии предсердной ткани, и участием 3 основных механизмов патогенеза аритмии (патологического автоматизма, как пускового, микроионотри и триггерной активности, как в инициации, так и в поддержании нарушения ритма сердца), лечение ФП в клинической практике считается непростой задачей [1]. Основная цель лечения пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей формой ФП – это купирование аритмии или уменьшение симптомов путем снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) с учетом минимизации риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Купирование ФП приводит к восстановлению нормальной предсердно-желудочковой синхронизации, нормализации соотношений между проводимостью и рефрактерностью, улучшению гемодинамики, предотвращению развития дилатации левого предсердия и дисфункции левого желудочка (ЛЖ), устранению угрозы ТЭО, повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни больных [2]. Сегодня доминирует точка зрения о целесообразности «быстрого» восстановления синусового ритма (СР) у пациентов с пароксизмальной формой ФП, и прежде всего на догоспитальном этапе. Чем раньше произошло купирование ФП, тем меньше шансов развития ремоделирования, изменения предсердной рефрактерности и эффекта «оглушенности», тем самым увеличивается вероятность сохранения СР с меньшими рисками развития ТЭО [1, 3, 4].

В связи с увеличением госпитализаций в порядке скорой медицинской помощи (СМП) в стационары с некупированными пароксизмами ФП на дому актуальность проблемы купирования ФП на догоспитальном этапе с каждым годом становится все более значимой. Спецификой работы бригад СМП на месте вызова является высокая эффективность в условиях ограниченного времени обслуживания, т.е. при минимальном времени вызова необходимо оказать квалифицированную помощь с положительным результатом. В связи с этим на сегодняшний день врачу СМП необходимо иметь эффективный и безопасный, с быстрым ответом антиаритмический препарат (ААП) в качестве оптимального и универсального средства на догоспитальном этапе купирования пароксизма ФП.

Согласно действующим рекомендациям по диагностике и лечению ФП European Society of Cardiology (ESC) 2016 г. и Российского кардиологического общества (РКО), Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов (АССХ) 2017 г. основными ААП для острого медикаментозного восстановления СР с классом рекомендации I и уровнем доказательности А являются ААП IC класса – пропafenон и ААП III класса – амиодарон [1, 2]. Поэтому актуальным вопросом на сегодняшний день будет прямое сравнение эффективности и безопасности двух этих пре-

паратов в инъекционных формах для купирования пароксизма ФП на догоспитальном этапе.

Цель работы – сравнить эффективность и безопасность применения препарата IC класса пропafenона и препарата III класса амиодарона для острого восстановления СР у пациентов с пароксизмальной формой ФП на догоспитальном этапе.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели с апреля 2016 по август 2017 г. было проведено исследование ПРОМЕТЕЙ-ИНСК, которое является открытым, рандомизированным, многоцентровым и проспективным, направлено на оценку эффективности и безопасности применения ААП пропafenона (Пропанорм®) в инъекционной форме для купирования пароксизмальной формы ФП в сравнении с инъекционным амиодароном (Кордарон). Для участия в исследовании все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на участие в нем и обработку персональных данных. В исследование последовательно включены 388 пациентов: 228 (58,7%) мужчин и 160 (41,3%) женщин в возрасте 29–78 лет (средний возраст – $66,29 \pm 11,14$ года) с пароксизмом ФП длительностью в среднем 195 мин (3,25 ч), которые соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения.

Введение препаратов проводилось только на догоспитальном этапе, однако оценка эффективности и безопасности исследуемых препаратов происходила как на дому или в салоне автомобиля СМП (в условиях определенного ограничения времени обслуживания вызова бригадами фельдшерского и врачебного профиля), так и в стационарах, участвующих в исследовании. Учитывая критерии включения и исключения, больные с пароксизмальной формой ФП были рандомизированы путем конвертов на 2 группы (набор сравнения происходил 1:2): 1-й группе (120 пациентов) с целью купирования пароксизма ФП вводился внутривенно струйно амиодарон (Кордарон) в дозе 5 мг на 1 кг массы тела, 2-й группе (268 пациентов) внутривенно струйно – пропafenон (Пропанорм®) в дозе 2 мг на 1 кг массы тела. По электрокардиограмме (ЭКГ) должен быть зарегистрирован эпизод ФП (длительностью не более 48 ч без подготовки оральных антикоагулянтов – ОАК или до 7 сут включительно на фоне приема ОАК), коррекция дозы пропafenона или амиодарона проводилась в зависимости от массы тела пациента. После введения ААП оценивались эффективность препарата (восстановление СР), время восстановления и наличие гемодинамических, экстракардиальных или проаритмических побочных эффектов.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше, страдающие пароксизмальной формой ФП.
2. Наличие пароксизма ФП любого генеза, подтвержденного ЭКГ (согласно классификации РКО, ВНОА и АССХ 2017 г. [2]), длительностью минимум 1 ч, но не более 48 ч без подготовки ОАК или до 7 сут включительно на фоне приема ОАК.

Критерии исключения:

1. Острый коронарный синдром или другие нестабильные формы ишемической болезни сердца (ИБС).
2. Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе.
3. Брадикардия менее 45 в 1 мин, синдром слабости синусового узла, нарушения антиовентрикулярной про-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов 1-й группы (амиодарон) в сравнении со 2-й группой (пропафенон)
Table 1. General characteristics of group 1 patients (amiodarone) in comparison with group 2 (propafenone)

Характеристика	1-я группа (n=120)	2-я группа (n=268)	p
Возраст, лет	66,2±12,6	66,3±11,0	0,90
Масса тела, кг	77,2±11,2	78,7±12,7	0,25
Мужчины	74 (61,7%)	154 (57,5%)	0,43
Женщины	46 (38,3%)	114 (42,5%)	0,43
Длительность приступа, мин	210 (120–720)	180 (90–390)	0,071
Длительность пароксизмальной формы ФП, годы	2,2 (1–8)	2,4 (1–6)	0,81
ЧСС на приступе ФП	117±19	121±23	0,35
Коморбидность:			
Гипертоническая болезнь	101 (84,2%)	182 (78,8%)	0,26
ИБС (без ИМ)	40 (33,3%)	69 (29,9%)	0,506
ОНМК/ТИА	4 (3,3%)	2 (0,9%)	0,09
Сахарный диабет	0 (0%)	8 (3,5%)	0,009
ХСН (класс NYHA):			
I	95 (79,1%)	167 (72,3%)	0,15
II	6 (5%)	14 (6,06%)	0,7
Сопутствующая терапия:			
ИАПФ	56 (47%)	91 (39%)	0,19
БРА	33 (28%)	55 (24%)	0,44
Антагонисты кальция	29 (24%)	27 (12%)	0,002
β-Адреноблокаторы	46 (38,3%)	84 (36,4%)	0,71
Статины	12 (10%)	16 (7%)	0,31
АТК:			
0	31 (25,8%)	69 (29,9%)	0,43
1	23 (19,2%)	58 (25,1%)	0,21
2	14 (11,7%)	32 (13,9%)	0,6
3	13 (10,8%)	7 (3,0%)	0,002
4	37 (30,8%)	49 (21,1%)	0,039
5	2 (1,7%)	16 (6,9%)	0,047
Примечание. АТК – антитромботическая терапия: 0 – не принимают, 1 – антиагрегант, 2 – варфарин, 3 – дабигатран, 4 – ривароксабан, 5 – аликсабан; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина. Note. ATT – antithrombotic therapy: 0 – no therapy, 1 – antiplatelet, 2 – warfarin, 3 – dabigatran, 4 – rivaroxaban, 5 – apixaban; ACVD – acute cerebrovascular disease; TIA – transient ischemic attack, ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB – angiotensin II receptor blockers.			

водимости, блокада ножек пучка Гиса, синдром удлиненного интервала QT.

- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с нарушением систолической функции ЛЖ (фракция выброса – ФВ<50%) по данным медицинских документов.
 - Заболевания щитовидной железы (гипертиреоз или гипотиреоз).
 - Тяжелые соматические заболевания и состояния, которые могут повлиять на результаты исследования.
 - Непереносимость пропафенона (Пропанорма) и/или амиодарона (Кордарона) для соответствующих групп.
- Схемы введения амиодарона и пропафенона:**

- Амиодарон:** внутривенно болюсно 300 мг (максимально из расчета 5 мг на 1 кг массы тела) в 20 мл 5% раствора глюкозы в течение 20 мин, далее при неэффек-

Таблица 2. Результаты, полученные в 1-й группе (амиодарон) в сравнении со 2-й группой (пропафенон) по эффективности, динамике ЧСС, АД и интервалов ЭКГ
Table 2. Treatment effectiveness, heart rate, BP and ECG intervals dynamics results acquired in group 1 (amiodarone) in comparison with group 2 (propafenone)

Характеристика	1-я группа (n=120)	2-я группа (n=268)	p
Время купирования ФП, мин	110 (25,5–330)	22 (15–60)	0,0001
САД до, мм рт. ст.	138±15	128±25	0,77
САД после, мм рт. ст.	132±15	116±12	0,17
ДАД до, мм рт. ст.	86±15	75±15	0,63
ДАД после, мм рт. ст.	76±8	68±7	0,14
ЧСС до, уд/мин	117±19	121±23	0,35
ЧСС после, уд/мин	66±17	63±13	0,59
QRS до, с	0,076±0,013	0,072±0,014	0,13
QRS после, с	0,074±0,015	0,08±0,054	0,15
QT до, с	0,332±0,036	0,317±0,042	0,08
QT после, с	0,39±0,089	0,32±0,04	0,062
У восстановившихся CP:			
ЧСС до, уд/мин	117±19	122±24	0,33
ЧСС после, уд/мин	71±7	62±11	0,26
Купирование ФП:			
Есть до 24 ч	74 (61,7%)	208 (77,6%)	0,012
Купирование ФП до 60 мин	31 (41,89% от восстановленных и 25,83% – от всех)	173 (83,17% от восстановленных и 64,5% – от всех)	0,0001
Примечание. САД – систолическое АД. Note. SBP – systolic BP.			

тивности через 90–120 мин – 150 мг внутривенно болюсно (максимально из расчета 2,5 мг на 1 кг массы тела) в 20 мл 5% раствора глюкозы в течение 20 мин.

- Пропафенон:** внутривенно из расчета 2 мг на 1 кг массы тела в течение 10–15 мин без разведения. При отсутствии эффекта через 90–120 мин препарат можно ввести повторно, также внутривенно струйно за 10–15 мин.

Первичная конечная точка – восстановление CP на фоне применения исследуемых препаратов в инъекционных формах у больных с пароксизмальной ФП.

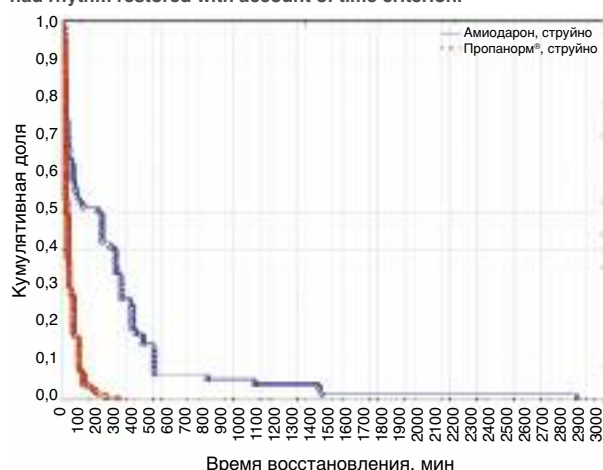
Вторичные точки:

- Время (мин) до восстановления CP после внутривенного введения пропафенона или амиодарона.
- Побочные эффекты при введении ААП – гемодинамических, экстракардиальных или проаритмических.
- Время появления нежелательных явлений при внутривенном введении ААП.

Методы исследования с клиническими показателями эффективности и безопасности:

- Физикальное обследование.
- Собрать анамнез основного и/или сопутствующего заболевания и убедиться, что это пароксизмальная форма фибрилляции предсердий.
- Показатели систолической функций ЛЖ, наличие гипокинеза, диаметр левого предсердия, межжелудочковой перегородки (оценить протокол эхокардиографии, если таковое исследование проводилось).
- ЭКГ в 12 стандартных отведениях до включения в исследование (наличие ФП, частоты желудочковых сокращений, QRS, отсутствие рубцовых изменений).
- ЭКГ после восстановления (оценка ритма – CP, интервалы P-Q, QRS, Q-T).

Рис. 1. График Каплана–Мейера для 1 и 2-й групп пациентов, у которых ритм восстановился с учетом временного критерия.
Fig. 1. Kaplan–Meier graph for group 1 and group 2 patients who had rhythm restored with account of time criterion.



Примечание. Здесь и далее на рис. 2: лог-ранговый критерий, $p < 0,0001$.
Note. Here and elsewhere on figure 2: log-rank test, $p < 0,0001$.

6. Основные показатели жизнедеятельности (ЧСС, артериальное давление – АД).

При обработке результатов исследования использовали пакет статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA), расчет выполнялся на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel. Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов, средним арифметическим значением (М), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (σ), 25- и 75-м перцентилями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. При сравнении использованы методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона, непарный t-критерий Стьюдента, критерий Манна–Уитни. При определении эффективности ААП за период наблюдения пациентов в исследовании рассчитывались кривые выживаемости методом Каплана–Мейера. Сравнение между ААП проводилось по критерию логарифма рангов.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, показателям ЭКГ, аритмологическому анамнезу, сопутствующей патологии и терапии.

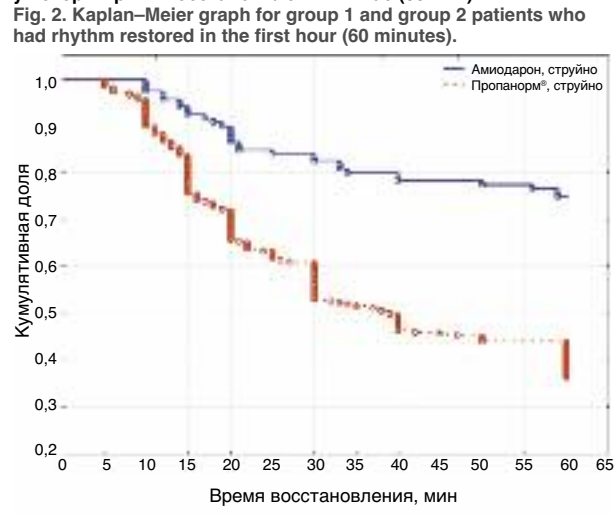
Результаты и обсуждение

Эффективность ААП оценивалась до восстановления СР в течение 24 ч наблюдения. В 1-й группе (амиодарон) эффективность составила 61,7% ($n=74$), во 2-й группе (пропафенон) – 77,6% ($n=208$); $p=0,012$. Среднее время восстановления в 1-й группе 110 мин, во 2-й группе – 22 мин ($p=0,0001$). Купирование пароксизма ФП до 60 мин составило в 1-й группе 25,83% ($n=31$), во 2-й – 64,5% ($n=173$); $p < 0,05$. В табл. 2 представлены результаты сравнения между 1 и 2-й группой по эффективности и динамике ЧСС, АД, интервалов ЭКГ до и после введения ААП.

На рис. 1, 2 представлено графическое сравнение эффективности ААП с учетом временного критерия.

Полученные в исследовании ПРОМЕТЕЙ-ИНСК результаты эффективного восстановления ритма на фоне внутривенного введения пропафенона в 77,6% случаев в течение 24 ч наблюдения и 64,5% в течение 1 ч соответствуют данным ряда клинических исследований. В 2001 г. I.Khan показал, что внутривенное введение пропафенона приводит к восстановлению СР у 60–79% больных в течение 30–90 мин [5]. В исследовании G.Boriani и соавт.

Рис. 2. График Каплана–Мейера для 1 и 2-й групп пациентов, у которых ритм восстановился в 1-й час (60 мин).
Fig. 2. Kaplan–Meier graph for group 1 and group 2 patients who had rhythm restored in the first hour (60 minutes).

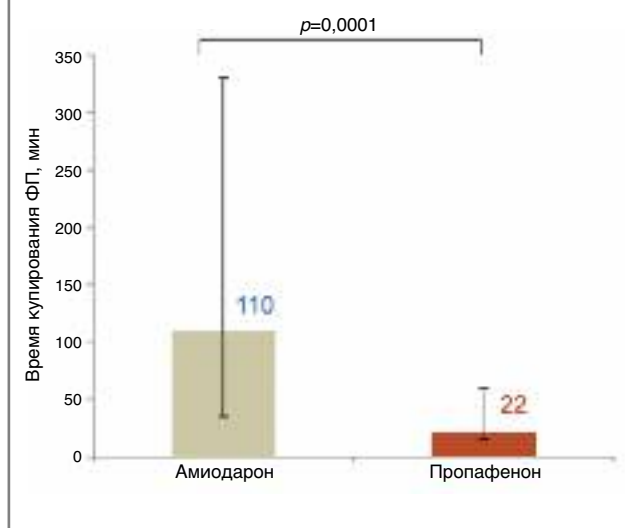


(2002 г.) после внутривенного введения болюса пропафенона эффективность составила от 51 до 78%, и она увеличивалась со временем: восстановление СР через 1 ч от начала терапии произошло у 57%, через 2 ч – у 66%, через 4 ч – у 72% и через 8 ч – у 78% пациентов [6]. В 2003 г. G.Naccarelli и соавт. провели обзор клинических исследований эффективности ААП при купировании пароксизмальной формы ФП (а стоит отметить, что в исследовании ПРОМЕТЕЙ-ИНСК были включены пациенты только с пароксизмальной формой ФП), наиболее эффективными оказались ААП IC класса флекаинид и пропафенон по сравнению с амиодароном, соталолом и хинидином [7].

В исследовании ПРОМЕТЕЙ-ИНСК купирование пароксизма ФП в течение 60 мин составило в группе пропафенона 64,5% ($n=173$), а в группе амиодарона – 25,83% ($n=31$; $p < 0,05$), что являлось достоверным отличием (см. рис. 2). Также достоверное отличие было получено по результатам среднего времени восстановления (в группе амиодарона – 110 мин, в группе пропафенона – 22 мин). На рис. 3 представлено среднее время купирования аритмии при введении амиодарона в сравнении с пропафеноном.

Временные параметры восстановления СР у пациентов с пароксизмальной формой ФП при использовании флекаинида, пропафенона и амиодарона было исследовано A.Corti и соавт. в 2010 г. Авторы представили результаты наблюдения за 378 пациентами, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии в течение 1-х суток от начала приступа тахикардии. У всех пациентов имелись минимальные структурные изменения миокарда и сохраненная ФВ ЛЖ. В течение первых 6 ч СР восстановился у 72% пациентов в группе флекаинида, в 55% случаев – при использовании пропафенона, и только у 30% пациентов, получавших амиодарон [8]. В 2012 г. A.Sestito и соавт. оценили эффективность восстановления СР в течение 8 ч различных ААП при недавно возникшей ФП, которая составила для внутривенно вводимого и перорального пропафенона 75 и 76% соответственно, внутривенно вводимого флекаинида – 75% и для внутривенно вводимого амиодарона – только 57% ($p < 0,01$), однако все ААП по сравнению с группой плацебо (37%) оказались достаточно эффективными [9]. Низкая частота купирования пароксизмальной формы ФП первые 2–3 ч после внутривенного введения амиодарона объясняется особенностями фармакодинамики и фармакокинетики, поэтому в исследованиях, где оценка эффективности амиодарона проводилась 24 ч и более, препарат показывал сопоставимую эффективность с другими ААП [10].

Рис. 3. Сравнение между исследуемыми ААП по среднему времени восстановления СР.
Fig. 3. Comparison of studied AAM according to mean time to SR restoration.



На сегодня проведено более 1592 исследований по использованию пропафенона у пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей ФП. Данный препарат отнесен к препаратам 1-го ряда для проведения фармакологической кардиоверсии при пароксизмальной форме ФП, и это один из немногих ААП, фармакодинамика которых позволяет использовать их как парентерально, так и перорально [10].

Побочные эффекты ААП при условии струйного введения препарата по результатам исследования ПРОМЕТЕЙ-ИНСК были следующие:

1. Нарушение гемодинамики (снижение АД с симптоматическими нарушениями) – в 1-й группе (амиодарон) – 5,8% (n=7), во 2-й группе (пропафенон) – 4,1% (n=11); $p=0,12$.
2. Брадикардия (значимое снижение ЧСС): в 1-й группе (амиодарон) – 10% (n=12), во 2-й группе (пропафенон) – 6,3% (n=17); $p=0,21$.
3. Модификация ФП в трепетание предсердий: в 1-й группе (амиодарон) – 2,5% (n=3), во 2-й группе (пропафенон) – 4,8% (n=13); $p=0,09$.

4. Развитие субъективных жалоб (боли в области сердца, головная боль, головокружение или диспепсические явления) на введение препарата: амиодарон – 3,33% (n=4), пропафенон – 3,7% (n=10); $p=0,75$.

5. Значимых удлинений интервалов P-Q, QRS и Q-T получено не было.

Пропафенон показал себя достаточно безопасным ААП в сравнении с амиодароном, однако сразу необходимо подчеркнуть, что использование ААП I класса, в том числе IC, противопоказано у больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ХСН с ФВ<40%), при нестабильных формах ИБС и перенесенном ИМ [11].

Закключение

Таким образом, пропафенон в инъекционной форме является высокоэффективным и безопасным ААП при купировании пароксизмальной формы ФП в сравнении с амиодароном на догоспитальном этапе. У пациентов с ФП без структурных изменений сердца амиодарон следует использовать при резистентности к лечению другими ААП или при их непереносимости, и данный ААП не является препаратом 1-й линии для неотложной терапии недавно возникшей ФП, потому что в большинстве случаев не происходит быстрого купирования аритмии при его внутривенном введении.

Настоящая работа представляет результаты законченного исследования ПРОМЕТЕЙ-ИНСК и является началом серии публикаций по вопросам безопасности и особенностям антиаритмических механизмов исследуемых ААП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 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 ESC. Developed with the special contribution of the EHRA of the ESC. Endorsed by the ESO. Eur Heart J 2016; 37 (38). DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО и ВНОА, 2017. [Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii RKO i VNOA, 2017 (in Russian).]
3. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodelling in atrial fibrillation. Circulation 1996; 94 (7): 2968–74.

4. Sra J, Zaidi ST, Krum D et al. Correlation of spontaneous and induced premature atrial complexes initiating atrial fibrillation in humans: electrophysiologic parameters for guiding therapy. *J Cardio-vasc Electrophysiol* 2001; 12 (12): 1347–52.
5. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 542–7.
6. Boriani G, Martignani C, Biffi M et al. Oral loading with propafenone for oral conversion of recent-onset atrial fibrillation. A review of in-hospital treatment. *Drugs* 2002; 62: 415–23.
7. Naccarelli GV, Walbrette DL, Khan M et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation. Comparative efficacy and results of trials. *Am J Cardiol* 2003; 91 (Suppl.):15D–26D.
8. Conti A, Del Taglia B, Mariannini Y et al. Management of patients with acute atrial fibrillation in the ED. *Am J Emerg Med* 2010; 28: 903–10.
9. Sestito A, Molina E. Atrial fibrillation and the pharmacological treatment: the role of propafenone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 (2): 242–53.
10. Миллер О.Н., Тарасов А.В., Дик И.С., Беляева И.Е. Купирование фибрилляции предсердий на догоспитальном и стационарном этапах с позиций доказательной медицины. *Consilium Medicum* 2016; 18 (10): 8–18. [Miller O.N., Tarasov A.V., Dik I.S., Belyaeva I.E. Atrial fibrillation management on prehospital and in-hospital phases, based on the principles of evidence-based medicine. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 8–18. (in Russian).]
11. Тарасов А.В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 44–9. [Tarasov A.V. Voprosy bezopasnosti antiaritmicheskoi terapii. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 44–9. (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Тарасов Алексей Владимирович – канд. мед. наук, зав. отд-нием хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ НМИЦ ПМ. E-mail: a730tv@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4277-1711>

Косых Сергей Анатольевич – зав. Пушкинской подстанции Северо-Восточного округа ГБУЗ МО «Московская областная ССМП», глав. внештатный специалист по СМП мед. округа №1 Минздрава Московской области, врач скорой медицинской помощи, анестезиолог-реаниматолог высшей категории

Бушуева Елена Викторовна – зав. 3-м кардиологическим отделением ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А.Ворохобова»

Давтян Карапет Воваевич – д-р. мед. наук, рук. отд. нарушений ритма и проводимости сердца ФГБУ НМИЦ ПМ

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

Aleksei V. Tarasov – Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Surgery of Complex Cardiac Rhythm Disturbances and Cardiac Pacemaker Implantation, National Medical Research Center for Preventive Medicine. E-mail: a730tv@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4277-1711>

Sergei A. Kosykh – Head of Puskin station of North-East district State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Ambulance Station, Chief external expert on EMC at medical district №1 of Moscow region Ministry of Health, emergency physician, first category intensivist

Elena V. Bushueva – Head of the 3rd Cardiological Department, L.A.Vorokhobov City Clinical Hospital №67

Karapet V. Davtyan – D. Sci. (Med.), Head of Department of Arrhythmias and Impairment of Heart Conduction, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Olga N. Miller – D. Sci. (Med.), Prof. at Department of Emergency Medicine, Endocrinology and Industrial Pathology, Novosibirsk State Medical University. E-mail: miller.olga@list.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019

Изучение биоэквивалентности препаратов эзетимиба у здоровых добровольцев после однократного приема натошак

В.В.Толкачева^{✉1}, И.П.Малая², Н.Х.Багманова¹, Ж.Д.Кобалава¹

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

²ООО «Асцент КРС». 108811, Россия, Москва, 22-й км Киевского ш., домовладение 1, блок Б, офис 717 Б

[✉]tolkachevav@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучение сравнительной фармакокинетики и доказательство биоэквивалентности препаратов эзетимиба – Отрио (международное непатентованное наименование – эзетимиб), таблетки 10 мг (АКРИХИН, Россия) и Эзетрол®, таблетки 10 мг (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия) у здоровых добровольцев после однократного приема натошак. Исследование проводилось в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики и законодательством Российской Федерации.

Материалы и методы. В открытое рандомизированное перекрестное исследование были включены 64 здоровых добровольца. Препараты (исследуемый и препарат сравнения) назначались однократно натошак с периодом между приемом не менее 14 дней и последующим забором крови в течение 72 ч. Количественное определение концентрации эзетимиба в плазме осуществляли с помощью валидированного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Фармакокинетические параметры определяли для обоих препаратов.

Результаты. Границы оцененных 90% доверительных интервалов для отношений $\ln$ -преобразованных AUC_{0-72} и C_{max} (максимальная концентрация в плазме крови) находятся в пределах 80–125%, согласно существующим руководствам.

Заключение. Препарат Отрио, таблетки 10 мг (АКРИХИН, Россия) биоэквивалентен препарату Эзетрол®, таблетки 10 мг (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия).

Ключевые слова: эзетимиб, фармакокинетика, биоэквивалентность, здоровые добровольцы.

Для цитирования: Толкачева В.В., Малая И.П., Багманова Н.Х., Кобалава Ж.Д. Изучение биоэквивалентности препаратов эзетимиба у здоровых добровольцев после однократного приема натошак. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 87–91. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205

Original Article

The study of bioequivalence of two ezetimib drugs after single oral administration in healthy volunteers

Veronika V. Tolkacheva^{✉1}, Irina P. Malaya², Nazilia Kh. Bagmanova¹, Zhanna D. Kobalava¹

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

²Ascent CRS. 4, 1, block B, entrance 7, floor 7, office 717B, Business Park Rumyantsevo, 22nd km of the Kievskoe highway, housing estate, Moscow, 108811, Russian Federation

[✉]tolkachevav@mail.ru

Abstract

Aim. To compare pharmacokinetics and bioavailability of ezetimib drugs – Otrio, 10 mg tablets (AKRIKHIN, Russia) and Esetrol®, 10 mg tablets (Schering-Plough Labo N.V., Belgium) after single dose under fasting conditions in healthy volunteers. The study was conducted in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the legislation of the Russian Federation.

Materials and methods. 64 healthy volunteers were enrolled in an open, randomized, crossover study. After overnight fasting drugs (tested and reference drug) were administered as a single dose, separated by two-weeks washout period. Blood sampling for the determination of ezetimibe was performed over 72 hours post dose. A validated HPLC-MS/MS method was used for quantification of ezetimibe in plasma. Pharmacokinetic parameters were determined.

Results. The 90% confidence intervals of the ratio for the $\ln$ -transformed AUC_{0-72} and C_{max} ratios are within 80–125% according to existing guidelines.

Conclusion. Otrio, 10 mg tablets (AKRIKHIN, Russia) is bioequivalent to Esetrol®, 10 mg tablets (Schering-Plough Labo N.V., Belgium).

Key words: ezetimib, pharmacokinetics, bioequivalence, healthy volunteers.

For citation: Tolkacheva V.V., Malaya I.P., Bagmanova N.Kh., Kobalava Zh.D. The study of bioequivalence of two ezetimib drugs after single oral administration in healthy volunteers. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 87–91. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205

Результаты контролируемых исследований убедительно свидетельствуют о том, что снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) плазмы крови ассоциируется со значительным снижением сердечно-сосудистой и общей смертности [1]. Согласно современным европейским и американским рекомендациям, статины необходимо обязательно использовать в 1-й линии терапии больных с ишемической болезнью сердца. Вместе с тем при монотерапии этими препаратами у большого числа больных не удается достичь целевых уровней ХС ЛПНП.

В 1997 г. появилась первая публикация о принципиальном новом ингибиторе абсорбции ХС – эзетимибе [2], который относится к другим классам гиполипидемических средств и в настоящее время включен в рекомендации по лечению дислипидемии Европейского общества кардио-

логов [3]. По данным исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [4], добавление к терапии статином эзетимиба приводит к снижению концентрации в крови ХС ЛПНП примерно на 24%, а также к небольшому, но статистически значимому снижению риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний со снижением на 2% частоты развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, частоты развития тяжелых осложнений ишемической болезни сердца или несмертельного инсульта (отношение риска 0,936, 95% доверительный интервал – ДИ 0,89–0,99, $p=0,016$).

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкого кишечника и препятствует всасыванию ХС, приводя к сни-

жению поступления ХС из кишечника в печень, за счет чего снижаются запасы ХС в печени и усиливается выведение ХС из крови. Эзетимиб не усиливает экскрецию желчных кислот (в отличие от секвестрантов желчных кислот) и не ингибирует синтез ХС в печени (в отличие от статинов). Молекулярной мишенью эзетимиба является транспортный белок (Niemann-Pick C1-Like 1), ответственный за всасывание в кишечнике ХС и фитостеролов.

После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени путем конъюгации в фармакологически активный фенольный глюкуронид (эзетимиб-глюкуронид). Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) эзетимиб-глюкуронида наблюдается через 1–2 ч, эзетимиба – через 4–12 ч. Абсолютная биодоступность эзетимиба не может быть определена, поскольку данное вещество практически не растворимо ни в одном из водных растворителей, используемых для приготовления растворов для инъекций. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид связываются с белками плазмы крови на 99,7 и 88–92% соответственно.

Метаболизм эзетимиба происходит главным образом в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидом (реакция II фазы) с последующим выведением с желчью. Эзетимиб минимально подвергается окислительному метаболизму (реакция I фазы). Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид (основные производные эзетимиба, определяемые в плазме крови) составляют 10–20 и 80–90% соответственно от общей концентрации эзетимиба в плазме крови. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения для эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет примерно 22 ч.

После приема внутрь 20 мг эзетимиба, меченного ^{14}C , в плазме крови было обнаружено 93% суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) от общего уровня радиоактивных продуктов. В течение 10 дней примерно 78% принятых радиоактивных продуктов было выведено через кишечник с желчью, 11% – через почки. Через 48 ч радиоактивных продуктов в плазме крови обнаружено не было.

Большинство продаваемых в нашей стране лекарств является не оригинальными препаратами, а их, как правило, менее дорогими аналогами. Если скорость и степень всасывания воспроизведенного лекарственного средства соответствует таковому референсного (оригинального) препарата, то они достигают одинакового уровня в плазме за одинаковое время. При этом действующее вещество воспроизведенного препарата попадает к целевым рецепторам в той же концентрации и с той же скоростью, что и действующее вещество референсного препарата. Таким образом, тестируемое и референсное средства имеют одинаковые эффективность и безопасность. Эта концепция позволяет избежать повторного исследования эффективности и безопасности у большинства генериков и заменить их исследованиями биоэквивалентности.

Проведение исследований биоэквивалентности позволяет сделать обоснованное заключение о качестве сравниваемых препаратов в более сжатые сроки, чем при проведении полномасштабных клинических исследований [5].

Эзетрол® является оригинальным препаратом эзетимиба (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия) и зарегистрирован на территории РФ, что соответствует требованиям Руководства по экспертизе лекарственных средств (2013 г.) [6] и Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденным решением №85 Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. [7].

Целью исследования было изучение сравнительной фармакокинетики и доказательство биоэквивалентности пре-

паратов эзетимиба – Отрио, таблетки 10 мг (АКРИХИН, Россия) и Эзетрол®, таблетки 10 мг (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия).

Материалы и методы

В одноцентровое открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности двух препаратов на основе эзетимиба после однократного приема натощак были включены 64 добровольца в возрасте 18–45 лет с верифицированным диагнозом «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования, с индексом массы тела 18,5–30,0 кг/м² включительно при массе тела свыше 45 кг и не более 100 кг, готовых придерживаться адекватных методов контрацепции на протяжении всего исследования. Все добровольцы подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование состояло из периода скрининга (до 14 дней), двух периодов госпитализации и периода «отмывания» (14 дней), завершения исследования. После отбора, согласно критериям включения/невключения, добровольцы были приглашены в исследовательский центр. Госпитализация осуществлялась не позднее чем за 10 ч до запланированного приема препарата. Здоровые добровольцы были рандомизированы в группы по последовательностям TR (группа А) и RT (группа В) в соответствии со схемой рандомизации, где Т – исследуемый препарат Отрио, R – препарат сравнения Эзетрол®. Добровольцы получали 10 мг препарата после 10-часового голодания. Всего в каждом периоде было взято 25 образцов крови до приема и через 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 36, 48 и 72 ч после приема препарата. Взятые в вакуумные пробирки объемом 6 мл с КЗ ЭДТА в качестве антикоагулянта образцы центрифугировали при 2000 g в течение 8 мин при температуре 4±4°C не позднее чем через 30 мин после забора. Плазму незамедлительно замораживали и хранили при температуре -20°C и ниже.

Клиническое обследование добровольцев включало врачебный осмотр, сбор анамнеза, данные физического обследования по основным органам и системам (дыхательная, сердечно-сосудистая, пищеварительная, мочевыделительная, нервная), измерение роста, массы тела, проводилась оценка жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура), снятие ЭКГ в 12 отведениях. Всем добровольцам были выполнены лабораторные исследования, такие как общий анализ крови, мочи, биохимический анализ, анализ на серологические маркеры вируса иммунодефицита человека, гепатитов В и С, сифилиса, тесты мочи на беременность и следы наркотиков, тест на алкоголь в выдыхаемом воздухе. Для обеспечения безопасности проводился мониторинг клинических и лабораторных нежелательных явлений (НЯ).

Аналитический метод и хроматографическая система

Измерения проводили в соответствии с принципами надлежащей клинической и лабораторной практик. Перед началом исследования была выполнена полная валидация метода, которая включала в себя следующие параметры: селективность, линейность, межсерийная и внутрисерийная прецизионность и правильность, внутрисерийная правильность образцов контроля качества, эффект переноса предыдущей пробы, степень извлечения, эффект матрицы, допустимость разведения, минимальные значения откликов аналита и внутреннего стандарта, стабильность.

Для определения концентрации неконъюгированного эзетимиба применяли биоаналитический метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией с использованием изотопного внутреннего стандарта. Нижний предел количественного опре-

Таблица 1. Фармакокинетические показатели свободного (неконъюгированного) эзетимиба в плазме крови добровольцев после однократного приема препарата

Table 1. Pharmacokinetic characteristics of free (unconjugated) ezetimibe in serum of volunteers after one-time administration

Показатель	Препарат	Среднее значение	Стандартное отклонение, SD	Коэффициент вариации CV, %	Геометрическое среднее значение
AUC ₀₋₇₂ , ч×мкг/мл	R, Эзетрол®	63,763	22,416	35,15	59,865
	T, Отрио	62,958	25,333	40,24	58,347
C _{max} , мкг/мл	R, Эзетрол®	2,965	1,601	53,99	2,634
	T, Отрио	2,999	1,615	53,85	2,651
T _{max} , ч	R, Эзетрол®	7,29	9,08	124,55	3,49
	T, Отрио	6,85	6,65	97,13	4,06

Таблица 2. Параметры относительной биодоступности и относительной степени всасывания эзетимиба после приема препаратов Отрио, таблетки 10 мг, АКРИХИН, Россия (исследуемый препарат, T) и Эзетрол®, таблетки 10 мг, Schering-Plough Labo N.V., Бельгия (препарат сравнения, R)

Table 2. Relative bioavailability and relative degree of absorption parameters of ezetimibe after use of Otrio, 10 mg tablets, AKRIKHIN, Russia (study medication, T) and Ezetrol®, 10 mg tablets, Schering-Plough Labo N.V., Belgium (reference medication, R)

Показатель	Среднее значение	Стандартное отклонение, SD	Коэффициент вариации CV, %	Геометрическое среднее значение
Свободный (неконъюгированный) эзетимиб				
AUC ₀₋₇₂ T/AUC ₀₋₇₂ R, ч×мкг/мл	1,0258	0,3379	32,94	0,9746
C _{max} T/C _{max} R, мкг/мл	1,1596	0,6725	57,990	1,0065

Таблица 3. Статистическая оценка биоэквивалентности препаратов Отрио, таблетки 10 мг, АКРИХИН, Россия (исследуемый препарат, T) и Эзетрол®, таблетки 10 мг, Schering-Plough Labo N.V., Бельгия (препарат сравнения, R)

Table 3. Statistical analysis of Otrio, 10 mg tablets, AKRIKHIN, Russia (study medication, T) and Ezetrol®, 10 mg tablets, Schering-Plough Labo N.V., Belgium (reference medication, R) bioequivalence

Параметр	Единицы	90% ДИ (нижний)	90% ДИ (верхний)	Отношение взвешенных средних, %	Коэффициент внутрииндивидуальной вариативности, %
Свободный (неконъюгированный) эзетимиб					
AUC ₀₋₇₂	ч×мкг/мл	91,11	104,26	97,46	23,12
C _{max}	нг/мл	90,02	112,53	100,65	39,21

деления составил 0,040 нг/мл для свободного эзетимиба. Эти пределы были расценены достаточно низкими, для того чтобы возможно было определить концентрации ниже чем 5% C_{max} [8, 9].

Статистический анализ

Статистическая обработка и оформление результатов анализа проводились с помощью программного пакета Software Phoenix WinNonlin® версия 7.0 и SAS® версия 9.4 с учетом требований Руководства по экспертизе лекарственных средств (2013 г.) и Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденных решением №85 Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. в соответствии с Руководством по экспертизе лекарственных средств (2013 г.). Описательная статистика, таблицы и графики были подготовлены с использованием MS Word и Excel 2007. Статистический анализ выполнялся в один этап после завершения биоаналитических процедур и расчета фармакокинетических параметров.

Предполагалось, что AUC и C_{max} имеют ln-нормальное распределение, а все остальные параметры, исключая T_{max} – нормальное распределение, T_{max} может принимать только определенные значения (временные точки, указанные в протоколе), соответственно, этот параметр является дискретным, его распределение не может быть нормальным и к нему неприменимы параметрические методы анализа. В соответствии с этим сравнение средних значений параметров исследуемого препарата и препарата сравнения проводили на основе мультипликативной модели, а ДИ строили для отношений соответствующих средних значений. После проведения логарифмического преобразования эти показатели ана-

лизировали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA, параметрический метод). Для T_{max}, возможно, использовали только непараметрический метод дисперсионного анализа (с использованием ANOVA Wilcoxon теста) и медианный тест (с использованием SAS-процедуры NPAR1WAY).

Сравнение исследуемых фармакокинетических параметров проводили с помощью дисперсионного анализа ANOVA. Биоэквивалентность исследуемого препарата и препарата сравнения оценивали на основании 90% ДИ отношения ln-преобразованных средних геометрических значений AUC₀₋₇₂ и C_{max} свободного (неконъюгированного) эзетимиба. Согласно Руководству по экспертизе лекарственных средств (2013 г.), препараты считаются биоэквивалентными, если границы оцененного ДИ для AUC_{0-t} или AUC_{0-∞} и C_{max} находятся в пределах 80–125% [6].

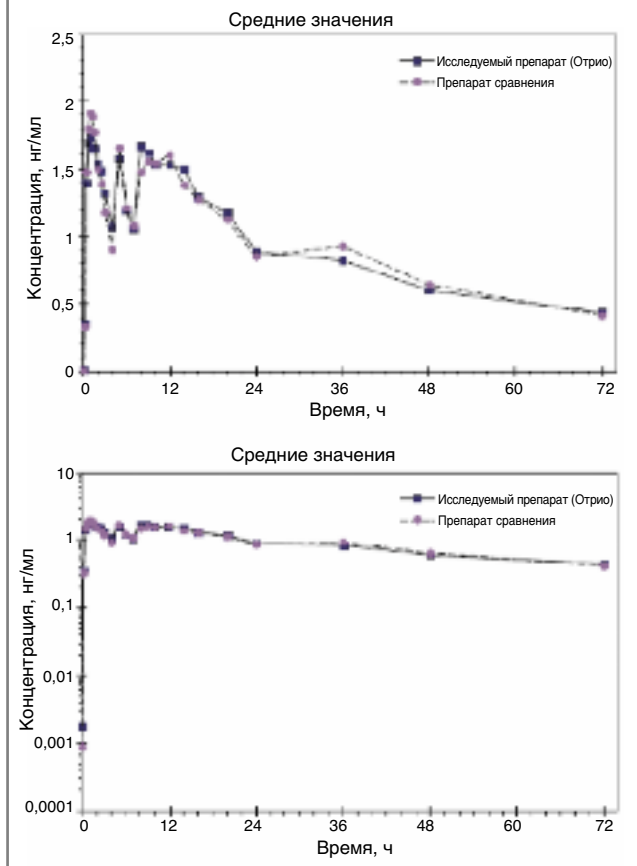
Результаты

На этапе скрининга обследованы 72 здоровых добровольца, из которых были отобраны 64 человека, в том числе 27 (42,2%) мужчин и 37 (57,8%) женщин в возрасте от 19 до 45 лет (в среднем 33,6±7,1 года) с индексом массы тела 24±2,5 кг/м². Добровольцы были рандомизированы в 2 группы по 32 человека. Все добровольцы завершили участие в соответствии с протоколом исследования.

Фармакокинетические параметры свободного эзетимиба в плазме крови добровольцев после однократного приема препаратов Отрио, таблетки 10 мг, АКРИХИН, Россия (исследуемый препарат, T), и Эзетрол®, таблетки 10 мг, Schering-Plough Labo N.V., Бельгия (препарат сравнения, R), представлены в табл. 1.

Усредненные фармакокинетические профили концентрации свободного эзетимиба в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого препарата От-

Усредненные фармакокинетические профили концентрации свободного (неконъюгированного) эзетимиба в плазме крови добровольцев после однократного приема исследуемого препарата Отрио, таблетки 10 мг (АКРИХИН, Россия) и препарата сравнения Эзетрол®, таблетки 10 мг (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия) в линейных и полулогарифмических координатах.
 Averaged pharmacokinetic profiles of free (unconjugated) ezetimibe concentration in serum of volunteers after one-time administration of study medication Otrio, 10 mg tablets (AKRIKHIN, Russia) and reference medication Ezetrol®, 10 mg tablets (Schering-Plough Labo N.V., Belgium) in lineal and semilogarithmic coordinates.



рио, таблетки 10 мг (АКРИХИН, Россия) и препарата сравнения Эзетрол®, таблетки 10 мг (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия) в линейных и полулогарифмических координатах представлены на рисунке.

На основании полученных фармакокинетических данных были рассчитаны также параметры относительной биодоступности и относительной степени всасывания эзетимиба после приема препаратов Отрио, таблетки 10 мг, АКРИХИН, Россия (исследуемый препарат, Т) и Эзетрол®, таблетки 10 мг, Schering-Plough Labo N.V., Бельгия (препарат сравнения, R), которые представлены в табл. 2. Суммарные результаты оценки биоэквивалентности препаратов представлены в табл. 3.

При анализе данных, основанных на концентрации свободного (неконъюгированного) эзетимиба, 90% ДИ для отношения скорректированных геометрических средних исследуемого препарата и препарата сравнения составили 91,11–104,26% для AUC_{0-72} и 90,02–112,53% для C_{max} , т.е. находились в пределах стандартного диапазона 80–125%. Соответственно, препарат Отрио, таблетки 10 мг (АКРИХИН, Россия) можно признать биоэквивалентным препарату Эзетрол®, таблетки 10 мг (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия).

Переносимость обоих препаратов была хорошей. Во время исследования было зарегистрировано 46 НЯ у 18 (28,1%) добровольцев, из них в 1 (2,2%) случае отмечались жалобы на головную боль во II периоде исследования, а в остальных 45 (97,8%) случаях наблюдались отклонения от референсных значений по результатам клинического ана-

лиза крови в конце I периода или при завершении исследования. У 17 (26,6%) добровольцев зарегистрировано снижение гемоглобина, у 8 (12,5%) – снижение эритроцитов, у 17 (26,6%) – снижение гематокрита и у 1 (1,6%) – повышение гемоглобина, эритроцитов и гематокрита. Все зарегистрированные НЯ были легкой или умеренной степени тяжести, полностью разрешились без последствий, никаких действий не предпринималось. Во всех случаях исследователи оценили НЯ как «предвиденные», а связь с приемом препарата как сомнительную или «нет связи». Серьезных НЯ или непредвиденных нежелательных реакций выявлено не было. Ни один доброволец не выбыл из исследования по причине НЯ или серьезного НЯ.

Обсуждение

В исследовании подтверждено, что исследуемый препарат Отрио, таблетки 10 мг (АКРИХИН, Россия) биоэквивалентен препарату Эзетрол®, таблетки 10 мг (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия).

Эзетимиб – новый эффективный препарат для лечения гиперлипидемий у самых различных категорий больных. Эзетимиб быстро абсорбируется, затем подвергается интенсивной конъюгации с образованием фенольного глюкоронида. Вместе со своим основным метаболитом он циркулирует в печени. Период полужизни препарата – 22 ч, что позволяет назначать его 1 раз в сутки в дозе 10 мг, утром или вечером. Не установлено существенных различий в фармакокинетических параметрах эзетимиба у лиц молодого и пожилого возраста, мужчин и женщин, а также их зависимость от приема пищи. Однако эзетимиб в отличие от секвестрантов не влияет на метаболизм желчных кислот и не снижает абсорбцию жирорастворимых витаминов А и D. Эзетимиб снижает уровень триглицеридов и в отличие от ионно-обменных смол не влияет на всасывание лекарственных препаратов.

В ряде исследований изучена эффективность и безопасность эзетимиба, добавленного к ранее назначенной монотерапии статинами [10–12]. Показано, что комбинация эзетимиб + статин обеспечивает дополнительное снижение концентрации ХС ЛПНП на 18–25% и существенно увеличивает число больных, достигающих его целевых уровней [10]. Очевидно, что комбинация эзетимиб + начальная доза статина предпочтительнее монотерапии статином в высокой дозе как с позиций безопасности, так и с точки зрения соотношения стоимость/эффективность. Весьма перспективным представляется применение эзетимиба у больных, резистентных к монотерапии статинами [13]. Опубликованы данные о первом опыте лечения эзетимибом дислипидемии при сахарном диабете 2-го типа [14].

Таким образом, Отрио эквивалентен препарату Эзетрол®, обладает хорошей переносимостью и благодаря удачному сочетанию фармакокинетических, фармакодинамических и клинических свойств является эффективным средством терапии дислипидемий у широкого круга пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Baigent C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366 (9493): 1267–78.
2. Van Heek M, France CF, Compton DS et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol-absorption inhibitor, SCH 58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 157–63.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.

4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
5. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НЦЭСМП», 2011.
[Otsenka bioekvivalentnosti lekarstvennykh sredstv. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: FGBU "NTsESMP", 2011 (in Russian).]
6. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Под ред. проф. А.Н.Миронова и др. М.: Гриф и К, 2013.
[Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. Pod red. prof. A.N.Mironova et al. M.: Grif i K, 2013 (in Russian).]
7. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные решением №85 Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405/ (accessed 01.03.2018).
[Pravila provedeniia issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov v ramkakh Evraziiskogo ekonomicheskogo soiuza, utverzhdennye resheniem №85 Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 3 noiabria 2016 g. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207405/ (accessed 01.03.2018) (in Russian).]
8. Migoya EM, Bergman A, Hreniuk D et al. Bioequivalence of ezetimibe/simvastatin tablet and coadministration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44 (2): 83–92.
9. FDA. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutical Review(s), ZETIA (ezetimibe). Application No.: 21445. Dec. 27, 2001.
10. Gagner C, Bays H, Weiss SR et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolaemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1084–91.
11. Ballantyne CM, Hourli J, Notarbartolo A et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolaemia. A prospective, randomized double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409–15.
12. Feldman T, Koren M, Insull W et al. Treatment of high risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain national cholesterol education program adult treatment panel III low-density lipoprotein goals. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1481–86.
13. Ziajka PE, Reis M, Kreul S, King H. Initial low-density lipoprotein response to statin therapy predicts subsequent low-density lipoprotein response to the addition of ezetimibe. *Am J Cardiol* 2004; 93: 779–80.
14. Stroup JS, Kane MP, Busch RS. The antilipidemic effects of ezetimibe in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 2958–59.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Толкачева Вероника Владимировна – д-р мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С.Моисеева МИ ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: tolkachevav@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6847-8797>

Малая Ирина Павловна – канд. мед. наук, медицинский директор ООО «Асцент КРС»

Багманова Назиля Хазиповна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С.Моисеева МИ ФГАОУ ВО РУДН.
ORCID: 0000-0003-2547-0802

Кобалава Жанна Давидовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С.Моисеева МИ ФГАОУ РУДН, зав. каф. внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР МИ ФГАОУ ВО РУДН.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>

Veronika V. Tolkacheva – D. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine with Cardiology and Functional Diagnostics course in V.S.Moiseyev academy, People's Friendship University of Russia. E-mail: tolkachevav@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6847-8797>

Irina P. Malaya – Cand. Sci. (Med.), medical director in Ascent CRS

Nazylya H. Bagmanova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine with Cardiology and Functional Diagnostics Course in V.S.Moiseyev Academy, People's Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0003-2547-0802

Zhanna D. Kobalava – D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Internal Medicine with Cardiology and Functional Diagnostics Course in V.S.Moiseyev Academy, People's Friendship University of Russia, Head of the Department of Internal Medicine, Cardiology and Clinical Pharmacology, People's Friendship University of Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019

Каптоприл в лечении пациентов кардиологического профиля: остается ли место и роль для «первого из могикиан»?

Ф.Ю.Валикулова[✉], Л.Ю.Королева, О.В.Мельниченко, Е.М.Дурындина, Ф.Н.Мурадова, М.М.Алексеева

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. 603000, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

[✉]mumtos1951@list.ru

Аннотация

Цель обзора. Показать значимость и актуальное место первого ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) каптоприла в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материал и методы. В статье освещены вопросы появления препарата, результаты основных рандомизированных клинических исследований с его участием, основные фармакокинетические характеристики, показания к использованию каптоприла в свете последних клинических рекомендаций.

Заключение. Первый пероральный ИАПФ каптоприл, со времени создания которого прошло более 40 лет, по-прежнему занимает важное место в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность и осложнения сахарного диабета. Несмотря на появление ИАПФ с большей длительностью действия и новыми свойствами, каптоприл остается одним из наиболее эффективных препаратов с весьма широким диапазоном клинического применения – от купирования неосложненных гипертонических кризов до длительного лечения больных артериальной гипертензией, сахарным диабетом и с хронической сердечной недостаточностью. Каптоприл остается одним из немногих ИАПФ, изменивших подходы к лечению пациентов с сердечной недостаточностью и улучшающих выживаемость у больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

Ключевые слова: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, сульфгидрильная группа, каптоприл, гипертонический криз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Валикулова Ф.Ю., Королева Л.Ю., Мельниченко О.В. и др. Каптоприл в лечении пациентов кардиологического профиля: остается ли место и роль для «первого из могикиан»? Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 92–96. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190298

Review

Captopril in cardiological patients treatment: is there still place for the “first of the Mohicans”?

Farogat Yu. Valikulova[✉], Liubov Yu. Koroleva, Olesia V. Melnichenko, Elena M. Duryndina, Fazliniso N. Muradova, Mariia M. Alekseeva

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603000, Russian Federation

[✉]mumtos1951@list.ru

Abstract

Aim. To demonstrate significance and relevancy of the first angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE inhibitor) captopril use in treatment of patients with cardiovascular disorders.

Materials and methods. The article covers the issues of captopril use launch, results of the main randomized clinical studies of it, basic pharmacokinetic characteristics, and indications for captopril use from the perspective of the present clinical guidelines.

Conclusion. The first oral ACE inhibitor captopril that was developed more than 40 years ago still holds a valuable place in treatment of cardiovascular diseases such as arterial hypertension, myocardial infarction, congestive heart failure and diabetes mellitus complications. Despite development of ACE inhibitors with longer duration of action and new properties, captopril still remains one of the most effective medications with a wide range of clinical use – from uncomplicated hypertensive crises arrest to long-term use in patients with arterial hypertension, diabetes mellitus, and congestive heart failure. Captopril remains one of the few ACE inhibitors that have changed approaches to treatment of patients with heart failure and improved the survival rate of patients after acute myocardial infarction.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitor, sulfhydryl group, captopril, hypertensive crisis, arterial hypertension, diabetes mellitus, myocardial infarction, congestive heart failure.

For citation: Valikulova F.Yu., Koroleva L.Yu., Melnichenko O.V. et al. Captopril in cardiological patients treatment: is there still place for the “first of the Mohicans”? Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 92–96. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190298

В 2020 г. исполнится 45 лет с того времени, как в лаборатории под руководством D.Cushman и M.Ondetti был синтезирован первый ингибитор ангиотензин I-превращающего фермента (ИАПФ) для приема внутрь – каптоприл [1].

В 1968 г. исследования, проведенные в лабораториях Королевского хирургического колледжа лауреатом Нобелевской премии Джоном Вейном, показали, что пептиды из яда бразильской гадюки ингибировали активность АПФ из легкого собаки. Когда Вейн предложил программу исследований ИАПФ фармацевтической компании США – ER Squibb and Sons (в настоящее время входит в состав Bristol Myers Squibb), клинические консультанты были удивлены, поскольку в то время считалось, что ренин-ангиотензиновая система играет роль только при самой тяжелой «злокачественной» гипертензии [1, 2].

Между 1970 и 1973 г. ученые случайным образом проверили около 2 тыс. химических структур на активность ИАПФ [1], но не смогли найти то, что хотели. Все изменилось 13 марта 1974 г., когда они решили продолжить некоторые недавно опубликованные исследования ингибитора карбоксипептидазы А – экзопептидазы, которая, как считается, имела активный сайт, похожий на АСЕ [1]. Затем, через 60 соединений и 18 мес спустя, они получили каптоприл, и первые клинические исследования подтвердили его гипотензивный эффект.

Вскоре, в середине 1970-х годов, были синтезированы два других ИАПФ – лизиноприл и эналаприл. В 1980-е годы появилось несколько десятков химических соединений, способных тормозить активность превращения ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II.

Таблица 1. Известные механизмы органопротективных эффектов каптоприла в сравнении с эналаприлом и лизиноприлом
Table 1. Identified mechanisms of captopril organ protective effects in comparison with enalapril and lisinopril

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

В начале 1980-х годов конференции по гипертонии регулярно оживлялись демонстрацией ядовитой бразильской гадюки *Bothrops jaraguasa*. Изображения змеи с ее поразительными зигзагообразными отметинами и агрессивно выссовывающимся языком были «лирическим отступлением» от графиков и таблиц, представляющих каптоприл – первый из ИАПФ, действие которых имитирует механизм действия яда этой змеи. В 1984 г. на мировом кардиологическом конгрессе в Сан-Паулу (Бразилия) у делегатов была возможность посетить змеиную ферму и увидеть *Bothrops jaraguasa* во всей красе.

Открытие ИАПФ и создание каптоприла стало одним из действительно значительных достижений того времени в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, наряду с β-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов и статинами, и, пожалуй, сравнимо с появлением в нашем арсенале прямых оральных антикоагулянтов, ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, блокаторов рецепторов PCSK9 липопротеидов низкой плотности.

ИАПФ являются мощным и наиболее часто используемым классом препаратов для лечения артериальной гипертензии (АГ) с большой доказательной базой в отношении кардио-, нефро- и церебропротекции и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В рандомизированных клинических исследованиях показана их способность замедлять развитие и прогрессирование поражения органов-мишеней: гипертрофию левого желудочка, включая ее фиброзный компонент, уменьшение микроальбуминурии и протеинурии, замедление скорости снижения функции почек. Для ИАПФ как класса характерна способность снижения риска развития ССО, связанного с атеросклерозом. К дополнительным свойствам ИАПФ относится их способность улучшать прогноз при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3].

Наиболее выраженное антигипертензивное действие ИАПФ оказывают у пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Но ИАПФ не могут полностью подавить избыточную активность РААС, так как до 70–80% ангиотензина II синтезируется в органах и тканях без участия АПФ с помощью других ферментов (химаза, катепсин и т.д.), а при лечении ИАПФ синтез ангиотензина II может переключаться с АПФ-зависимого пути на химазный. Это объясняет возможность феномена «ускользания» антигипертензивного эффекта при лечении ИАПФ, особенно на фоне высококалорийной диеты, и служит обоснованием для применения препаратов, подавляющих активность ангиотензина II, независимо от пути его образования. Помимо этого, ИАПФ влияют на деградацию брадикинина, что, с одной стороны,

усиливает их антигипертензивный эффект, а с другой – приводит к развитию побочных эффектов (сухой кашель и ангионевротический отек) [4].

Каптоприл (Капотен, производитель АО «АКРИХИН») относится к ИАПФ I класса. Он оказывает действие без предварительной биотрансформации в печени. Гипотензивный эффект каптоприла проявляется в течение 15–30 мин после приема препарата внутрь, достигает максимума через 1–2 ч и продолжается до 6–10 ч. При приеме каптоприла под язык его антигипертензивное действие наступает быстрее – в течение 5–15 мин. Сравнительно непродолжительное действие каптоприла является его особенностью, из-за которой препарат приходится назначать 2 или 3 раза в сутки, в то время как многие другие ИАПФ обычно эффективны в течение 24 ч. Выраженность его гипотензивного действия зависит от дозы.

Совместный прием с пищей уменьшает всасывание каптоприла примерно на 35%. Но гипотензивный и другие эффекты каптоприла, по-видимому, не зависят от того, принимается ли он натощак или во время еды. Каптоприл и его метаболиты довольно быстро выводятся из организма: более 50% принятой внутрь дозы экскретируется с мочой за 4 ч. Основной путь элиминации каптоприла – почечная экскреция, причем препарат выводится почками не только путем клубочковой фильтрации, но и путем активной секреции канальцами.

Фармакокинетические параметры каптоприла у молодых и пожилых людей не различаются. Поэтому возраст больного сам по себе не может служить основанием для уменьшения дозы каптоприла. При почечной недостаточности элиминация каптоприла замедляется. У больных с хронической почечной недостаточностью необходимо уменьшать дозы каптоприла или кратность приема в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина.

Каптоприл отличается от большинства ИАПФ наличием сульфгидрильной группы. Благодаря наличию этой группы каптоприл, как полагают, способен связывать свободные радикалы (антиоксидантное действие), увеличивать коронарный кровоток (коронарорасширяющее действие), предотвращать развитие толерантности к нитратам, оказывать ренопротективный эффект и повышать связывание инсулина с инсулиновыми рецепторами, т.е. повышать чувствительность тканей к действию инсулина (табл. 1) [5].

Несмотря на появление новых ИАПФ, обладающих более длительным действием и большим сродством к АПФ, а также иными путями элиминации, первый ИАПФ каптоприл (Капотен) продолжает использоваться при лечении основных заболеваний сердечно-сосудистой системы и диабетической нефропатии.

Таблица 2. Частота основных ССО у больных с гипертонической болезнью с сопутствующим СД 2-го типа в исследовании CAPPP (1999 г.)
Table 2. Frequency of most important CVC in patients with hypertension and comorbid DM type 2 in CAPPP study (year 1999)

Осложнение	Относительный риск (95% доверительный интервал)*
Любая первичная точка	0,59 (0,38–0,91)
Фатальное сердечно-сосудистое событие	0,48 (0,21–1,10)
Инсульт, фатальные и нефатальные случаи	1,02 (0,55–1,88)
ИМ, фатальные и нефатальные случаи	0,34 (0,17–0,67)
Все фатальные события	0,54 (0,31–0,96)
Все сердечные события	0,67 (0,46–0,96)

*С поправкой на возраст, пол, СД, уровень систолического АД и предшествующую терапию.
*When adjusted for age, sex, DM, systolic BP level and prior therapy.

Таблица 3. Препараты, рекомендованные для лечения неосложненного гипертонического криза
Table 3. Medications recommended for treatment of uncomplicated hypertensive crisis

Препарат	Доза, мг	Начало действия	Период полувыведения	Противопоказания
Каптоприл	12,5–25	15–60 мин	1,9 ч	Стеноз почечной артерии, хроническая почечная недостаточность
Фуросемид	25–50 (40–80)	1–2 ч	0,5–1,1 ч	Тахикардия, отеки
Клонидин	0,075–0,15	30–60 мин	4–6 ч	Тахикардия, гипотония
Нифедипин	10–20	15–30 мин	10–30 мин	Тахикардия, гипотония
Метопролол	25–100	30–45 мин	3–4 ч	Бронхоспазм, атриовентрикулярная блокада
Пропранолол	10–20	15–30 мин	3–6 ч	Бронхоспазм, атриовентрикулярная блокада
Моксонидин	0,4	30–60 мин	6–8 ч	Сонливость, головокружение

Таблица 4. Дозы ИАПФ, рекомендованных при остром ИМ

Table 4. ACE inhibitors doses recommended for use in acute myocardial infarction

Препарат	Проект, год	Дозировка
Рамиприл	AIRE, 1993	1,25 мг 2 раза в сутки, затем до 5–10 мг на 2 приема
Лизиноприл	GISSI-3, 1994	5 мг в 1-е сутки, затем 10 мг 1 раз в сутки
Фозиноприл	FAMIS, 1998	5 мг с последующим увеличением до 20 мг/сут в течение 5–10 дней
Каптоприл	ISIS-4, 1995	6,25 мг 2 раза в сутки, затем 12,5 мг 2 раза в сутки, далее 25–50 мг 2 раза в сутки

Таблица 5. ИАПФ, доказавшие способность предотвращать развитие ХСН и/или успешно лечить больных с ХСН* [9]

Table 5. ACE inhibitors with proven effectiveness for CHF development prevention and/or successful treatment of patients with CHF* [9]

Препарат	Профилактика ХСН	I ФК, начальная ХСН	II ФК, клинически выраженная ХСН	III–IV ФК, тяжелая ХСН
Эналаприл	–	SOLVD prev	SOLVD treat, V-HeFT II, RESOLVD	CONSENSUS
Каптоприл	SAVE, VALIANT, OPTIMAAL	Munich MHF	Captopril-Degoxin, ELITE II	–
Фозиноприл	FAMIS	–	FEST, Fosinopril-Enalapril	–
Периндоприл	PROGRESS, EUROPA	–	–	–
Лизиноприл	GISSI-3	–	ATLAS LISINOPRIL-CAPTAPRIL	–

*Не считая коротких исследований по подбору доз и оценке гемодинамики.

*Not including short studies on dosing and hemodynamics evaluation.

Длительное лечение АГ – основное показание для назначения ИАПФ вообще и каптоприла (Капотена) в частности.

В многочисленных сравнительных исследованиях показано, что при курсовом применении каптоприл (75–150 мг/сут в 2 или 3 приема) снижает артериальное давление (АД) в среднем на 15–30/10–20 мм рт. ст. и сравним по антигипертензивной эффективности с тиазидными диуретиками, β-адреноблокаторами, антагонистами кальция и другими ИАПФ.

Прямые доказательства способности ИАПФ предотвращать развитие ССО у больных АГ впервые были получены в крупном проспективном исследовании CAPPP, в котором оценивались эффективность и безопасность каптоприла [6].

Было продемонстрировано, что ИАПФ каптоприл столь же эффективно предупреждает развитие ССО у больных АГ, как и β-адреноблокаторы и диуретики. Одновременно было обнаружено, что каптоприл эффективно предупреждает развитие сахарного диабета (СД) и потому может считаться препаратом первого ряда для начальной терапии

АГ у больных с высоким риском развития СД (у больных с выраженным ожирением или метаболическим синдромом, также с отягощенной наследственностью по СД). Наиболее эффективным ИАПФ каптоприл оказался в подгруппе больных с гипертонической болезнью с сопутствующим СД 2-го типа. Общее число ССО среди больных, получавших каптоприл, было достоверно меньше, чем среди больных, получавших β-адреноблокаторы и/или диуретики (табл. 2).

Эффективность каптоприла в отношении профилактики мозгового инсульта и ИМ (снижение риска на 66%) позволяет говорить о том, что у больных с гипертонической болезнью и сопутствующим СД этот ИАПФ оказывает выраженное кардиопротективное действие, которое не зависит от его гипотензивного эффекта. У больных с гипертонической болезнью и сопутствующим СД ИАПФ значительно превосходит β-адреноблокаторы и/или диуретики по способности предупреждать развитие ИМ и потому является гипотензивным препаратом первого ряда

у больных с ишемической болезнью сердца.

В ряде клинических ситуаций не-продолжительное действие каптоприла является его преимуществом перед длительно действующими препаратами. Так, при **неосложненном гипертоническом кризе** используют препараты с относительно быстрым и коротким действием перорально/сублингвально, в частности каптоприл.

В рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертензии «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» за 2019 г. указывается, что лечение гипертонического криза необходимо начинать незамедлительно, скорость снижения АД не должна превышать 25% за первые 2 ч с последующим достижением целевого АД в течение нескольких часов, но не более 24 ч от начала терапии. Используют препараты с относительно быстрым и коротким действием перорально/сублингвально: каптоприл, моксонидин, клонидин, пропранолол [4].

Препараты, рекомендованные для лечения неосложненного гипертонического криза, приведены в табл. 3 [7, 8].

Благодаря своему непродолжительному действию каптоприл более безопасен, чем длительно действующие ИАПФ, у больных с нестабильной гемодинамикой, например, в **остром периоде ИМ**. Использование этого класса препаратов нацелено прежде всего на улучшение прогноза. Так, в исследованиях с ИАПФ было доказано снижение общей смертности и риска смертности на 27%. Дозы ИАПФ, рекомендованных при остром ИМ, приведены в табл. 4.

ИАПФ относятся к 1-й линии препаратов в лечении ХСН [9]. Впервые в 1995 г. в классическом метаанализе, включавшем более 7100 больных, была продемонстрирована способность ИАПФ к снижению риска смерти больных с ХСН на 23% [10]. Эффект отмечается уже в первые 90 дней лечения (снижение риска смерти на 44%). Данные показатели подтверждены во многих исследованиях и метаанализах. Доказано, что положительные эффекты ИАПФ не зависят от возраста больных, сохраняются в большинстве клинических ситуаций и при любой степени тяжести ХСН (I–IV функциональный класс – ФК, IA), но при ишемической этиологии ХСН эффективность использования ИАПФ может несколько снижаться [10, 11].

Основные показания для применения ИАПФ в лечении ХСН [9]:

1. ИАПФ показаны всем больным с ХСН со сниженной систолической функцией (фракция выброса менее 50%).

2. ИАПФ улучшают клиническую симптоматику, качество жизни, прогноз больных с ХСН, замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость, а также предотвращают наступление клинически выраженной декомпенсации, т.е. позволяют решить все 6 задач при достижении цели, что означает успешное лечение ХСН.

3. Эта группа препаратов эффективна от самых начальных стадий ХСН, включая бессимптомную дисфункцию левого желудочка, до самых поздних стадий декомпенсации.

4. Чем раньше начинается лечение, тем больше шансов на успех и prolongation жизни пациентов.

5. Неназначение ИАПФ не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти декомпенсированных больных.

В России зарегистрировано 11 ИАПФ, имеющих в качестве показаний ХСН: бенazeприл, зофеноприл, каптоприл, хинаприл, лизиноприл, периндоприл, спираприл, рамиприл, фозиноприл, цилазаприл, эналаприл. Хотя общепринята точка зрения, что имеет место так называемый класс-эффект при использовании ИАПФ в лечении ХСН с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, степень доказанности их эффективности при лечении ХСН весьма различна. Ниже приведены данные, характеризующие ИАПФ с максимальной степенью доказанности по лечению и профилактике именно ХСН с указанием контролируемых исследований, подтвердивших эту эффективность (табл. 5). В настоящее время наибольшую степень доказанности в лечении ХСН всех стадий имеют

только «классические» ИАПФ, абсолютно не потерявшие своего значения, – эналаприл и каптоприл (ИА) [9].

Наиболее широко каптоприл используется при лечении различных форм АГ, а также ХСН. Кроме того, каптоприл – единственный разрешенный в США ИАПФ для профилактики прогрессирования диабетической нефропатии у больных СД 1-го типа. У пациентов с поражением почек, особенно при СД, с учетом повышенного риска развития ССО часто показана комплексная терапия антигипертензивными препаратами. АГ является важнейшим фактором риска развития и прогрессирования хронической болезни почек любой этиологии. Адекватный контроль АД замедляет ее развитие. В свою очередь, хроническая болезнь почек является важным независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе фатальных. Поскольку снижение АД ухудшает почечную перфузию, возможно снижение расчетной СКФ на 10–20% у пациентов, получающих антигипертензивную терапию. Таким образом, тщательный мониторинг электролитов крови и расчетной СКФ имеет важное значение. Это снижение обычно происходит в течение первых нескольких недель лечения и затем стабилизируется. Если снижение СКФ будет продолжаться или будет более тяжелым, лечение следует прекратить и провести обследование для исключения реноваскулярного заболевания. Препаратами выбора для лечения таких пациентов являются ИАПФ (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств A) [4].

Итак, первый пероральный ИАПФ каптоприл, со времени создания которого прошло более 40 лет, по-прежнему занимает важное место в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений СД. Несмотря на появление ИАПФ с большей длительностью действия и новыми свойствами, каптоприл остается одним из наиболее эффективных препаратов с весьма широким диапазоном клинического применения – от купирования неосложненных гипертонических кризов и до длительного лечения больных АГ, СД и ХСН [4, 9]. Каптоприл остается одним из немногих ИАПФ, изменивших подходы к лечению пациентов с сердечной недостаточностью и улучшающих выживаемость у больных, перенесших острый ИМ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Cushman DW, Ondetti MA. History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Hypertension* 1991; 17: 589–92.
- Smith CG, Vane JR. The discovery of captopril. *FASEB Journal* 2003; 17: 788–9.
- Zanchetti A, Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management: is nice always good? *J Hypertens* 2012; 30: 660–8.

- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).]
- Терпигоров С.А., Никишенков А.М., Кабанова Т.Г. и др. Применение каптоприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (1): 21–6. [Terpigorev S.A., Nikishenkov A.M., Kabanova T.G. et al. Captopril in cardiovascular disease management. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (1): 21–6 (in Russian).]
- Hansson L, Lindholm LH et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–6.
- Приказ Минздрава России №549н от 07.08.2013 «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи». [Приказ Минздрава России №549н от 07.08.2013 "Ob utverzhdenii trebovaniy k komplektatsii lekarstvennyimi preparatami i meditsinskimi izdeliyami ukhodok i naborov dlia okazaniia skoroi meditsinskoi pomoshchi" (in Russian).]
- Mansoor GA, Frishman WH. Comprehensive management of hypertensive emergencies and urgencies. *Heart Dis* 2002; 4: 358–71.
- Мареев В.Ю., Фомин И.В. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58 (S6). [Mareev V.Iu., Fomin I.V. Klinicheskie rekomendatsii OSSN – RKO – RNMOT. Serdechnaia nedostatochnost': khronicheskai (KhSN) i ostrai dekompenirovannaia (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. *Kardiologiya*. 2018; 58 (S6) (in Russian).]
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273 (18): 1450–6.
- Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Влияние терапии на прогноз и выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью. *Рус. мед. журн.* 1999; 2: 9. [Mareev V.Iu., Daniellian M.O., Belenkov Iu.N. Vliianie terapii na prognoz i vyzhivaemost' bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *Rus. med. zhurn.* 1999; 2: 9 (in Russian).]
- 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.
- 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.
- Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360 (9335): 752–60.
- 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, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362 (9386): 782–8.
- Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003; 349 (20): 1893–906. DOI: 10.1056/NEJMoa032292
- Progress. Effects of a Perindopril-Based Blood Pressure-Lowering Regimen on Disability and Dependency in 6105 Patients With Cerebrovascular Disease: A Randomized Controlled Trial. *Stroke* 2003; 34 (10): 2333–8. DOI:10.1161 / 01. STR. 0000091397.81767.40

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Валикулова Фарогат Юсуфовна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: mumtos1951@list.ru

Королева Любовь Юрьевна – канд. мед. наук, доц., проф., ФГБОУ ВО ПИМУ

Мельниченко Олеся Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ПИМУ

Дурындина Елена Митрофановна – канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ПИМУ

Мурадова Фазлино Нурмухамедовна – студентка ФГБОУ ВО ПИМУ

Алексеева Мария Михайловна – студентка ФГБОУ ВО ПИМУ

Farogat Yu. Valikulova – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at Department of Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University. E-mail: mumtos1951@list.ru

Liubov Yu. Koroleva – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Privolzhsky Research Medical University

Olesia V. Melnichenko – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Privolzhsky Research Medical University

Elena M. Duryndina – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Privolzhsky Research Medical University

Fazlino N. Muradova – student, Privolzhsky Research Medical University

Maria M. Alekseeva – student, Privolzhsky Research Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019

XIII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии»

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)

Российское кардиологическое общество (РКО)

Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Союз реабилитологов России (СРР)

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

Министерство здравоохранения Нижегородской области

21–22 мая 2019 г., Нижний Новгород

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в объединенной XIII Российской научно-практической конференции РосОКР с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», которая состоится 21–22 мая 2019 г. в Нижнем Новгороде.

Основная тематика Конференции:

- Достижения, нерешенные вопросы кардиореабилитации в России.
- Лечение и реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией других органов.
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.
- Сочетанная реабилитация при кардиальной и сопутствующей соматической патологии.
- Медикаментозная терапия в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике.
- Реабилитация больных после хирургических вмешательств в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
- Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на курортах и в санаториях.
- Патофизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных.
- Методы диагностики и контроля в реабилитации.

Правила оформления тезисов

1. Тезисы принимаются оргкомитетом до 15 марта 2019 г.
2. Объем тезисов – 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожлуйста, используйте шрифт Times New Roman 12 пт., через один интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не подвергнутся редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилия и инициалы авторов, без указания научных степеней и титулов; с новой строки – учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературу. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес (e-mail): ERodzinskaya@gnicpm.ru (Родзинская Елена Михайловна, обязательно следует указать адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес).

Внимание!

Тезисы должны быть получены оргкомитетом до 15 марта 2019 г. Заявку на бронирование мест в гостинице направлять в оргкомитет Фомину Игорю Леонидовичу. E-mail: zentr-ma@yandex.ru. Тел.: +7 (831) 277-68-87. Моб.: +7 (908) 165-89-07.

Заявки на выступления направлять до 10 февраля 2019 г. по адресу оргкомитета: доктору медицинских наук, профессору Бубновой Марине Геннадьевне (MBubnova@gnicpm.ru), доктору медицинских наук, профессору Тарловской Екатерине Иосифовне (etarlovskaya@mail.ru), доктору медицинских наук Боровковой Наталье Юрьевне (borovkov-nn@mail.ru).

Участникам конференции выдается сертификат НМО с образовательными кредитами.

Адрес оргкомитета:

101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, ФГБУ НМИЦ профилактической медицины Минздрава России. Тел./факс: (495) 624-01-15. E-mail: MBubnova@gnicpm.ru (проф. М.Г.Бубнова).

Информационно-технические организаторы:

- Общественная организация «Медицинская ассоциация Нижегородской области». Председатель правления Фомин Игорь Леонидович. E-mail: zentr-ma@yandex.ru. Тел.: +7 (831) 277-68-87. Моб.: +7 (908) 165-89-07.
- Редакция газеты «Мир фармации и медицины»: Белова Ирина Алексеевна – оформление документов, статьи, информационные вопросы. Тел.: +7 (910) 881-33-87.

Адрес проведения конференции:

Нижний Новгород, конгресс-центр «Маринс Парк Отель» (ул. Советская, д. 12).

Информация о конференции размещена на сайте РосОКР и РКО (www.rosokr.ru, nzs-nn.ru).

Оргкомитет

Ведение пациента с одышкой на амбулаторном приеме

А.Л.Верткин^{✉1}, А.В.Тополянский^{1,2}, Г.Ю.Кнорринг¹, М.М.Шамуилова¹

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.И.Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения г. Москвы. 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21

[✉]kafedrakf@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Ведение больных с синдромом одышки остается сложным в плане диагностики и лечения вопросом амбулаторной медицины.

Цель. Обобщение современных представлений о направлениях диагностического поиска, дифференциальной диагностике при выявлении синдрома одышки, а также положений об основных терапевтических подходах с акцентом на использование диуретиков.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был систематизирован материал отечественных и зарубежных публикаций (PubMed, eLIBRARY и пр.) за последние 2–15 лет, актуальных клинических рекомендаций и гайдлайнов, приведены цитаты и представления классиков отечественной медицины о рассматриваемом феномене.

Результаты. Диагностика при синдроме одышки базируется на анализе анамнестических, объективных, лабораторных и инструментальных данных и требует от врача скрупулезного аналитического подхода для выявления причины, терапии основного заболевания и своевременного назначения патогенетического лечения. Одним из основных направлений патогенетической терапии остаются диуретики.

Заключение. Ведение пациента с одышкой на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи остается сложным, не до конца разработанным в плане диагностики и лечения междисциплинарным вопросом, требующим фундаментальных знаний и осведомленности о современных подходах к диагностике и терапии основных заболеваний, сопровождающихся одышкой.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, одышка, дыхательная недостаточность, диуретики, торасемид.

Для цитирования: Верткин А.Л., Тополянский А.В., Кнорринг Г.Ю., Шамуилова М.М. Ведение пациента с одышкой на амбулаторном приеме. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 98–104. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190279

Review

Management of a patient with dyspnea on an outpatient admission

Arkadii L. Vertkin^{✉1}, Aleksei V. Topolyansky^{1,2}, German Yu. Knorring¹, Marina M. Shamuilova¹

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

²S.I.Spasokukotsky City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 21, Vucheticha st., Moscow, 127206, Russian Federation

[✉]kafedrakf@mail.ru

Abstract

Background. Management of patients with dyspnea syndrome remains complicated in terms of diagnostics and treatment in outpatient conditions.

Aim. To present a summary of contemporary view of diagnostic search directions, differential diagnosis in dyspnea syndrome as well as of the main points of therapeutic approach with the focus on diuretics use.

Materials and methods. We systematized materials from Russian and foreign publications (PubMed, eLIBRARY and other) for the past 2–15 years as well as present clinical recommendations and guidelines, and provided citations and beliefs of Russian medicine classics about the discussed phenomena in order to write this review.

Results. The diagnostic approach in dyspnea syndrome is based in analysis of anamnestic, objective, laboratory and instrumental data and requires from the medical practitioner a scrupulous analytic approach to identify the cause of the disorder and to manage it prescribing pathogenic therapy on time. Diuretics use remains one of the basic approaches to pathogenic therapy.

Conclusion. Management of a patient with dyspnea in outpatient conditions remains challenging. It is an interdisciplinary issue that is not completely worked out in terms of diagnostics and treatment and requires fundamental knowledge and awareness of modern approaches to diagnostics and treatment of major disorders characterized with dyspnea syndrome.

Key words: heart failure, dyspnea, respiratory failure, diuretics, torasemide.

For citation: Vertkin A.L., Topolyansky A.V., Knorring G.Yu., Shamuilova M.M. Management of a patient with dyspnea on an outpatient admission. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 98–104. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190279

Как известно, одышка – достаточно частый повод обращения к врачу, она сопровождает многие заболевания как дыхательной, так и сердечно-сосудистой системы, по-разному беспокоя пациентов и, к сожалению, далеко не всегда имея благоприятный исход.

Великий русский клиницист Д.Д.Плетнев описывал ее так: «Дать точное определение понятию "одышка" затруднительно. Затруднительно потому, что здесь одновременно смешаны двоякого рода явления: объективные и субъективные. В одних случаях больной жалуется на одышку, между тем как врач не находит никаких симптомов ее, за исключением жалоб пациента и обратно. Могут быть налицо объективные симптомы одышки (учащение или урежение и углубление дыхания, цианоз), в то время как больной не жалуется на одышку» [1].

А.Л.Мясников писал: «Жалобы больных с сердечно-сосудистыми нарушениями сводятся прежде всего к одышке. Одышка у сердечных больных обычно возникает при физических напряжениях (ходьбе, подъеме по лестнице, мышечной работе). Пациенты, привыкшие к физической на-

грузке, реже предъявляют жалобы на одышку при нарушении со стороны сердечно-сосудистой системы, у нетренированных людей одышка возникает раньше и от минимальных нагрузок. В состоянии покоя одышка сердечного происхождения отмечается лишь у тяжелобольных. От одышки дифференцируют приступы удушья, которые могут развиваться внезапно, в покое или спустя время после физического (или душевного) напряжения; часто эти приступы появляются ночью, во время сна» [2].

Синдром одышки относится к наиболее частым причинам обращения к врачу и считается главным проявлением хронической сердечной недостаточности (ХСН) – одной из ключевых проблем медицины [3–6]. У большинства кардиологических больных острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ОДСН) определяется и как причина смерти. Согласно Европейским рекомендациям по лечению и диагностике ХСН и ОДСН (2014 г.) ХСН страдают более 10 млн пациентов. Прогнозы экспертов Европейского общества кардиологов неутешительны: доля больных с ХСН в ближайшем времени достигнет 3% от всей популяции [3].

Таблица 1. Возможные причины одышки
Table 1. Possible causes of dyspnea

Группа заболеваний	Конкретные заболевания
Заболевания сердечно-сосудистой системы	- Ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз) - Аортальные и митральные пороки разного генеза - Кардиомиопатии (алкогольная, дилатационная) - Нарушения сердечного ритма (чаще всего мерцательная аритмия) - Гипертоническая болезнь с формированием «гипертонического сердца» - Перикардит
Заболевания органов дыхания	- ХОБЛ (хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких) - БА - Обширные пневмонии - Рак легкого - Выпот в плевру (плеврит, гидроторакс) - Пневмоторакс - Интерстициальные заболевания легких (например, фиброзирующий альвеолит) - Тромбоэмболия ветвей легочной артерии - Инородное тело в дыхательных путях
Болезни крови	Анемия
Метаболические расстройства	- Ожирение - Метаболический ацидоз (диабетический; при почечной недостаточности, отравлениях салицилатами и антифризом) - Нарушения функции щитовидной железы
Психосоматические расстройства	- Вегетативная дистония - Тревожное состояние (панические атаки, гипервентиляционный синдром)

Современные определения одышки подразумевают субъективное ощущение дыхательного дискомфорта, которое включает в себя разнообразные по характеру и интенсивности ощущения и может сопровождаться или не сопровождаться объективными нарушениями дыхания (Американское торакальное общество, 1999). Одышка может сопутствовать гипер- и гиповентиляции, тахи- и брадипноэ, гипер- и гипопноэ, она может быть субъективной, объективной или субъективной и объективной одновременно. Удушье – максимальная выраженность одышки, характеризующееся мучительным чувством нехватки воздуха.

Стандартным мотивом обращения за медицинской помощью является желание больного облегчить симптомы и общее состояние, исключить наличие серьезной патологии. Однако одышка может возникать и у здоровых при значительной физической нагрузке, но расценивать это как признак заболевания следует лишь тогда, когда она развивается в покое и/или при незначительной нагрузке. Доктору следует исключить в первую очередь жизнеугрожающую патологию, например инфаркт миокарда, тяжелый приступ бронхиальной астмы (БА), тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и др. (табл. 1).

При дифференциальной диагностике одышки необходимо оценить факторы, способствующие ее возникновению или сопровождающие данное состояние (табл. 2).

Тревожными симптомами являются: тахикардия, цианоз, гипотония, тахипноэ, стридор, участие вспомогательной мускулатуры в дыхании, что свидетельствует о тяжести состояния и требует немедленной помощи.

Субъективные проявления одышки: больные жалуются на нехватку воздуха, учащенное дыхание, невозможность вдохнуть полной грудью, но при этом иногда подразумевают под одышкой боль, препятствующую дыханию. Важно уточнить, что тяжелее – вдохнуть или выдохнуть? Экспираторная одышка преимущественно наблюдается при нарушениях бронхиальной проходимости, инспираторная – при сердечной недостаточности – СН (недостаточный кровоток стимулирует дыхательный центр, который и заставляет больного дышать чаще и глубже).

При этом и выраженная бронхиальная обструкция может сопровождаться ощущением невозможности сделать полноценный вдох, при сердечной астме отек бронхов также вызывает явления бронхообструкции, а пациенты с тревожными состояниями нередко жалуются на невозможность глубокого дыхания. При БА после эпизода кашля с отхождением вязкой мокроты дыхание обычно улучшается, при СН выделение жидкой и пенящейся мокроты, как правило, облегчения не приносит.

Одним из ключевых вопросов считается взаимосвязь одышки с физической нагрузкой. При заболеваниях сердца, сосудистой и дыхательной системы одышка возникает или усиливается при нагрузке. Эпизодическое, не связанное с нагрузкой чувство нехватки воздуха (неполноценный вдох), потребность глубокого вдоха встречаются у пациентов с тревожно-депрессивными состояниями, вегетативной дистонией и гипервентиляцией. Толерантность к физической нагрузке у пациента (возникновение одышки в покое, разговоре, при подъеме по лестнице, прогулке по ровной поверхности) определяет тяжесть дыхательной недостаточности или СН. Одышка по ночам может наступить при БА, а у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями – свидетельствует о развитии сердечной астмы. При СН и дыхательной недостаточности удушье снижается в положении сидя, при ТЭЛА же одышка не имеет зависимости от положения тела, для вегетативной дистонии характерно уменьшение одышки при ходьбе.

Обязательна оценка общих симптомов, например, лихорадка может свидетельствовать об обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или пневмонии, а снижение/отсутствие аппетита и похудение подозрительны в плане онкопатологии. Пациенты с паническими атаками отмечают приступообразные состояния с широкой гаммой симптомов, включающих наряду с тревогой и нехваткой воздуха боль в левой половине грудной клетки, сердцебиение/тахикардию, головокружение, мышечную дрожь, парестезии и др.

Сбор анамнеза занимает ключевое место при опросе пациента с одышкой (табл. 3). Важен возраст, в котором появилась одышка: сердечно-сосудистые заболевания чаще возникают в пожилом и старческом, бронхообструктивные – в молодом, тревожные расстройства – в пубертатном или климактерическом.

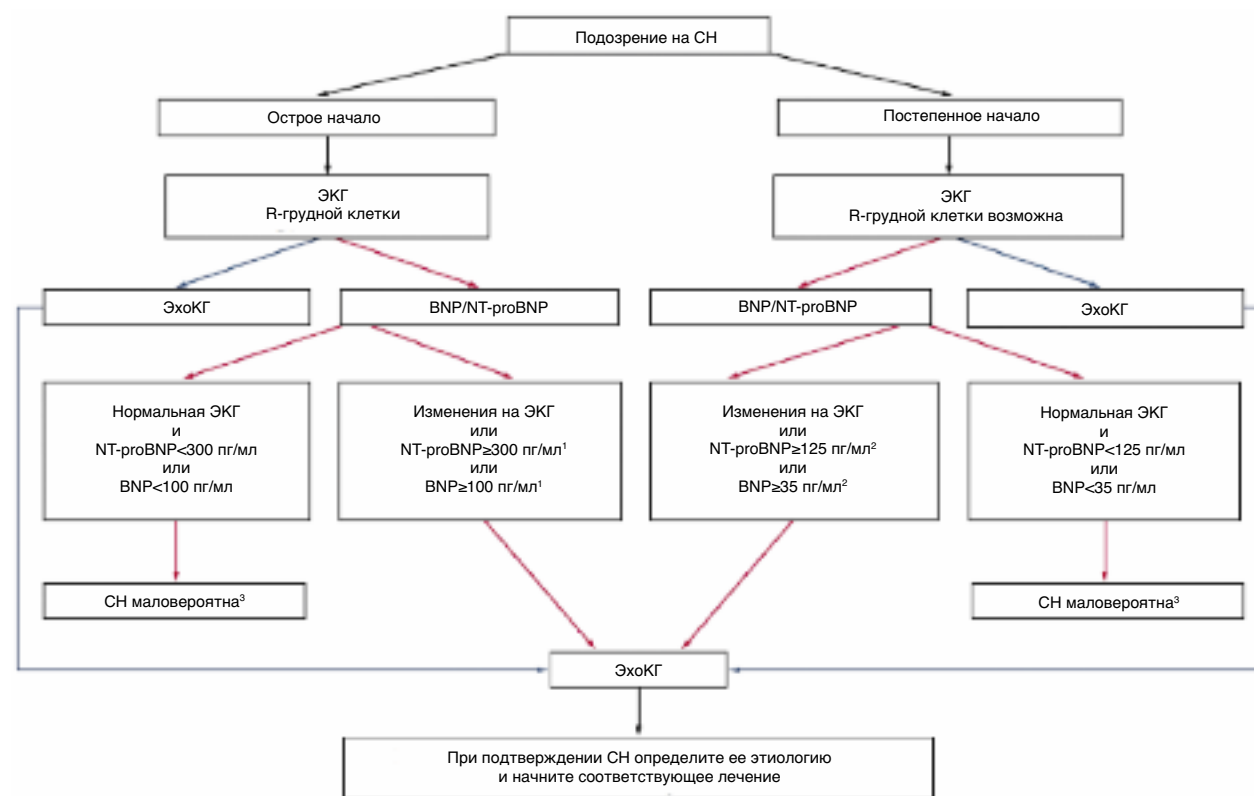
Таблица 2. Факторы риска, учитываемые при оценке одышки
Table 2. Risk factors that should be considered in dyspnea assessment

Нозологическая форма	Факторы риска
Ишемическая болезнь сердца	АГ, сахарный диабет, ожирение, гиперхолестеринемия, малоподвижный образ жизни, отягощенный семейный анамнез, курение, возраст и пол
ТЭЛА	Перелом костей нижних конечностей, госпитализация по поводу СН или мерцательной аритмии за последние 3 мес, протезирование коленных или тазобедренных суставов, травма; острый инфаркт миокарда в течение последних 3 мес; венозные тромбоэмболии и ТЭЛА в анамнезе, длительная иммобилизация, опухоли (риск выше при наличии метастазов), повреждение спинного мозга, заместительная гормональная терапия и др.
ХОБЛ	Табакокурение, профессиональные вредности (дыхательные irritants, в том числе пыль, содержащая кремний, кадмий и др.)
БА	Пыльца растений, бытовые аллергены, некоторые производственные факторы, отягощенная наследственность

Таблица 3. Клиническое значение анамнеза у больного с одышкой
Table 3. Clinical significance of anamnesis in a patient with dyspnea

Вопрос	Клиническая значимость ответа
Как давно появилась одышка?	Симптомы могут развиваться в течение часа при инфаркте миокарда с развитием острой левожелудочковой недостаточности, тяжелом приступе БА, ТЭЛА, панических состояниях. Внезапное удушье, сопровождающееся болью в грудной клетке, требует исключения спонтанного пневмоторакса. Остро развившееся удушье может быть проявлением обструкции верхних дыхательных путей (в том числе инородным телом) При острой пневмонии дыхательная недостаточность развивается несколько дней, а при анемии нарастает в течение нескольких недель и месяцев. При ХСН и ХОБЛ одышка беспокоит пациентов месяцами и годами
Что предшествовало ухудшению самочувствия?	Нарастанию СН может способствовать ишемия миокарда (с характерным болевым синдромом), повышают нагрузку на миокард АГ, нарушения ритма сердца, анемия, лихорадка, тиреотоксикоз Инфекция дыхательных путей может стать причиной обострения БА, также ее могут спровоцировать триггеры – табачный дым, лекарственные препараты и продукты питания, профессиональные раздражители, пыль и пыльца растений, шерсть животных, перья и пух птиц и т.п. Одышка может появиться вследствие перелома ребер, пневмоторакса, развития посттравматического плеврита Если приступ развился сразу после приема пищи, следует заподозрить аспирацию инородного тела Появление одышки после стресса требует дифференциации между обострением БА и синдромом гипервентиляции
Выявлены ли у пациента хронические заболевания, вызывающие одышку?	Тревожно наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, БА, ХОБЛ, болезней почек, анемии
Какие лекарства принимает пациент?	Препараты с отрицательным инотропным действием (β-адреноблокаторы, дилтиазем, верапамил) могут провоцировать нарастание СН, β-адреноблокаторы иногда провоцируют развитие бронхоспазма Амиодарон, метотрексат и другие лекарственные средства способны вызывать фиброз легких Прием нестероидных противовоспалительных препаратов может приводить к появлению одышки у пациентов с «аспириновой триадой» (БА, полипоз носа, непереносимость ацетилсалициловой кислоты). Нарастание СН или появление бронхообструкции нередко провоцируются отменой препаратов, принимаемых по этому поводу
Вредные привычки	Длительное курение повышает риск рака легких и ХОБЛ. Злоупотребление алкоголем провоцирует кардиомиопатию, нарушения сердечного ритма, СН

Рис. 1. Диагностический алгоритм при подозрении на СН [7].
Fig. 1. Diagnostic algorithm at suspicion on heart failure [7].



¹При остром дебюте повышение содержания натрийуретических гормонов может быть также связано с ОКС, аритмиями, ТЭЛА, выраженной ХОБЛ с перегрузкой правого предсердия, почечной недостаточностью, сепсисом. Постепенное начало повышения ассоциировано с пожилым возрастом (старше 75 лет), наджелудочковыми аритмиями, гипертрофией ЛЖ, ХОБЛ и хронической почечной недостаточностью [7, 8].

²Выбраны точки разделения, исключающие диагноз СН, что снижает частоту ложноотрицательных результатов и проведение непоказанных ЭхоКГ-исследований.

³На фоне терапии СН содержание натрийуретических гормонов может снизиться, также значимое повышение их не выявляется у больных с СН и сохраненной фракцией выброса.

¹In acute onset the increase in natriuretic hormones level can also be associated with acute heart failure, arrhythmias, thromboembolism of the pulmonary artery, severe chronic obstructive pulmonary disease with right atrium overload, renal insufficiency, and sepsis. Gradual onset is associated with elderly age (older than 75 years), supraventricular arrhythmias, left ventricular hypertrophy, chronic obstructive pulmonary disease and chronic renal insufficiency [7, 8].

²The points of separation are chosen that exclude heart failure diagnosis that decreases frequency of false-negative results and conduction of unjustified echocardiography tests.

³At the background of heart failure therapy the level of natriuretic hormones can decrease, and there is no significant increase in patients with heart failure and preserved ejection fraction.

Во время физикального осмотра важно оценить следующие симптомы:

1. Высокая температура свидетельствует об инфекции, а незначительный подъем первой отмечают при ТЭЛА, онкозаболеваниях.
2. Цианоз является признаком серьезной патологии сердца или легких. Он не выражен при анемии, для нее характерен бледный цвет кожи и видимых слизистых оболочек. При отравлении угарным газом кожа приобретает вишневый цвет.
3. Гипергидроз может быть признаком инфекции или инфаркта миокарда.
4. Выявление симптомов «часовых стекол» и «барабанных палочек» свидетельствует о наличии хронического заболевания легких, часто обнаруживаются при формировании бронхоэктазов.
5. Пациенты с одышкой и ХОБЛ – чаще тучные люди с бочкообразной грудной клеткой и цианозом или, напротив, подчеркнуто худые.
6. Отеки ног говорят о СН; односторонний отек ноги подозрителен в плане тромбоза глубоких вен ног (возможный источник ТЭЛА).
7. Долгий выдох через сомкнутые губы – яркий признак эмфиземы легких. Жесткое дыхание и сухие рассеянные хрипы выявляются при бронхиальной обструкции, незвонкие мелкопузырчатые хрипы ниже лопаток – при застойной СН. Физикальные изменения при пневмонии включают локальное укорочение легочного звука, крепитирующие или звонкие мелкопузырчатые хрипы, жесткое или бронхиальное дыхание. Бронхиальное дыхание может выслушиваться также при раке легкого. При пневмотораксе на стороне поражения выявляют тимпанит, дыхание резко ослаблено или не проводится. Тупой перкуторный звук наблюдается при выпоте в плевральную полость.
8. Смещение верхушечного толчка вниз и влево свидетельствует о кардиомегалии (и, соответственно, говорит в пользу сердечной природы одышки). Анализ сердечных тонов и наличие сердечных шумов позволяют обнаружить аортальные и митральные пороки сердца. Характерный признак СН – появление III тона и ритм галопа. Наличие аритмии указывает на СН, в то же время мерцательная аритмия – фактор риска ТЭЛА. Артериальное давление (АД) чаще всего бывает нормальным, повышается при тревожном состоянии, падение его – возможный признак развития шока.
9. Слышимые на расстоянии сухие хрипы характерны для БА. Вместе с тем kloкочущее дыхание возникает при острой левожелудочковой не-

достаточности. Одышка сочетается с болью в грудной клетке при остром инфаркте миокарда, ТЭЛА, спонтанном пневмотораксе, с продуктивным или непродуктивным кашлем – при ХОБЛ, сердечной астме, пневмонии, кровохарканьем (при бронхоэктазах, раке легкого, туберкулезе легких, ТЭЛА), сердцебиением (при мерцательной аритмии), симметричными отеками (при сердечной, почечной недостаточности), обмороком (при ТЭЛА). Анализ данных лабораторных исследований также дает врачу много ценной информации, например, позволяет выявить анемию, способную провоцировать нарастание СН или вызывающую одышку сама по себе. Эритроцитоз может сопровождать течение ХОБЛ, лейкоцитоз же указывает на инфекции нижних дыхатель-

ных путей (пневмонию или гнойный бронхит). Эозинофилия – признак БА, аллергии. Повышение СОЭ помимо инфекции может свидетельствовать об опухолевом процессе.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) у больных с левожелудочковой СН иногда выявляют признаки перегрузки левого желудочка (ЛЖ), аритмии, рубцовые изменения миокарда, у пациентов с ХОБЛ, ТЭЛА, первичной легочной гипертензией – перегрузку правых отделов сердца. На рентгеновском исследовании грудной клетки при левожелудочковой недостаточности выявляют кардиомегалию, признаки застоя в малом круге кровообращения, выпот в плевральной полости; при ХОБЛ – признаки пневмо-склероза, эмфиземы легких.

Диагностические исследования у амбулаторных больных с подозрением

Таблица 4. Дифференциальный диагноз ОСН и ХСН
Table 4. Differential diagnosis of acute heart failure and chronic heart failure

Синдромы	ХСН	ОСН
Тахикардия >100 в минуту	+	+
Гипотония систолического АД<120 мм рт. ст.	+	++
Одышка >20 дыхательных движений в минуту	+	+
Ортопноэ	+	+
Асцит	+	-
Гидроторакс	+	-
Гидроперикард	+	-
Отеки ног	++	+
Болевой синдром за грудиной	-	+
Чувство тревоги	+	+
Интерстициальный отек легкого	+	++
Альвеолярный отек легкого	-	+
Кардиальный фиброз печени	+	-
Резистентный отечный синдром	+	-
Сопутствующая пневмония	+	-

Примечание. ++ – ведущий симптом.
Note. ++ – the leading symptom.

на СН, согласно «Клиническим рекомендациям ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение» (2018 г.), таковы [7]:

Исследования, показанные всем больным:

- Трансторакальная ЭхоКГ рекомендована для оценки структуры и функции сердца, в том числе диастолической функции и фракции выброса ЛЖ; помогает диагностировать СН, определить дальнейший план лечения, контролировать его эффективность, оценивать прогноз.
- Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях рекомендована для определения ритма сердца, частоты сердечных сокращений, ширины и формы комплекса QRS, а также выявления иных важных нарушений. ЭКГ помогает определить дальнейший план лечения и оценить прогноз. Нормальная ЭКГ практически исключает наличие систолической СН.
- Определение биохимических показателей крови (натрия, калия, кальция, соотношения содержания мочевины в моче и крови, печеночных ферментов и билирубина, ферритина и расчет общей железосвязывающей емкости крови, расчет скорости клубочковой фильтрации по содержанию креатинина в крови по формуле CKD-EPI), соотношения альбумин/креатинин в моче и оценка функции щитовидной железы показаны в следующих случаях:
- перед началом приема диуретиков; средств, подавляющих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; антикоагулянтов, для контроля их безопасности;
- выявления устранимых причин СН (например, гипотиреоза и дисфункции щитовидной железы) и сопутствующих заболеваний (например, дефицита железа) для определения прогноза.

Развернутый общий анализ крови рекомендован для выявления анемии, которая может давать сходные с СН симптомы и клинические признаки; кроме того, анемия способна провоцировать усугубление СН.

Измерение содержания натрийуретических гормонов (BNP или NT-proBNP) показано для исключения альтернативной причины одышки (если уровень ниже значения, используемого для исключения СН, – ее наличие крайне маловероятно) для определения прогноза.

Рис. 2. Виды СН.
Fig. 2. Types of HF.

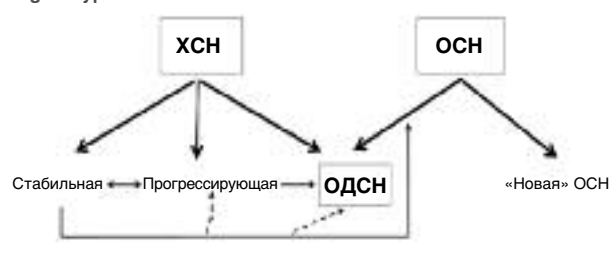


Рис. 3. Число пациентов с декомпенсированной ХСН, госпитализированных в КРО.
Fig. 3. Number of patients with chronic heart failure decompensation admitted to KRO.



Рис. 4. Сравнительная долгосрочная эффективность диуретиков при ХСН [8].
Fig. 4. Comparative long-term effectiveness of diuretics in chronic heart failure [8].



Рентгенография грудной клетки применяется, чтобы выявить/исключить некоторые виды заболеваний легких, например, рак (не исключает астму/ХОБЛ/альвеолит). Она также может выявить застой/отек легких и более полезна у больных с предполагаемой острой СН (ОСН); рис. 1.

Закономерным проявлением нарастающей ХСН является декомпенсация – причина более 5% всех неотложных госпитализаций в стационары в Европе, она выявляется у 10% находящихся в стационарах пациентов.

Течение декомпенсации разнится от быстрого начала и прогрессирования симптомов в течение нескольких часов до постепенного развития клинической картины в течение нескольких недель (рис. 2).

Прогрессирующая ХСН представляет угрозу для жизни и во многих случаях требует немедленной госпитализации; при таком развитии ситуации предложен термин ОДСН, который включает:

Таблица 5. Шкала оценки состояния при ХСН в модификации В.Ю.Мареева
Table 5. Rating scale for condition of a patient with chronic heart failure in modification by V.Y.Mareev

Синдромы	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Одышка	Нет	При нагрузке	В покое	-
Изменилась ли за последнюю неделю масса тела?	Нет	Увеличилась	-	-
Жалобы на перебои в работе сердца	Нет	Есть	-	-
В каком положении находится в постели?	Горизонтально	С приподнятым головным концом (2 подушки)	+ просыпается от удушья	Сидя
Набухшие шейные вены	Нет	Лежа	Стоя	-
Хрипы в легких	Нет	Нижние отделы (до 1/3)	До лопаток (до 2/3)	Над всей поверхностью легких
Наличие ритма галопа	Нет	Есть	-	-
Увеличена ли печень?	Не увеличена	До 5 см	Более 5 см	-
Отеки	Нет	Пастозность	Отеки	Анасарка
Уровень систолического АД, мм рт. ст.	>120	100–120	<100	-

Примечание. I ФК≤3 баллов, II ФК – 4–6 баллов, III ФК – 7–9 баллов, IV ФК>9 баллов.
 Note. I FC≤3 points, II FC – 4–6 points, III FC – 7–9 points, IV FC>9 points.

Таблица 6. Фармакологические различия основных диуретиков
Table 6. Pharmacological differences of main diuretics

Параметры	Торасемид	Фуросемид
Биодоступность, %	80–100	10–100 (в среднем 50)
Ухудшение всасывания при приеме с пищей	Нет	Да
Метаболизм	80% в печени	50% в почках
Период полувыведения, ч:		
• в норме	3–4	1
• при застойной СН	6	1,3
• при нарушении функции почек	4–5	1,6
• при нарушении функции печени	8	2,3
Время начала действия при приеме внутрь, мин	30–60	30–60
Длительность действия, ч	14–18	4–5

- быстрое прогрессирование ХСН;
- развитие тех же острых состояний, приводящих к новой ОСН (острый инфаркт, ТЭЛА, острые клапанные поражения и т.д.); см. рис. 2.

К ОДСН приводят и ХСН и ОСН. Однако необходимо четко себе представлять различия в их клинической картине (табл. 4).

Очевидно, что врач поликлиники, используя известные диагностические приемы (табл. 5), должен правильно оценить состояние больного, изменить при необходимости терапию, определить показания для стационарного лечения.

Число пациентов, госпитализированных в кардиореанимационное отделение (КРО) с декомпенсированной ХСН, ежегодно возрастает. Так, за 2014 г. из 3325 больных, гос-

питализированных в КРО в нашей больнице, у 2250 (67,7%) выявлена ОДСН: ОСН развилась на фоне ХСН в 80% случаев, а у 20% возникла впервые (рис. 3) [5].

Важно, что большинство пациентов переживают повторные эпизоды ОДСН, поэтому усилия врачей направлены на уменьшение риска декомпенсации ХСН и внезапной смерти, а также стабилизацию больного в рамках текущего функционального класса (ФК).

Современные реалии таковы, что рецидивирующие эпизоды декомпенсаций ХСН все чаще отмечаются на фоне коморбидной патологии, артериальной гипертензии (АГ), дисфункции почек, предрасположенности к аритмии, резистентности к диуретикам [6, 9].

По данным регистра ADHERE, появляется все большее число пациентов с резистентностью к диуретикам, оно превышает 20% от всех страдающих ХСН. Понятно, что декомпенсированные больные требуют не только интенсификации проводимой терапии (повышения дозировок или изменения путей введения, например инфузии петлевых диуретиков), но и назначения новых лекарственных препаратов [10].

Торасемид – первый диуретик, для которого отмечено не только влияние на симптоматику пациентов с ХСН, но и на прогрессирование болезни и течение патологических процессов в сердечной мышце (табл. 6). При этом торасемид обеспечивает стабильное диуретическое действие при пероральном приеме, эффективен при АГ, уменьшает риск тромбозов, повышает мобильность пациентов, и, соответственно, их приверженность лечению.

По диуретическому эффекту торасемид в дозировке 5 мг соответствует 25 мг гидрохлоротиазида, а в дозировке 10 мг – 40 мг фуросемида. При этом всасывание торасемида в отличие от фуросемида не зависит от тяжести СН. Исследование TORIC Study, включавшее 1377 пациентов, доказа-

Таблица 7. Алгоритм применения диуретиков при ХСН
Table 7. Algorithm of diuretics use in chronic heart failure

ФК	Показания
I	Нет показаний
II (без застоя)	Малые дозы торасемида (2,5–5 мг)
II (с застоем)	Тиазидные (петлевые) диуретики + спиронолактон (100–150 мг)
III (поддерживающее лечение)	Петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза
III (декомпенсация)	Петлевые диуретики (лучше торасемид) + тиазидные диуретики + антагонисты альдостерона
IV	Петлевые диуретики (дважды в день и внутривенно капельно в высоких дозах) + тиазидные диуретики + антагонисты альдостерона + при необходимости ультрафильтрация или механическое удаление жидкости

ло, что торасемид оказывает статистически лучшее влияние на основные конечные точки – как общую, так и сердечную смертность по сравнению с фуросемидом [11] (рис. 4).

В исследовании C.Dunn и соавт. сравнена эффективность торасемида и фуросемида у 50 больных с ХСН II–III ФК, не отвечавших на терапию фуросемидом в низкой дозировке и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [11]. Пациентам основной группы назначали торасемид по 4–8 мг/сут, в то время как больные группы сравнения принимали фуросемид в прежней дозировке (20–40 мг/сут). Терапия торасемидом на протяжении 6 мес обеспечивала статистически значимое уменьшение конечного диастолического размера, индекса массы миокарда, диастолической дисфункции ЛЖ и концентрации натрийуретического пептида. В группе принимавших фуросемид эти изменения отсутствовали. Авторы объясняют указанные эффекты блокадой рецепторов альдостерона под действием торасемида.

Накопленный опыт применения торасемида определяет его место в алгоритме применения диуретиков при ХСН (табл. 7).

В Российской Федерации в последние годы успешно применяется генерик торасемида – препарат Тригрим. Сочетание клинической и фармакоэкономической эффективности обосновывает его более широкое применение в амбулаторно-поликлинической практике при ведении больных с ХСН. Несмотря на то что все петлевые диуретики в эквивалентных дозах увеличивают диурез, их эффективность ухудшается при нарушении функции почек или всасывания в желудочно-кишечный тракт. Поэтому выбор препарата определяется особенностями его фармакокинетики и фармакодинамики. Торасемид (в отличие от фуросемида) обладает более высокой и доказанной биодоступностью, длительным периодом полувыведения и оказывает стабильное диуретическое действие. Эти свойства определяют его повышенную эффективность у больных с СН, которая продемонстрирована в ряде контролируемых клинических исследований [9–12].

Важным преимуществом торасемида считается пониженный риск гипокалиемии. Предполагается, что он не только за счет калийсберегающего эффекта, но и за счет блокирования альдостероновых рецепторов эпителия почечных канальцев, а это тормозит действие альдостерона на сердечную ткань, оказывая положительное влияние на процессы его ремоделирования у больных АГ и ХСН [10, 13].

Тригрим не оказывает отрицательного действия на метаболические показатели: не вызывает гипокалиемии, гипомagneмии, гиперурикемии, не нарушает липидный и углеводный обмен, обладает хорошей переносимостью, улучшает качество жизни пациентов и прогноз заболевания.

Выводы

Торасемид является эффективным с клинической и фармакоэкономической точки зрения препаратом, он обладает высокой и предсказуемой биодоступностью, длительным периодом полувыведения и оказывает стабильное ди-

уретическое действие. Благодаря этим свойствам торасемид может быть рекомендован для широкого применения в амбулаторно-поликлинической практике при ведении больных с СН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Основы клинической диагностики для врачей и студентов. Под ред. А.М.Левина, Д.Д.Плетнева. М.–Л.: Госиздат, 1928.
[Osnovy klinicheskoi diagnostiki dlia vrachei i studentov. Pod red. A.M.Levina, D.D.Pletneva. Moscow–Leningrad: Gosizdat, 1928 (in Russian).]
2. Мясников А.Л. Основы диагностики и частной патологии (пропедевтика) внутренних болезней. М.: Медгиз, 1952.
[Miasnikov A.L. Osnovy diagnostiki i chastnoi patologii (propedevtika) vnutrennikh boleznei. Moscow: Medgiz, 1952 (in Russian).]
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. Кардиология. 2008; 2: 6–16.
[Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. Lechenie serdechnoi nedostatochnosti v XXI veke: dostizheniya, voprosy i uroki dokazatel'noi meditsiny. Kardiologiya. 2008; 2: 6–16 (in Russian).]
4. Кутузова А.Э. Комплексная реабилитация больных хронической сердечной недостаточностью. Доктор.Ру. 2013; 6 (84): 10–5.
[Kutuzova A.E. Kompleksnaia reabilitatsiia bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Doktor.Ru. 2013; 6 (84): 10–5 (in Russian).]
5. Верткин А.Л., Тополянский А.В., Петровская Т.П. Пациент с одышкой на амбулаторном приеме. Амбулаторный прием. 2016; 1 (4): 13–20.
[Vertkin A.L., Topolianskii A.V., Petrovskaya T.P. Patsient s odyshkoi na ambulatornom prieme. Ambulatornyi priem. 2016; 1 (4): 13–20 (in Russian).]
6. Верткин А.Л., Ховасова Н.О., Наумов А.В. Коморбидный пациент – герой нашего времени. Доктор.Ру. Спецвып.: Амбулаторный прием. 2014; 5 (9): 31–6.
[Vertkin A.L., Khovasova N.O., Naumov A.V. Komorbidnyi patsient – geroi nashego vremeni. Doktor.Ru. Spetsvyp.: Ambulatornyi priem. 2014; 5 (9): 31–6 (in Russian).]
7. 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 (6S): 8–158.
[Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii OCSN – RKO – RNMOT. Serdechnaia nedostatochnost': khronicheskaya (KhsN) i ostraya dekompensovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie. Kardiologiya. 2018; 58 (6S): 8–158 (in Russian).]
8. Некрасов А.А., Мельниченко О.В., Фролов А.Г. и др. Определение и роль NT-proBNP при хронической обструктивной болезни легких и при ее сочетании с ишемической болезнью сердца. Военно-мед. журн. 2011; 332 (3): 78–81.
[Nekrasov A.A., Mel'nicenko O.V., Frolov A.G. et al. Opredelenie i rol' NT-proBNP pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh i pri ee sochetanii s ishemichekoi bolezniu serdtsa. Voenno-med. zhurn. 2011; 332 (3): 78–81 (in Russian).]
9. Преображенский Д.В., Некрасова Н.И., Хосева Е.Н. и др. Торасемид – эффективный петлевой диуретик для длительной терапии артериальной гипертензии. Кардиология. 2011; 4: 67–73.
[Preobrazhenskii D.V., Nekrasova N.I., Khoseva E.N. et al. Torasemid – effektivnyi petlevoy diuretik dlia dlitel'noi terapii arterial'noi gipertonii. Kardiologiya. 2011; 4: 67–73 (in Russian).]
10. Cosin J, Diez J, TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002; 4 (4): 507–13.
11. Dunn C.J., Flitton A., Brogren R.N. Torasemide. Review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs 1995; 49 (1): 121–42.
12. Yamato M, Sasaki T, Honda K et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. Circ J 2003; 67 (5): 384–90.
13. Верткин А.Л., Тополянский А.В., Кнорринг Г.Ю., Абдуллаева А.У. Одышка у пациента на амбулаторном приеме. РМЖ. 2017; 4: 290–5.
[Vertkin A.L., Topolianskii A.V., Knorrning G.Yu., Abdullaeva A.U. Odyshka u patsienta na ambulatornom prieme. RMZh. 2017; 4: 290–5 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Верткин Аркадий Львович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: kafedrak@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-8608>

Тополянский Алексей Викторович – д-р мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», зав. отд.-нем кардиологии ГБУЗ «ГКБ им. С.И.Спасокукоцкого»

Кнорринг Герман Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: knorrning@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>

Шамуилова Марина Мионовна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Arkadii L. Vertkin – D. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University. E-mail: kafedrak@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-8608>

Aleksei V. Topolyansky – D. Sci. (Med.), Assistant Professor at Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Head of Cardiology Department S.I.Spaskokukotsky City Clinical Hospital

German Yu. Knorrning – Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University. E-mail: knorrning@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>

Marina M. Shamulova – D. Sci. (Med.), Prof. at Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine, A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University

