

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**В Казахстане растет
число сложнейших
кардиохирургических
вмешательств**

**Гидролизаты
плаценты человека
в реконструктивной
терапии соединительной
ткани хряща и суставов**

**Механизмы развития
заболевания и подбор
терапии для пациентов
с ИБС: есть ли
взаимосвязь?**

**Выбор
антитромбоцитарной
терапии у пациентов со
стабильной стенокардией**

**Генетические
заболевания: открыт
новый механизм
их развития**



№10 (105), 2018

**Кардиология
Ревматология**



ISSN 2415-8291

05
9 772415 829163



Ранокардум®

(Ранолазин)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ

Ранокардум®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Ранолазин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой с пролонгированным высвобождением 500 мг, 750 мг и 1000 мг

СОСТАВ

Одна таблетка содержит *активные вещества* – ранолазина 500 мг, 750 мг или 1000 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Прочие препараты для лечения заболеваний сердца. Прочие кардиотонические препараты. Ранолазин.

Код АТХ С01ЕВ18

Фармакодинамика

Удлинение интервала QT, вызванное ранолазином, на поверхностной ЭКГ является результатом ингибирования калиевых каналов, что приводит к удлинению вентрикулярного потенциала действия.

Эти эффекты препарата не зависят от уменьшения частоты сердечных сокращений, артериального давления или расширения сосудов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

стабильная стенокардия

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендованная начальная доза препарата Ранокардум® для взрослых составляет 500 мг 2 раза/сут. Через 2-4 недели дозу при необходимости увеличивают до 1000 мг 2 раза/сут. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Часто: головокружение, головная боль, запоры, тошнота, рвота, астеня.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Почечная недостаточность тяжелой степени (КК < 30 мл/мин); печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по классификации Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью) степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса I A (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид), кроме амиодарона; соталолом; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (только для 1000 мг); повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность и период лактации детский и подростковый возраст до 18 лет.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Одновременное применение ранолазина и мощных ингибиторов изофермента СYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон) противопоказано.

Грейпфрутовый сок также является мощным ингибитором изофермента СYP3A4.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

Перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению.

Адрес организации на территории Республики Казахстан: принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей; ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства.

**ТОО «Фирма Евросервис-Ист»,
РК, г. Алматы, пр. Достык, д. 12/24, кв. 60
Тел.: 8 (727) 389 95 45; Сот.: 8 702 910 59 50
E-mail: monkenova@euroservice-east.kz**

РК-ЛС-5№022881, от 28.03.2017 г. Без ограничения срока действия.

РК-ЛС-5№022880, от 28.03.2017 г. Без ограничения срока действия.

РК-ЛС-5№022879, от 28.03.2017 г. Без ограничения срока действия.

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.

Зарегистрированный тираж:
4000 экз.

Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:

Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Козлова И.Ю. (Астана)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:

Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина

Технический редактор:

Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:

Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и рекламодатели.
Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сагпаева, 30а/3

Уважаемые читатели!

Очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» посвящен актуальным разделам медицины – кардиологии и ревматологии. Понимая всю актуальность и важность данной проблемы, мы с первых страниц знакомим вас с материалами Конгресса и Форума кардиологов, прошедших в Алматы. Форум экспертов проходил под эгидой Ассоциации кардиологов Казахстана «Проблема контроля и достижения целевых показателей АД у пациентов с АГ и гипертоническими кризами в Казахстане».



По результатам выступлений и обсуждения на заседании Форума эксперты Ассоциации кардиологов Казахстана пришли к выводу, что пересмотр клинических руководств необходим в целях улучшения качества оказания медицинской помощи населению, создания эффективного и легкого в использовании инструмента для врачей ПМСП, а также юридической защиты врача в спорных медицинских ситуациях.

В современной медицине подходы в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний регулярно пересматриваются в связи с появлением новых данных.

В Клубе кардиологов рассматриваются новые возможности в диагностике и лечении больных с артериальной гипертензией, профилактика когнитивных нарушений при артериальной гипертензии.

Актуальная тема, которую рассматривают в Клубе ревматологов: представлены результаты экспериментальных исследований препаратов на основе гидролизата плаценты человека для терапии моделей артрита. Рассмотрены перспективы клинического применения препаратов ГПЧ для лечения артрита.

Для практических врачей будут полезны и интересны материалы, в которых описываются и установлены причины, по которым лица, несущие идентичные мутации генов, в конечном итоге имеют различную тяжесть или клинические проявления тех или иных заболеваний. Воспалительный артрит и остеоартрит: рекомендации 2018 г. по физической реабилитации.

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz

С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

В Казахстане растет число сложнейших кардиохирургических вмешательств.....	6
Форум экспертов под эгидой Ассоциации Кардиологов Казахстана «Проблема контроля и достижения целевых показателей АД у пациентов с АГ и гипертоническими кризами в Казахстане»	11

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Результаты неинвазивного активационного картирования сердца у больных с «идиопатическими» желудочковыми аритмиями в сопоставлении со структурными характеристиками миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца. <i>Н.А. Миронова, Л.Г. Егизарян, О.П. Апарина, Т.А. Малкина, О.В. Стукалова, С.А. Бакалов, С.П. Голицын</i>	16
Механизмы развития заболевания и подбор терапии для пациентов с ИБС: есть ли взаимосвязь?.....	24
Телмисартан проявляет органопroteкцию и уменьшает частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в дополнение к антигипертензивному действию. <i>А.В. Савустьяненко</i>	30

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ.

Резолюция Совета Экспертов по гипокалиемии	39
Медико-социальные аспекты комплексной реабилитации пациентов, перенесших транзиторные ишемические атаки. <i>Е.В. Костенко, Н.В. Полунина, В.Г. Кравченко</i>	48
Новый блокатор рецепторов ангиотензина II Эдарби® как часть патогенетического лечения артериальной гипертонии у больных с метаболическими нарушениями. <i>И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова, Н.В. Блинова, А.Н. Рогоза</i>	54

КЛУБ КАРДИОЛОГОВ: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ – НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Программа ПОТЕНЦИАЛ: использование фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина обеспечивает высокую приверженность к терапии, эффективное и безопасное снижение артериального давления у пациентов с ранее неэффективной комбинированной терапией. <i>М.Г. Глезер</i>	64
Что нужно знать об артериальной гипертонии в пожилом возрасте? <i>Ю.В. Котовская</i>	74
Клинические особенности артериальной гипертонии в пожилом и старческом возрасте и обоснование применения комбинации амлодипин/индапамид ретард. <i>Ж.Д. Кобалава, Е.К. Шаварова</i>	78
Профилактика когнитивных нарушений при артериальной гипертонии: потенциал антагониста кальция нитрендипина <i>Ю.В. Котовская, Н.В. Котовская</i>	90

ОБЗОРЫ

Роль дефицита магния в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние проблемы. <i>Д.Э. Майлян</i>	97
Выбор антитромбоцитарной терапии у пациентов со стабильной стенокардией. <i>М.В. Архипов</i>	104

КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ. АРТРИТЫ: СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Гидролизаты плаценты человека в реконструктивной терапии соединительной ткани хряща и суставов. <i>О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Е.А. Диброва, А.В. Гилельс, В.И. Демидов</i>	110
Оптимизация метода прогнозирования клинического исхода реактивных артритов у детей. <i>О.Е. Челпаченко, Е.И. Данилова, И.А. Никифоров, И.Н. Чайникова, Н.Б. Перунова, Е.В. Иванова</i>	117

НОВОСТИ.....	122
--------------	-----

**Доктор,
Вы подписались
на журнал
«Человек
и Лекарство -
Казахстан»?**



* Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей

Самостоятельно и Министерством здравоохранения РК, Сертификат № 7441/01-00

Где купить на сайте www.cml.kz

Контактный телефон: +7 727 007 70 40

В Казахстане растет число сложнейших кардиохирургических вмешательств

Болезнь легче предупредить, чем лечить – под таким девизом в Алматы с 6 по 8 июня 2018 года проходили X Конгресс кардиологов, V Съезд терапевтов Республики Казахстан, IX Конгресс Ассоциации кардиологов Тюркского мира. В рамках масштабного форума в честь 40-летия Алма-Атинской декларации ВОЗ по первой медицинской скорой помощи (ПМСП) проведена конференция «Общества аритмологов стран Шелкового пути» с участием ведущих ученых и практиков нашей страны и представителей известных мировых школ лечения сердечно-сосудистых патологий.



Организаторы: Министерство здравоохранения Республики Казахстан, НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Ассоциация кардиологов Республики Казахстан, Ассоциация терапевтов Республики Казахстан, Ассоциация кардиологов Тюркского мира.

Конгресс начался с мастер-классов на базе НИИ кардиологии и внутренних болезней Минздрава Казахстана и продлился 4 дня. В числе других проведен мастер-класс по аутоиммунным заболеваниям в ревматологии, сердечно-сосудистым и терапевтическим заболеваниям.

Программа конгресса была насыщенной, проходила с 9 часов утра до 6 часов вечера. Участники конгресса – ученые, руководители здравоохранения Казахстана, главные специалисты, кардиологи, аритмологи, интервенционные кардиологи и кардиохирурги, обсудили вопросы организации кардиологической и терапевтической службы, новые подходы к диагностике, лечению и профилактике

тромбозов, хронической сердечной недостаточности. Обсуждалась новая концепция профилактики сердечно-сосудистых событий: инновационный полипилл, новое в интервенционной кардиологии и аритмологии.

По данным ВОЗ, ежегодно в результате инфарктов и инсультов умирают 17,1 млн. человек. В Казахстане уровень смертности от ССЗ среди всех причин смертности в последние годы вырос до 55%. В республике зарегистрировано почти 2 млн. человек, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Показатель смертности в Казахстане из-за болезней системы кровообращения почти в 2 раза выше, чем в европейских странах. Только в прошлом году эти болезни унесли жизни 32 тысяч человек.

Президент Ассоциации кардиологов Казахстана доктор медицинских наук, профессор Салим Беркинбаев, открывая конгресс и выступая с докладом на тему «Достижения и перспективы развития кардиологической и кардиохирургической службы в Республике Казахстан», отметил, что на сегодня в стране внедрены новейшие методы диагностики и лечения болезней системы кровообращения, активно развивается интервенционная кардиология, электрофизиологические методы диагностики и лечения заболеваний сердца. Количество сложнейших кардиохирургических вмешательств, проводимых казахстанскими специалистами, увеличивается. Успешно внедряются современные методы диагностики и лечения заболеваний внутренней патологии, в том числе гастроэнтерологии, гепатологии, эндокринологии, аллергологии и нефрологии.

Такие мероприятия помогают развитию сотрудничества, разработке практических рекомендаций по совершенствованию системы здравоохранения в Казахстане, отметил генеральный директор компании «SANTO» Ижи Урбанец.

По его словам, предоставляемые компанией кардиопрепараты успешно используются в терапии пациентов различных нозологий,

для комплексной терапии артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. В кардио-портфеле «SANTO» присутствуют почти все необходимые и востребованные молекулы для профилактики и лечения этих недугов: молекулы небиволола и эплеренона, весь спектр статинов, гипотензивных препаратов, в числе которых индапамид, периндоприл, валсартан для моно- и комбинированной терапии.

Профилактика болезней системы кровообращения актуальна для Казахстана. В Госпрограмме развития здравоохранения «Денсаулық» на 2016–2019 годы отмечается, что болезни системы кровообращения в 22,3% случаев являются ведущей причиной смерти. Наиболее часты – ишемическая болезнь сердца, сосудистое поражение мозга, от которых ежегодно умирают около 30 тысяч человек.

В Национальной скрининговой программе, реализуемой в Казахстане с 2008 года, целевой группой для раннего выявления являются заболевания системы кровообращения. Раннее выявление факторов риска – определяющая мера в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

По данным ВОЗ, здоровье человека лишь на 15% зависит от организации медицинской службы, столько же приходится на генетические особенности, а значительная доля определяется образом жизни и факторами риска.

В этой связи актуальны мероприятия по формированию новых поведенческих установок, снижающих распространенность факторов риска: профилактика курения, злоупотребление алкоголем, ожирение, физическая активность.

По данным эпидемиологического исследования, проведенного НИИ кардиологии и внутренних болезней Минздрава РК, в 5 регионах Казахстана наиболее распространенными факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в целом являются неправильное питание (недоста-

точное употребление овощей и фруктов) – 78,8%, избыточная масса тела – 63%, гиподинамия – 53,7% и гиперхолестеринемия – 40,2%. Среди обследованного населения число курящих в среднем составило 11,8%. Частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ), по данным опроса, составила 40,5%, стенокардии – 9,7%, перенесенного инфаркта миокарда – 2,5%, перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – 2,8%, фибрилляции предсердий – 2,9%.

С «Обзором последних данных липидснижающей терапии» поделился на конгрессе член руководства департамента сосудистых заболеваний в академическом медицинском центре Амстердама профессор Гронингского университета (Нидерланды) Питер Лансберг.

Профессор уделит много внимания дозам препаратов для лечения болезней пациентов. «80 мг оторвастатина (1 табл.) вместо 20 мг – правильная доза для людей с шунтами», – уверен эксперт с огромным стажем работы в кардиологии.

Он полагает, что статины принимаются на протяжении всей жизни.

«Нельзя прекратить статины и перейти на диету – это риск», – предупреждает доктор.

Учитывая страну организации конгресса – Казахстан, доктор дал рекомендации ее жителям и населению Азии в целом. По его мнению, риск длительного приема статинов в дозе 80 мг заключается лишь в побочных эффектах в виде болей в мышцах, которые возникают в 3–5% случаев. И поэтому он рекомендует лицам азиатского происхождения осторожно применять оторвастатин, подчеркивая, однако, что статины – безопасные препараты.

Отвечая на вопрос участника, правда ли, что статины вызывают суициды и автомобильные аварии, доктор заверил, что это домыслы, не подтвержденные никакими исследованиями не подтвержденные.

Доктор наук, руководитель научно-диспансерного отдела НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова, член Всероссийского научного общества кардиологов **профессор Фаиль Агеев в выступлении на тему «Современные медикаментозные подходы к лечению ишемической болезни сердца (ИБС)»** также остановился на вопросе стратегии статинотерапии.

По его мнению, в частности пациентам без клинического атеросклероза, без гиперхолестеринемии, при наличии других факторов риска или, например, у пожилых больных с нормальным холестерином, в зависимости от исходного холестерина липопротеинов низкой плотности и степени риска назначение статинотерапии должно рассматриваться и проводиться. Если у пациента низкий, умеренный риск, и, например, нормальный или незначительно повышенный холестерин, тогда возможна какая-то диетотерапия, попытка диетическими мероприятиями снизить холестерин. И вообще даже не холестерин, а уменьшить степень риска, потому что здесь надо учитывать и вес, и фактор курения, и сахарный диабет. Степень риска – это важнейший современный тренд и нужно обращать на него внимание.

При этом возраст не является противопоказанием для назначения статинов. Но пожилые пациенты требуют большего внимания, потому что, понятно, у них снижен клиренс и может быть им нужны другие дозы – могут быть риски побочных эффектов.

По мнению Ф. Агеева, одним из основных направлений деятельности кардиологов и терапевтов является первичная и вторичная профилактика осложнений атеросклероза, прежде всего, ишемической болезни сердца. Основопологающим аспектом этой профилактики в последние десятилетия стала борьба с гиперлипидемией. Значимые результаты в этом направлении достигнуты с помощью статинов.

«Роль статинов в профилактике тяжелых осложнений сердечно-

сосудистых заболеваний сложно переоценить. Модификация с их помощью липидного профиля стала основной стратегией не только во вторичной профилактике, при уже имеющихся клинических проявлениях атеросклероза, но и в первичной профилактике у пациентов с высоким риском. Положительное влияние вторичной профилактики статинами на прогноз больных отмечено во множестве рандомизированных контролируемых исследований, в основном включавших пациентов с различными проявлениями ишемической болезни сердца. Накапливается все больше данных о пользе статинов в первичной профилактике при гипер- и дислипидемии, сахарном диабете, артериальной гипертензии, микроальбуминурии, которая способна не только снизить вероятность сердечно-сосудистых осложнений (ССО), но и улучшить качество жизни больных и, что чрезвычайно важно, оправданна экономически», – полагает профессор.

Что касается конкретных препаратов, то розувастатин в дозе 40 мг теперь часто назначается во врачебной практике.

Специалисты, участвовавшие в дискуссиях, высказывались о том, что сегодня залог успешной диагностики и лечения заключается в междисциплинарном подходе. Часто сложные пациенты страдают сразу несколькими заболеваниями-

ми, в таких случаях крайне важно подбирать лечение с учетом всех факторов и индивидуальных особенностей – этим занимается персонифицированная медицина.

В докладе на тему «Дифференцированный подход к реваскуляризации миокарда» доктор наук, профессор, главный научный сотрудник Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Иван Ключников (Москва) отметил что в настоящее время чрескожное коронарное вмешательство и тромболитическая терапия являются основными методами реваскуляризации миокарда при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST. Однако в некоторых случаях встает вопрос об экстренной операции коронарного шунтирования даже после проведенной тромболитической терапии и/или чрескожного коронарного вмешательства. В этих ситуациях целесообразно предпочесть выполнение аортокоронарного шунтирования на работающем сердце, что обеспечивает меньший риск осложнений при сохранении необходимого объема реваскуляризации миокарда.

Доктор показал преимущества такого подхода на основе данных крупных международных исследований SYNTAX, FREEDOM, EUROSCORE 2, а также результатов собственных исследований в клинике.

Такой подход, по его словам, был использован в представленном клиническом случае: пациенту с острым инфарктом миокарда после тромболитической терапии, стентирования инфаркт-зависимой артерии с ранним тромбозом стента была выполнена операция малоинвазивной реваскуляризации миокарда с хорошими результатами.

Однако в заключение профессор пояснил, что окончательных рецептов по реваскуляризации миокарда нет.

Доктор наук, профессор кафедры общей врачебной практики/ семейной медицины ФГА ОУВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» В. Цурко (Москва), выступая с докладом «Суставной синдром у пожилых пациентов с коморбидностью», дал пациентам несколько практических советов. Он напомнил, что таблетки надо запивать большим количеством воды, не следует ложиться после их приема – нужно беречь желудок от ожога. Физические нагрузки должны быть без нагрузок на суставы и позвоночник, типа «скандинавской ходьбы». О лекарственных взаимодействиях профессор рассказал позднее, на своем мастер-классе аутоиммунных заболеваний в ревматологии «Остеоартрит: фенотипы болезни и Европейские рекомендации по диагностике и лечению пациентов».



На состоявшейся во второй день конгресса прессконференции известные в мире спикеры – вице президент Ассоциации кардиологов Тюркского мира Бегенч Аннаев, Салим Беркинбаев, Питер Лансберг, Юрий Лопатин, член-корр. РАН, профессор университетской клиники МГУ им. М.В. Ломоносова Симон Мацкеплишвили осветили для журналистов темы новых подходов к диагностике и лечению основных хронических неинфекционных заболеваний, новое в интервенционной кардиологии, проблемы реабилитации и профилактики терапевтических и кардиологических заболеваний, рассказали о сотрудничестве с Европейским обществом кардиологов и Европейской Ассоциацией по сердечной недостаточности и Ассоциацией кардиологов Тюркского мира.

«Я слежу за огромными успехами в развитии кардиологии в Казахстане. Больные с нарушениями обмена холестерина лечатся с использованием генной терапии», – заявил Симон Мацкеплишвили.

По его словам, на конгрессе обсуждалась перегрузка психоэмоциональной сферы людей в настоящее время, из-за чего наблюдается рост артериальной гипертензии.

«Каждые полгода появляются новые методы лечения, мониторинга состояния больных, профилактики и скрининга. Думаю, в скором времени мы будем видеть радикальные изменения в кардиологии», – прогнозирует С. Мацкеплишвили.

По мнению врача-кардиолога высшей квалификационной категории, доктора мед. наук, профессора Юрия Лопатина, представляющего, по его словам, не только Россию, но и Европейскую ассоциацию по сердечной недостаточности, Казахстан сделал стремительный рывок вперед в области решения проблем сердечной недостаточности.

«На международных конференциях растет число докладчиков, которые представляют Казахстан. Это – классический пример того, что если работать вместе, сотрудничать с врачами всего мира, то и результаты не заставят себя ждать», – сказал он.

По его словам, за последние годы в США и развитых европейских странах зафиксировано значительное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Это связано с активной пропагандой здорового образа жизни, которая ведется в этих государствах. К сожалению, все постсоветские страны относятся к категории очень высокого риска ССЗ. Поэтому

обязательным условием для населения и медицинских работников во всем мире. Это главная цель конгресса, главная цель нашей с вами встречи – скоординироваться и выработать единую точку зрения на проблему. Какие бы замечательные методики не появились в мире, очень важным условием является принятие системой здравоохранения этих методик для реальной клинической практики. Не просто сказать что это хорошо, а утвердить, как руководство к действию. И обя-

му так важно освещать значимость профилактики кардиологических заболеваний, в этом мы работаем с журналистами в одной команде. Сегодня мы говорим – нам нужно снизить уровень холестерина, и мы знаем, что у больных это дает увеличение продолжительности жизни. Нам вместе нужно сделать так, чтобы все население четко понимало, какие факторы могут сокращать продолжительность жизни. Необходимо сформулировать ответственность – не только государства, но и любого рядового человека, который продолжая курить, берет на себя ответственность за проблемы в будущем, он должен четко представлять, что государство в дальнейшем потратит на него гораздо большее количество усилий. И точно такая же ответственность должна быть у медицинского работника.

«Каждый должен хорошо понимать, при какой нозологии, какое количество методов диагностики и лечения он обязан сделать. Четкое выполнение этих методик является

зательно как для врача, так и для пациента выполнять эти рекомендации. Только тогда совокупность методов диагностики позволит четко понять, на какие факторы и в каком объеме оказывать воздействие, потому что все это требует больших усилий – материальных, эмоциональных, физических. Должна быть уверенность у всех, что действие по тому или иному фактору осознанное, оно проверено и гарантирует снижение риска смертности», – заявил профессор Лопатин.

В рамках X Конгресса кардиологов проводилась фотовыставка «Оденься в красное!», организованная Ассоциацией кардиологов Казахстана при поддержке Российского кардиологического общества и компании «Байер». Цель фотовыставки – привлечение внимания к проблеме профилактики и возможным рискам сердечно-сосудистых заболеваний, популяризация среди женщин, как ответственных за здоровье семьи, профилактики болезней системы кровообращения.





Участие в фотовыставке известной казахстанской певицы, заслуженного деятеля Казахстана Карины Абдуллиной должно увеличить число сторонников здорового образа жизни.

На пресс-конференции также выступила известная казахстанская певица Карина Абдулина. Она призвала казахстанцев внимательнее относиться к своему здоровью и здоровью близких людей, потому что проблема болезней сердца актуальна как никогда.

«Песни, в которых бы не упоминалось слово «сердце», можно пересчитать по пальцам, – сказала Карина Абдулина. – Ведь это не просто насос, перекачивающий кровь. Сердце способно чувствовать, сострадать, давать нам советы. Я приняла участие в этой акции неспроста. Инфаркт отнял у меня самые дорогие мне жизни. Моя мама ушла в возрасте 48 лет. Она не пила, не курила, но принимала все близко к сердцу, будучи творческим человеком. Мой папа покинул меня вследствие обширного инфаркта миокарда. Мой ближайший друг, соратник и коллега Булат Сыздыков, с которым мы 24 года прославляли искусство Казахстана в стране и за ее пределами, тоже стал жертвой сердечно-сосудистого заболевания. И всеми любимый Батырхан Шукенов, который тоже был моим близким другом, умер от инфаркта».

По ее словам, любое заболевание имеет психосоматическую при-

роду. Сердцем люди чувствуют, оно у них за кого-то болит.

Она призвала интровертов работать с психологами, не держать печаль в своем сердце и выплескивать наружу то, что вас тревожит.

«Я счастливый человек в отличие от многих. Почему? Потому что я имею возможность сублимировать свою сердечную боль в творчество», – сказала Карина Абдулина.

Особый интерес во время конгресса был проявлен большинством слушателей к спутниковым симпозиумам по актуальным вопросам современной кардиологии и терапии.

Традиционно прошли интересные совместные сессии с Европейским обществом кардиологов и Европейской ассоциацией по сердечной недостаточности, а также с Обществом сердечного ритма стран Шелкового пути и совместная сессия Рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов.

Мастер-классы в области интервенционной аритмологии, а также по совместной секции с «Обществом сердечного ритма стран Шелкового пути» провел руководитель отдела аритмологии НИИ кардиологии и внутренних болезней Роин Реквава.

Коллеги из разных стран с интересом наблюдали за тем, как казахстанский кардиохирург проводит уникальную операцию на сердце, во время которой 60-летняя пациентка находится в полном сознании и даже разговаривает с врачом.

«У пациентки был риск внезапной смерти, и ее качество жизни было снижено. Соответственно, мы имплантировали специальный аппарат, который позволяет улучшить работу сердца. У данного аппарата есть устройство в виде мобильного телефона, который записывает данные пациента и передает на наш сервер. Есть опасности, которые пациент может не понять, а мы будем знать, и мы можем предупредить эту опасность. По такому принципу онлайн-связи общаются сейчас медики с большинством своих пациентов. Современные технологии избавили от необходимости всякий раз приходить на прием, чтобы продлить, к примеру, стандартное лечение. И все это тоже входит в состав первичной медико-санитарной помощи, так же, как и проводимые здесь операции. Пациентов со всей страны записывают на них тоже дистанционно – через портал», – сказал Р. Реквава.

В ходе конгресса проведена выставка лекарственных средств, диагностического лечебного оборудования, современных информационных технологий и медицинских специализированных изданий. Так, «SANTO» представила на своем стенде возможность проиграть клинический случай с выбором диагноза и терапии в кардиологии с помощью специального приложения, и таким шансом воспользовались многие – к стенду выстраивалась очередь. ■

Валентина Владимировна

Форум экспертов под эгидой Ассоциации Кардиологов Казахстана «Проблема контроля и достижения целевых показателей АД у пациентов с АГ и гипертоническими кризами в Казахстане» г. Алматы, 05 июня 2018 г.



На заседании совета экспертов присутствовали:
Модератор:

1. **Джунусбекова Гульнар Алдешовна** – д.м.н., профессор, зам. директора по стратегическому развитию и науке НИИ Кардиологии и Внутренних болезней

Участники:

1. **Беркинбаев Салим Фахатович** – д.м.н., проф., Президент ОО «Ассоциация кардиологов» / Директор «НИИ Кардиологии и Внутренних болезней»
2. **Жангелова Шолпан Болатовна** – д.м.н., проф. КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова
3. **Лигай Зоя Николаевна** – д.м.н., проф. НИИ Кардиологии и Внутренних болезней
4. **Тундыбаева Мира Капсиметовна** – д.м.н., руководитель Центра послевузовского профессионального и дополнительного образования НИИ Кардиологии и Внутренних болезней
5. **Ибрагимова Индира Наримановна** – к.м.н., доцент, руководитель терапевтической службы НИИ Кардиологии и Внутренних болезней, член Ассоциации Кардиологов
6. **Альмуханова Айжан Болатовна** – PhD, доцент кафедры внутренних болезней КазНМУ

- им. С.Д. Асфендиярова, врач эксперт Городского кардиологического центра г. Алматы
7. **Кошумбаева Кульзида Мукиевна** – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник НИИ Кардиологии и Внутренних болезней
8. **Исабекова Асель Хозедиасовна** – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ Кардиологии и Внутренних болезней
9. **Алипова Гульмира Шекербековна** – главный внештатный кардиолог, г. Шымкент
10. **Ойларова Татьяна Михайловна** – главный внештатный кардиолог, г. Астана
11. **Жубандыкова Роза Максutowна** – главный внештатный кардиолог, г. Тараз
12. **Гусева Ирина Викторовна** – главный внештатный кардиолог, г. Актобе
13. **Кенжебаев Айболат Куанович** – заведующий отделением кардиологии Мангистауской Областной Больницы
14. **Султанбеков Рахим Торегельдиевич** – директор Областного кардиологического центра, г. Талдыкорган
15. **Телюк Михаил Петрович** – заведующий Блоком интенсивной терапии, главный внештатный кардиолог Северо-Казахстанской области

16. Суйеугазиева Эльмира Гайсиновна – заместитель директора по лечебной работе, главный внештатный кардиолог Областного Кардиологического центра, г. Уральск

17. Абишева Майра Нуркасовна – главный кардиолог области, г. Павлодар

Приглашенные участники:

1. **Гапонова Надежда Ильинична** – д.м.н., проф. кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова, гл. внештатный специалист по терапии скорой помощи

Повестка заседания: Проблема контроля и достижения целевых показателей АД у пациентов с АГ и гипертоническими кризами в Казахстане.

Профессор Г.А. Джунусбекова выступила с докладом «Контроль и достижение целевых показателей АД у пациентов с АГ с коморбидными состояниями», в котором осветила структуру смертности населения и статистику распространенности артериальной гипертензии, сахарного диабета и связанных с ним факторов риска в Республике Казахстан и уделила внимание раскрытию роли гиперактивности симпатической нервной системы во взаимодействии факторов риска, способствующих развитию АГ и сердечно-сосудистых заболеваний, и недостижению целевых показателей АД и целей терапии у большинства пациентов с АГ. В докладе были рассмотрены подходы к терапии АГ у пациентов с коморбидными состояниями и поднят вопрос о необходимости пересмотра клинических практических руководств по диагностике и лечению АГ с целью улучшения качества оказания медицинской помощи населению.

Профессор Н.И. Гапонова в своем докладе «Менеджмент гипертонических кризов у пациентов с АГ с помощью препаратов центрального механизма действия» поделилась опытом терапии гипертонических кризов в Российской Федерации. Были представлены данные рандомизированного многоцентрового сравнительного исследования эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (AVES). Целью исследования было оценить клиническую эффективность и безопасность селективного агониста имидазолиновых I₁-рецепторов моксонидина по сравнению с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента каптоприлом у больных с неосложненным гипертоническим кризом (НГК). В исследование были включены 225 пациентов (средний возраст 56,2±14,4 года) с НГК, которые находились на стационарном лечении в 14 клинических центрах России.

Результаты исследования:

- Антигипертензивный эффект в виде достоверного снижения систолического АД в обеих группах достигался через 30 минут, диастолического

АД – через 60 минут от начала терапии, при этом степень снижения АД не превысила 25% от исходного уровня.

- Выявлено преимущество моксонидина прежде всего в отношении длительности антигипертензивного действия с устойчивым снижением уровня АД на протяжении всего периода наблюдения.
- Подтверждено благоприятное метаболическое действие моксонидина, в частности, достоверное снижение содержания креатинина в крови.
- В группе моксонидина доля пациентов с эффективностью лечения выше удовлетворительной была больше на 26,9%, а с переносимостью терапии выше удовлетворительной – больше на 18,8%.

Было выдвинуто предположение, что такой длительный антигипертензивный эффект моксонидина объясняется его фармакокинетическими особенностями, приводя к устойчивому уменьшению симпатической активности, которая является важнейшим провоцирующим фактором в развитии ГК.

Выводы:

- Антигипертензивный эффект моксонидина у больных с НГК при однократном применении отмечается через 30 мин. от начала лечения.
- Моксонидин снижает АД постепенно, и степень снижения АД не превышает 25% от исходного уровня.
- Продолжительность антигипертензивного эффекта моксонидина сохраняется в течение 12 часов от момента приема препарата, и дополнительного применения других антигипертензивных препаратов не потребовалось ни у одного пациента.
- Моксонидин может рассматриваться в качестве препарата выбора для лечения НГК, начиная с догоспитального этапа, в особенности у пациентов с дополнительными факторами риска (курение, избыточная масса тела) и/или сопутствующей патологией (сахарный диабет тип 2, метаболический синдром, хроническая почечная недостаточность и др.).

В докладе также были представлены обновленные на основании данных исследования AVES требования к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями укладки общепрофильной для оказания скорой медицинской помощи по данным Приказа МЗ РФ №36н от 22.01.2016 г. «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи».

А.Б. Альмуханова, доцент кафедры внутренних болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова в докладе «Гипертонические кризы в РК: статистика, медикаментозная терапия, текущая ситуация» доложила текущее

состояние проблемы контроля АД у пациентов с АГ в РК, подчеркнув, что целевых значений АД достигают лишь 22% пациентов, отмечается низкая приверженность пациентов к лечению. В докладе была представлена статистика ГК в РК, рассмотрены алгоритмы ведения пациентов с ГК в РК и в РФ, основные ошибки при лечении ГК и поднят вопрос о необходимости пересмотра существующих протоколов диагностики и лечения по ведению пациентов с ГК в связи с необходимостью эффективного и легко используемого инструмента (с учетом генеза заболевания и коморбидности) для врачей ПМСП, потребностью в юридической защите врачей и с целью повышения медицинской, социальной, экономической эффективности терапии.

По результатам выступлений и обсуждения на заседании Форума экспертов Ассоциации Кардиологов Казахстана 05 июня 2018 года в г. Алматы была принята следующая резолюция:

1. Артериальная гипертензия и гипертонические кризы являются актуальной проблемой в мире и в Казахстане, поскольку АГ и ГК являются одной из наиболее распространенных причин вызова скорой медицинской помощи.
2. В Казахстане ежегодно выявляются около 30 000 больных с АГ и ежегодно гипертонический криз развивается у 1–5% пациентов с артериальной гипертензией.
3. Цель лечения пациента с АГ – максимальное снижение сердечно-сосудистого риска, и для достижения этой цели необходимо принимать во внимание коморбидность.
4. Достижения целевых уровней АД у пациентов с коморбидными состояниями, в настоящее время возможно только с использованием комбинированных подходов в терапии АГ, и использованием препаратов преимуществен-

ного выбора в специфических ситуациях, т.к. они исследованы в этих ситуациях и показали большую эффективность.

5. ГК, как наиболее частое осложнение, являются значимой проблемой не только органов здравоохранения, но также и всего общества в связи с широкой распространенностью, частыми и тяжелыми последствиями.
6. Согласно статистике по г. Алматы, количество вызовов СМП по поводу повышения АД возрастает (2016 г. – 11 861 вызовов, 2017 г. – 19 400 вызовов, за посл. 5 месяцев 2018 гг. – 22 950 вызовов).
7. Необходимо рассмотрение возможности включения в гарантированный объем бесплатной медицинской помощи в рамках обязательного социального медицинского страхования препаратов с фиксированными комбинациями, поскольку они улучшают комплаентность лечения.
8. Необходимо внесение изменений в скрининговые программы по АГ, поскольку имеется тенденция омоложения целевых групп.
9. Необходим пересмотр клинических практических руководств по диагностике и лечению по следующим нозологиям:
 - а) Артериальная гипертензия («30» ноября 2015 г.)
 - б) Гипертензивный криз (от «23» июня 2016 г.).

Пересмотр данных клинических руководств необходим в целях улучшения качества оказания медицинской помощи населению, создания эффективного и легкого в использовании инструмента для врачей ПМСП, а также юридической защиты врача в спорных медицинских ситуациях. ■



Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Физиотенз®

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля
медицинской
и фармацевтической
деятельности
Министерства
здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «17» октября 2016 г.
№N004485-86

Торговое название

Физиотенз®

Международное непатентованное название

Моксонидин

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой, 0,2 мг,
0,4 мг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – моксонидин 0,2 мг
или 0,4 мг,
вспомогательные вещества: лактозы
моногидрат, повидон K25, кросповидон,
магния стеарат,
состав оболочки: гипромеллоза 6 mPas,
этилцеллюлоза 30% водная дисперсия
(в пересчете на сухое вещество), макро-
гол 6000, тальк, железа (III) оксид крас-
ный (E 172), титана диоксид (E 171).

Описание

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, с гравировкой «0.2» на одной стороне (для дозировки 0,2 мг).

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой бледно-красного цвета, с гравировкой «0.4» на одной стороне (дозировка 0,4 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Гипотензивные препараты. Адреностимуляторы центральные. Альфа 2-адреностимуляторы центральные, производные имидазолина. Моксонидин.
Код АТХ C02AC05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция. При приеме внутрь моксонидин быстро и почти полностью (Т_{макс} около 1 часа) всасывается из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность – 88%, что указывает на отсутствие первичного печеночного метаболизма. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику моксонидина. Связь с белками плазмы крови составляет 7,2%.

Биотрансформация. В крови выявляется

только один метаболит моксонидина – дегидромоксонидин. Его фармакологическая активность в 10 раз меньше, чем моксонидина.

Выведение. В течение 24 часов более 78% моксонидина выводится почками, и 13% в виде дегидромоксонидина. Другие, менее значимые метаболиты, обнаруживаются в моче в количестве около 8% от введенной дозы. Менее 1% дозы выводится с калом в виде метаболитов: 4,5 дегидромоксонидина и производных гуанидина. Период полувыведения моксонидина и его основного метаболита составляет 2,5 и 5 часов, соответственно.

Фармакокинетика у пациентов с артериальной гипертензией

У пациентов с артериальной гипертензией не выявлено изменений фармакокинетики.

Фармакокинетика у пожилых

У пожилых пациентов наблюдаются отличия в фармакокинетике моксонидина по сравнению с лицами более молодого возраста, в основном, обусловленные пониженной метаболической активностью и/или повышением биодоступности у пожилых. Однако эти различия фармакокинетики не имеют клинической значимости.

Фармакокинетика у детей и подростков до 18 лет

Исследования фармакокинетики у детей и подростков не проводились.

Фармакокинетика при почечной недостаточности

Выведение моксонидина в значительной степени коррелирует с клиренсом креатинина (КК). У больных с почечной недостаточностью средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30–60 мл/мин.) равновесные концентрации в плазме крови и конечный период полувыведения, соответственно, в 2 и 1,5 раза выше, чем у больных гипертензией с нормальной функцией почек (СКФ >90 мл/мин.). Более того, максимальные концентрации моксонидина в плазме крови в 1,5–2 раза выше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. У больных с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин.) равновесные концентрации в плазме крови и конечный период полувыведения приблизительно в 3 раза выше, чем у больных артериальной гипертензией с нормальной функцией почек. Прием многократных доз не приводит к кумуляции моксонидина в организме больных данной группы. У больных в терминальной стадии почечной недостаточности (СКФ <10 мл/мин.) на диализе, площадь под кривой (AUC) и терминальный период полувыведения в 6

и 4 раза, соответственно, выше, чем у больных с нормальной функцией почек. Следовательно, дозу моксонидина у больных с почечной недостаточностью необходимо титровать в соответствии с индивидуальными потребностями. Моксонидин в незначительной степени выводится при проведении гемодиализа.

Фармакодинамика

Физиотенз® является антигипертензивным препаратом. Доступные экспериментальные данные показывают, что локализацией действия моксонидина является центральная нервная система (ЦНС). Было показано, что моксонидин селективно стимулирует имидазолиновые рецепторы в стволе головного мозга. Имидазолин – чувствительные рецепторы сконцентрированы в ростральном отделе вентролатеральной части продолговатого мозга – участке, который считается центром регуляции периферической симпатической нервной системы. При стимуляции имидазолиновых рецепторов снижается активность симпатической нервной системы и понижается кровяное давление.

Моксонидин отличается от других симпатолитических антигипертензивных средств низким сродством к α₂-адренорецепторам в сравнении с имидазолиновыми рецепторами. Этим может объясняться низкая вероятность седативного эффекта и сухости во рту при приеме моксонидина.

Моксонидин снижает артериальное давление в результате уменьшения системного сосудистого сопротивления, что доказано клиническими исследованиями. Антигипертензивный эффект моксонидина был продемонстрирован в двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях. Опубликованные данные показывают, что у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) для подобного снижения артериального давления применение антагониста ангиотензина II вместе с моксонидином позволило достичь улучшения регресса ГЛЖ по сравнению с применением комбинации тиазидного диуретика и блокатора кальциевых каналов.

Моксонидин улучшает чувствительность тканей к инсулину на 21% по сравнению с плацебо у больных с ожирением и резистентностью к инсулину с умеренной артериальной гипертензией.

Показания к применению

- артериальная гипертензия

Способ применения и дозы

Таблетки принимают внутрь, запивая достаточным количеством воды, независимо от приема пищи.

В большинстве случаев начальная доза

Физиотенза® составляет 0.2 мг в сутки; максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Максимальная однократная доза составляет 0.4 мг. Дозу и курс лечения подбирают индивидуально, в зависимости от клинического ответа.

У пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью начальная доза моксонидина составляет 0.2 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости у пациентов с умеренной почечной недостаточностью доза моксонидина может быть увеличена до 0.4 мг в сутки, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью – до 0.3 мг в сутки. У пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза составляет 0.2 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости доза может быть увеличена до 0.4 мг в сутки. Применение моксонидина у детей и подростков младше 18 лет не рекомендуется в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

Побочные действия

Очень часто

- сухость во рту

Часто

- головокружение, головная боль, сонливость, бессонница, астения
- диарея, тошнота/рвота, диспепсия
- сыпь, зуд
- боль в спине

Нечасто

- брадикардия, гипотензия, включая ортостатическую гипотензию
- ангионевротический отек, периферические отеки
- боль в области шеи
- тиннит
- нервозность, обморок

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- синдром слабости синусового узла
- брадикардия (частота сердечных сокращений в покое менее 50 в минуту)
- атриовентрикулярная блокада II или III степени
- сердечная недостаточность
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

При совместном применении Физиотенза® с другими гипотензивными средствами происходит взаимное усиление действия. Так как трициклические антидепрессанты могут снизить эффективность антигипертензивных средств центрального действия, не рекомендуется одновременный прием Физиотенза® с препаратами данной группы.

Физиотенз® может усиливать седативное действие трициклических антидепрессантов (следует избегать их совместного назначения), транквилизаторов, алкоголя, седативных и снотворных средств.

Физиотенз® умеренно улучшает сниженную когнитивную способность у пациентов, принимающих лоразепам. Физиотенз® уси-

ливает седативный эффект бензодиазепинов при совместном приеме.

Так как Физиотенз® выводится посредством тубулярной экскреции, не исключается взаимодействие с препаратами, имеющими такой же путь выведения.

Особые указания

С осторожностью назначают Физиотенз® у пациентов с возможной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады и большим с атриовентрикулярной блокадой 1-й степени во избежание брадикардии. Больные с тяжелой ишемической болезнью или нестабильной стенокардией нуждаются в тщательном наблюдении, так как опыт применения Физиотенза® у данной группы пациентов ограничен.

Необходимо соблюдать особую осторожность при применении моксонидина у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца или нестабильной стенокардией, так как опыт применения препарата у данной категории пациентов ограничен.

Рекомендуется соблюдать меры предосторожности при назначении Физиотенза® больным с почечной недостаточностью, так как моксонидин выводится почками. Эти пациенты нуждаются в тщательном подборе дозы, особенно в начале терапии. Начальная доза моксонидина должна составлять 0.2 мг в сутки и, при условии клинических показаний и хорошей переносимости, может быть увеличена максимум до 0.4 мг в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ >30 мл/мин., но <60 мл/мин.) и максимум до 0.3 мг в сутки у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин.). Если Физиотенз® принимают в комбинации с препаратом из группы бета-адреноблокаторов, то при необходимости отмены обоих препаратов сначала отменяют бета-адреноблокатор и лишь через несколько дней – Физиотенз®. Не наблюдается синдрома отмены при прекращении приема Физиотенза. Однако не следует резко прерывать лечение; рекомендуется постепенно, в течение двух недель, снижать дозу. Пациенты с врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лапла или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать Физиотенз®.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Передозировка

Симптомы: головная боль, седативный эффект, сонливость, гипотензия, головокружение, астения, брадикардия, сухость во рту, рвота, усталость и боль в желудке. В случаях серьезной передозировки возможны расстройство сознания и угнетение дыхания. Потенциально возможны также кратковременное повышение АД, тахикардия, гипергликемия.

Лечение: специфических антидотов не существует. При гипотензии может потребоваться введение допамина и меры по поддержанию циркуляции, включая инфузию растворов. Для устранения брадикардии можно применять атропин. Антагонисты альфа-адренорецепторов могут уменьшать или устранять парадоксальную артериальную гипертензию.

Форма выпуска и упаковка

По 14 или 28 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. 1 контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C (для 0.2 мг). Хранить при температуре не выше 30°C (для 0.4 мг). Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года (для дозировки 0.2 мг)
3 года (для дозировки 0.4 мг)
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Наименование и страна организации-производителя

Майлан Лабораториз САС, Франция
Рут де Бельвилль, Майяр
01400, Шатийон-сюр-Шаларон

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Абботт Лабораториз ГмБХ, Ганновер, Германия

Наименование и страна организации-упаковщика

Майлан Лабораториз САС, Франция
Рут де Бельвилль, Майяр
01400, Шатийон-сюр-Шаларон

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства
ТОО «Абботт Казахстан»
050059, г. Алматы, пр. Достык 117/6,
Бизнес-центр «Хан Тенгри-2».
Тел.: +7 (727) 244-75-44
Факс: +7 (727) 244-76-44
E-mail: pv.kazakhstan@abbott.com

Информация предназначена для медицинских или фармацевтических работников.

Регистрационное удостоверение

PK-JC-5№018402,

PK-JC-5№018401

Действительны бессрочно

KZ-3KZ-PHS170291



Результаты неинвазивного активационного картирования сердца у больных с «идиопатическими» желудочковыми аритмиями в сопоставлении со структурными характеристиками миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца



ФГБУ НИИЦ КАРДИОЛОГИИ ИМЗ РФ

Н.А. Миронова – к.м.н., с.н.с., Л.Г. Егиазарян – аспирант, О.П. Апарина – к.м.н., м.н.с., Т.А. Малкина – к.м.н., н.с., О.В. Стукалова – к.м.н., с.н.с., С.А. Бакалов – к.м.н., зав. отделением, С.П. Голицын – д.м.н., профессор, руководитель отдела
ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, г. Москва

Цель. Сопоставить результаты неинвазивного активационного картирования у больных с «идиопатическими» желудочковыми аритмиями (ИЖА) с данными о структуре миокарда, полученными с помощью магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ) с контрастированием.

Материал и методы. 28 больным с ИЖА, средний возраст 37 лет [26; 45], с желудочковыми нарушениями ритма сердца (ЖНРС) 2-й и более градации по Lown В., и 5 здоровым добровольцам (ЗД), средний возраст 29 лет [29; 30], проводили поверхностное неинвазивное эпи- и эндокардиальное картирование (НИЭЭК) сердца с использованием системы для неинвазивного электрофизиологического исследования сердца «Амикард 01С» с анализом длительности интервала активации-восстановления миокарда желудочков (ARI), а также МРТ сердца высокого разрешения (размер воксела 1,2541,2542,5 мм) с отсроченным контрастированием.

Результаты. Количество ЖНРС в группе ИЖА составило 20 196 (11 479; 29 834) в сутки. У 11 больных регистрировались эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ). По данным НИЭЭК преобладающий морфологический тип желудочковой эктопической активности (ЖЭА) у 22 пациентов исходил из миокарда правого желудочка (ПЖ), из них у 20 больных – из выходного тракта ПЖ (ВТПЖ). Было выявлено значимое удлинение ARI миокарда ВТПЖ у больных ИЖА по сравнению со ЗД ($p < 0,05$). У пациентов с ИЖА и зарегистрированными эпизодами неустойчивой ЖТ по данным МРТ сердца с контрастированием в миокарде левого желудочка (ЛЖ) были выявлены небольшие очаги накопления контрастного препарата. Взаимосвязи между локализацией зон накопления контрастного препарата и топографией источников ЖНРС не выявлено.

Заключение. У большинства пациентов с ИЖА источником преобладающего типа ЖЭА являлся ВТПЖ. Выявленное удлинение ARI миокарда ВТПЖ у пациентов с ИЖА может служить важным фактором возникновения ЖЭА. Небольшие очаги фиброза в миокарде ЛЖ, выявляемые МРТ сердца с отсроченным контрастированием у больных с пробежками «идиопатической» ЖТ, предположительно могут быть наиболее ранним проявлением начальных стадий процесса формирования «тахикардиопатии» на том этапе развития патологии, когда не удается обнаружить признаков дилатации полости ЛЖ.

ВТПЖ – выходной тракт правого желудочка, ЖНРС – желудочковые нарушения ритма сердца, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ЖЭА – желудочковая эктопическая активность, ЗД – здоровые добровольцы, ИЖА – «идиопатические» желудочковые аритмии, ЛЖ – левый желудочек, МРТ – магнитно-резонансная томография, НИЭЭК – неинвазивное эпи- и эндокардиальное картирование, ПЖ – правый желудочек, ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиографии, ЭхоКГ – эхокардиография, ARI – интервал активации-восстановления миокарда желудочков.

Ключевые слова: «идиопатические» желудочковые нарушения ритма сердца, фиброз, неинвазивное активационное картирование, магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием.

N.A. Mironova, L.H. Yeghiazaryan, O.P. Aparina, T.A. Malkina, O.V. Stukalova, S.A. Bakalov, S.P. Golitsyn
National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow

Results of non-invasive activation mapping of the heart in «idiopathic» ventricular arrhythmias in comparison with structural characteristics of myocardium by magnetic resonance imaging

Aim. To compare the results of non-invasive activation mapping in patients with «idiopathic» ventricular arrhythmias (IVA) with the data on myocardial structure obtained by late enhancement magnetic resonance tomography (MRI).

Material and methods. Twenty eight IVA patients, mean age 37 y.o. [26; 45], with ventricular arrhythmias of the heart (VA) of 2nd or higher grade by Lown, and 5 healthy volunteers (HV), mean age 29 [29; 30], underwent surface epi- and endocardial non-invasive mapping (SEENIM) of the heart with the system for non-invasive electrophysiological investigation of the heart «Amicard 01C» with the analysis of duration of the activation-recovery interval (ARI) of the ventricles, and high resolution MRI (voxel 1,25×1,25×2,5 mm) with delayed contrasting.

Results. The number of VA in IVA group was 20 196 (11 479; 29 834) for 24 hours. In 11 patients there were episodes of non-sustained ventricular tachycardia (VT). By SEENIM, predominating morphological type of ventricular ectopic activity in 22 patients sourced from the right ventricle myocardium (RV), of those in 20 from outflow tract of the LV (OTLV). There was significantly prolonged ARI in OTLV patients with IVA comparing to HV ($p < 0,05$). In IVA and non-sustained ventricular tachycardia patients, by contrast MRI of the heart, in LV myocardium there were small foci of contrast retention found. There was no correlation of the areas of contrast retention and topography of VA sources.

Conclusion. In most of IVA patients the source of VA was outflowing tract of the RV. The revealed prolongation of the ARI of this area in IVA patients can be an important factor of IVA onset. Small foci of LV fibrosis, found in late enhancement MRI of the heart and episodes of so called idiopathic VT, might be the earliest presentation of the «tachycardiopathy» at the step of pathology development when there are no signs of LV dilation.

Keywords: «idiopathic» ventricular arrhythmias, fibrosis, non-invasive activation mapping, late enhancement MRI.

По данным Фремингемского исследования, те или иные формы желудочковой эктопической активности (ЖЭА), от одиночной желудочковой экстрасистолы (ЖЭ) до эпизодов желудочковой тахикардии (ЖТ), могут быть обнаружены с помощью холтеровского электрокардиографического мониторинга (ХМ-ЭКГ) у 62,5% лиц в общей популяции [1]. Желудочковые тахикардии имеют более высокое клиническое значение в связи с выраженностью нарушений гемодинамики и клинических проявлений, а также в связи со значимостью для прогноза жизни. Известно, что причинами их развития может быть широкий спектр заболеваний сердца, включая ишемическую болезнь (ИБС), дилатационную кардиомиопатию (ДКМП), аритмогенную дисплазию правого желудочка (АДПЖ), гипертоническую болезнь (ГБ) и другие виды патологии.

Любая структурная патология миокарда в своей основе имеет органический субстрат. Этот субстрат может быть представлен воспалительными инфильтратами, интерстициальным отеком, участками некроза и фиброза миокарда. Известно, что очаги рубцовой

ткани в миокарде неспособны к сокращению и становятся электрически нейтральными, что создает анатомические преграды для распространения электрического импульса и формирует зоны, в обход и вокруг которых может реализоваться феномен повторного входа волны возбуждения. Наряду с этим в зонах миокарда, «пограничных» с рубцовой тканью, где сохраняются как жизнеспособные, так и поврежденные кардиомиоциты, возникает широкий спектр нарушений электрической активности миокарда. Как показали исследования [2], именно эта «пограничная» зона гетерогенного миокарда, в подавляющем большинстве случаев располагающаяся на границе рубцового (электрически нейтрального) и жизнеспособного миокарда, является морфологическим и электрофизиологическим субстратом возникновения желудочковых аритмий.

Тем не менее, в ряде случаев (10–30%) тщательное клинико-инструментальное обследование пациентов, в том числе с использованием инвазивных методик, не позволяет выявить заболевание, ответственное за развитие желудочковых аритмий. В литературе

такие аритмии квалифицируются как «идиопатические» и относятся к проявлениям так называемой «первичной электрической болезни сердца».

В то же время по результатам Фремингемского исследования у больных с «идиопатическими» желудочковыми аритмиями (ИЖА) через 5 лет достоверно чаще выявляются признаки тех или иных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эти данные дают основание полагать, что, по крайней мере, в части случаев ИЖА являются клиническим дебютом патологии сердца [1]. В пользу этого предположения свидетельствуют данные небольшого исследования, где было показано, что у лиц с ИЖА гистологическое исследование миокарда в 89% случаев позволяет обнаружить изменения, характерные для миокардита, кардиомиопатии, аритмогенной дисплазии правого желудочка или аномалии мелких коронарных артерий [3]. А в другой работе по данным аутопсии внезапно умерших лиц без предшествующего коронарного анамнеза в части случаев обнаруживались признаки воспаления миокарда и миокардиального фиброза. Подобные находки могут отражать

наличие «латентного» миокардита, который, в свою очередь, потенциально способен участвовать в формировании условий возникновения электрофизиологических механизмов развития фатальных желудочковых аритмий [4].

Очевидно, что неустановленная причина аритмии грозит как отсутствием или неполным эффектом от медикаментозного лечения, так и рецидивом аритмии после интервенционного воздействия. В связи с этим, большое внимание клиницистов и электрофизиологов привлекает поиск возможных причин возникновения ИЖА.

Особый интерес представляют неинвазивные методы визуализации структуры миокарда, среди которых широкое распространение получила магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием. Высокую диагностическую ценность данный метод приобрел вследствие убедительных доказательств соответствия зон накопления контрастного препарата на МР-томограммах зонам некроза, рубца и диффузного фиброза, подтвержденным патоморфологически [5].

В последнее десятилетие благодаря созданию усовершенствованных МР-импульсных последовательностей стала возможной визуализация миокарда в высоком разрешении (1,25×1,25×2,5 мм, 1,4×1,4×1,4 мм, 1,3×1,3×4 мм) [6]. Применение специализированной автоматической обработки полученных изображений позволяет с высокой диагностической точностью выявлять малые по площади зоны фиброза, которые не могут быть выявлены при стандартной визуальной оценке.

Для определения топографии ЖЭА в настоящее время все чаще стали использовать неинвазивное активационное картирование сердца. Данный метод заключается в синхронной регистрации униполярных электрокардиограмм (ЭКГ) со множества точек на поверхности грудной клетки с дальнейшей обработкой этих сигналов и визуальном представлении результатов

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика лиц, включенных в исследование

Группы		ИЖА	ЗД
Количество человек (п.)		28	5
Средний возраст, лет		37 (26; 45)	29 (29; 30)
Мужской/женский пол, п		10/18	4/1
Данные ЭКГ	QRS (мс)	96 (84; 102)	84 (84; 90)
	QT (мс)	400 (398; 440)	380 (380; 400)
	QTc (мс)	440 (398; 447)	435 (426; 465)
Данные ХМ-ЭКГ	Общее количество ЖЭА	20 196 (11 479; 29 834)	1 (0; 1)
	Количество морфологических типов ЖЭ (n)	1 (1; 1)	1 (0,5; 1)
	ЖЭ, одиночные (n)	10 925 (6250; 13 061)	1 (0; 1)
	ЖЭ, бигеминия (n)	4435 (231; 11 352)	0
	ЖЭ, парные (n)	8 (1; 164)	0
	ЖТ, неустойчивые (n)	5,5 (1; 143)	0
	Длительность неустойчивых ЖТ (количество комплексов)	4 (3;7)	0
Данные ЭХО-КГ	Устойчивая ЖТ в анамнезе (n)	0	0
	ФВ ЛЖ (%)	>60	>60
	КДР ЛЖ (см)	4,85 (4,6; 5,3)	5 (4,7; 5,1)
	КСР ЛЖ (см)	3,2 (2,8; 3,5)	3,1 (3; 3,4)
	ПЗР ПЖ (см)	2,55 (2,4; 2,9)	2,5 (2,4; 2,7)

Примечание: данные представлены как Ме – медиана, (25; 75) – 25-й и 75-й перцентиль или как количество п.

Сокращения: ЖЭА – желудочковая эктопическая активность, ЖЭ – желудочковая экстрасистола, ЖТ – желудочковая тахикардия, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, ПЗР ПЖ – переднезадний размер правого желудочка, ИЖА – «идиопатические» желудочковые аритмии, ЗД – здоровые добровольцы.

регистрации ЭКГ в виде изопотенциальных и других изопараметрических карт, апплицированных на томографическую реконструкцию сердца пациента. Диагностическая интерпретация реконструированных карт позволяет осуществлять топическую диагностику нарушений сердечного ритма и анализировать во времени трёхмерные процессы деполяризации и реполяризации различных отделов сердца.

В связи с этим, в рамках настоящей работы мы поставили перед собой задачу сопоставить результаты неинвазивного активационного картирования сердца у больных с «идиопатическими» желудочковы-

ми нарушениями ритма сердца с данными о структуре миокарда, полученными с помощью МРТ сердца с контрастированием.

Материал и методы

В исследование было включено (табл. 1) 28 пациентов (10 мужчин и 18 женщин, возраст 37 (26; 45) лет) с документированными на ЭКГ ЖНПС (2 и выше градации по Lown B., Wolf M.), у которых клинико-инструментальное обследование не выявило признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы (группа ИЖА). Кроме того, была сформирована группа контроля, состояв-

шая из 5 здоровых добровольцев (ЗД) (4 мужчин и 1 женщина, возраст 29 (29; 30) лет).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критериями исключения из исследования, помимо наличия какого-либо заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, ишемическая кардиомиопатия, артериальная гипертензия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, пороки сердца, первичные каналопатии, хроническая сердечная недостаточность и др.), являлись острые или хронические в стадии обострения инфекционные и воспалительные заболевания, заболевания почек со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин., заболевания печени с развитием печеночной недостаточности (повышение уровня печеночных трансаминаз выше трёх верхних границ нормы), а также сопутствующие заболевания других органов и систем.

У всех включённых лиц указанные состояния были исключены по результатам обследования, в том числе общеклинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, определения концентрации тиреотропного гормона и тироксина в сыворотке крови, ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографии (ЭхоКГ), ХМ-ЭКГ и велоэргометрии по стандартному протоколу Брюса.

Оценка проявлений ЖЭА проводилась на основании результатов ХМ-ЭКГ. У всех пациентов группы ИЖА регистрировалась ЖЭА одного морфологического типа в количестве 20 196 (11 479; 29 834) за сутки. Из них в 10 (35,7%) случаях были выявлены неустойчивые пробежки ЖТ и медиана количества пробежек ЖТ за сутки составила

5,5 (1; 143). Во всех случаях ЖЭА проявлялась клиническими симптомами в виде ощущений перебоев в работе сердца или коротких эпизодов сердцебиений. Документированных эпизодов устойчивой ЖТ или эпизодов синкопальных состояний, обусловленных ЖТ, в анамнезе не было ни у одного пациента.

По результатам ЭхоКГ параметры, характеризующие размеры камер сердца, сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ), у больных ИЖА были в пределах нормальных значений (конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ – 4,85 (4,6; 5,3) см, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ – 3,2 (2,8; 3,5) см, фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 60 (60; 60%) и статистически достоверно не отличались ($p > 0,05$) от группы контроля (КДР ЛЖ – 5 (4,7; 5,1) см, КСР ЛЖ – 3,1 (3; 3,4) см, ФВ ЛЖ > 60 (60; 60%).

Возраст пациентов группы «ИЖА» (37 (26; 45) лет) и группы «ЗД» (29 (29; 30) лет) также не имел достоверных отличий ($p > 0,05$).

Все исследования проводились при полной отмене фармакотерапии.

Поверхностное неинвазивное активационное картирование сердца. Помимо стандартного клинико-инструментального обследования, всем лицам, включенным в исследование, выполнялось поверхностное неинвазивное эпи- и эндокардиальное активационное картирование сердца (НИЭЭК) с использованием системы для неинвазивного электрофизиологического исследования сердца «Амикард 01С» (ООО АМИКАРД, Москва). Это исследование включало в себя многоканальную регистрацию ЭКГ (до 224 каналов записи) с поверхности грудной клетки, а также компьютерную или магнитно-резонансную томографию грудной клетки и сердца. Далее, индивидуальная трёхмерная анатомия полостей и структур сердца, полученная методами томографии, у каждого из обследованных была использована для реконструкции

электрической активности сердца [7].

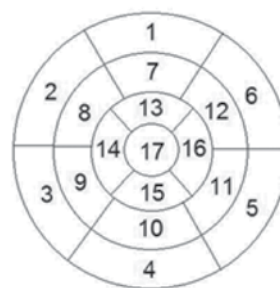
Кроме этого, по результатам НИЭЭК на трехмерных моделях сердца у каждого из обследованных были построены карты длительности интервала активации-восстановления – activation-recovery interval (ARI). Этот показатель является отражением длительности трансмембранного потенциала действия в каждой отдельной зоне миокарда. Он рассчитывается как интервал между номинальным временем деполяризации и временем реполяризации для любого отдельного участка миокарда. Время активации миокарда определяется как минимум первой производной униполярных электрограмм за период деполяризации (т.е. времени внутреннего отклонения). Временем восстановления считается максимум первой производной униполярных электрограмм за период реполяризации. Принято считать, что зоны миокарда с укороченным или удлинённым ARI, а также с дисперсией величин этого показателя, могут быть потенциально аритмогенными.

В ходе исследования определяли минимальную, максимальную длительность ARI желудочков. Для оценки локализации источников ЖЭА, а также оценки распределения величин ARI в разных зонах миокарда на построенных картах проводилось маркерное деление ЛЖ на 17 сегментов (модель сегментирования, предложенная American Heart Association Writing group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging (рис. 1) [8]), и маркерное деление правого желудочка (ПЖ) на свободную стенку и область выходного тракта ПЖ.

В каждом из 17 сегментов ЛЖ определялась длительность ARI, ее среднее значение для ЛЖ в целом (ARI ЛЖ), а также длительность ARI свободной стенки ПЖ и области выходного тракта ПЖ (ВТПЖ). Длительность ARI определяли только в комплексах синусового происхождения, на эпикардиальной поверхности свободных стенок

ЛЖ и ПЖ. Для сегментов межжелудочковой перегородки (МЖП) длительность ARI определяли со стороны ЛЖ.

Магнитно-резонансная томография сердца. Всем лицам, включенным в исследование, проводилась МРТ сердца. Исследование выполняли на сверхпроводящем МР-томографе с напряженностью поля 1,5 Тл (Magnetom Avanto, Siemens, Германия) с использованием радиочастотной катушки для грудной клетки и синхронизацией с ЭКГ. МРТ с отсроченным контрастированием проводили через 15–20 минут после внутривенного болюсного введения контрастного препарата на основе гадолиния (гадоверсетамид) в дозе 0,15 ммоль/кг с целью оценки структуры миокарда желудочков. Для исследования была использована МР-импульсная последовательность, применение которой было одобрено локальным этическим комитетом. Данная МР-программа представляла собой градиентную IR-подготовленную последовательность с подавлением сигнала от жира, изотропным воксельным размером 1,25×1,25×2,5 мм, реконструированным в 0,625×0,625×2,5 мм, и углом отклонения вектора намагниченности 22 градуса. Время повторения (TR) в зависимости от длины среднего сердечного цикла составило от 509 мс до 1100 мс, время эха (TE) – 244 мс. Время исследования было сокращено при помощи параллельного сканирования с фактором ускорения 2. Время инверсии подбиралось при помощи специальной МР-последовательности TI-Scout с достижением подавления сигнала от миокарда ЛЖ и составляло от 290 мс до 390 мс. Использовались синхронизация сбора данных с ЭКГ, а также с фазами движения диафрагмы на фоне свободного дыхания пациента. Сбор данных осуществлялся в фазу диастолы желудочков во время выдоха, который определялся по положению правого купола диафрагмы с окном сбора данных ±3 мм, его эффектив-



- | | |
|-------------------------------------|---------------------------|
| 1. базальный передний | 9. средний перегородочный |
| 2. базальный передне-перегородочный | 10. средний нижний |
| 3. базальный перегородочный | 11. средний задний |
| 4. базальный нижний | 12. средний боковой |
| 5. базальный задний | 13. апикальный передний |
| 6. базальный боковой | 14. апикальный септальный |
| 7. средний передний | 15. апикальный нижний |
| 8. средний передне-перегородочный | 16. апикальный боковой |
| | 17. верхушечный |

Рисунок 1. Сегментированная модель ЛЖ, по которой проводили оценку локализации источника ЖЭА, сегментарный расчет ARI, локализацию повреждения миокарда ЛЖ, а также сопоставление электро-анатомических и фиброзных карт

ность составила более 30%. В результате получали серию изображений сердца в формате DICOM, состоящую из 44–52 слоев. Все пациенты, включенные в исследование, удовлетворительно перенесли исследование.

Обработка МР-изображений сердца с отсроченным контрастированием осуществлялась в два этапа: обведение контуров миокарда ЛЖ и определение в нем зон накопления контрастного препарата. Из серии МР-изображений сердца при помощи программы для работы с изображениями ImageJ 1.46r (НИН, США) вручную были обведены эпикардиальный и эндокардиальный контуры миокарда ЛЖ.

Оценка структуры миокарда левого желудочка, а также характеристика зоны повреждения, осуществлялась при помощи оригинального программного обеспечения LGE HEART Analyzer (LHA), которое было разработано сотрудниками отдела томографии и отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма и проводимости сердца НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России и использовано ранее для выявления фиброза предсердий [9, 10]. Для характеристики структуры

в каждом слое миокарда ЛЖ оценивали зоны гетерогенной ткани и фиброза, которые затем выделялись на трехмерных моделях, разделенных на 17 сегментов, представленных выше [7, 8].

Статистическая обработка полученных данных. Статистическая обработка осуществлялась при помощи статистических программ Statistica v.10, MedCalc v.12 и включала в себя стандартные методы описательной статистики для параметрических и непараметрических данных (вычисление среднего, стандартного отклонения, медианы, 25-го и 75-го процентилей); сравнение выборок с применением критериев Стьюдента, критерия Манна-Уитни.

Результаты

В соответствии с основной задачей настоящего исследования у больных ИЖА был проведен поиск топографии аритмогенного субстрата по данным поверхностного неинвазивного активационного картирования в сопоставлении с результатами МРТ с отсроченным контрастированием высокого разрешения.

Поверхностное неинвазивное эпи- и эндокардиальное картирование сердца (НИЭЭК). У всех

пациентов с ИЖА, включенных в исследование, с целью оценки локализации источника аритмии первым этапом были построены изопотенциальные и изохронные карты на эпикарде и эндокарде желудочков и межжелудочковой перегородки. Результаты НИЭЭК показали, что источником ЖЭА у этих пациентов в 22 (78,6%) случаях был миокард ПЖ и только в 6 (21,4%) случаях – миокард ЛЖ (табл. 2).

Среди больных, у которых источником ЖЭА оказался миокард ПЖ, у 20 (71,5%) пациентов ЖЭА исходила из ВТПЖ (рис. 2А), и только у двух – из свободной стенки ПЖ. У троих пациентов источником ЖЭА был миокард передней (7 сегмент), нижней (4 сегмент) и боковой (11 сегмент) стенок ЛЖ. Еще в 3 (10,7%) случаях ЖЭА исходила из выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ). У всех пациентов источником ЖЭА была исключительно эндокардиальная поверхность сердца.

После топографического анализа источников ЖЭА были построены карты длительности АRI, и проанализирован разброс АRI в миокарде желудочков с определением минимальной и максимальной длительности АRI по всем зонам и сегментам левого и правого желудочков. Были детально исследованы и оценены процессы деполяризации и реполяризации как в миокарде ЛЖ, так и ПЖ. Для этого определяли среднюю длительность АRI ЛЖ (показатель получили на основании расчета АRI в каждом из 17 сегментов ЛЖ), свободной стенки ПЖ и выходного тракта ПЖ. Далее полученные величины этих показателей были сопоставлены с аналогичными величинами у ЗД.

Было установлено, что у больных с ИЖА длительность минимального АRI миокарда желудочков составила 153 (131; 195) мс, максимального АRI миокарда желудочков – 350 (322; 394,5) мс, средняя длительность АRI ЛЖ – 254,8 (213,52; 271,78) мс. Эти показатели в группе ЗД составили соответственно 170 (164; 175) мс; 328 (326; 337) мс; 223,4 (214; 242,9) мс и достоверно не отличались от больных с ИЖА ($p > 0,05$).

Таблица 2. Данные НИЭЭК о распределении источников ЖЭА по зонам правого и сегментам левого желудочков

Источник ЖЭА		«ИЖА»	
		n=28	%
ЛЖ 6 (21,4%)	Передняя стенка ЛЖ	1 (7 сегмент)	3,6
	Боковая стенка ЛЖ	1 (11 сегмент)	3,6
	Нижняя стенка ЛЖ	1 (4 сегмент)	3,6
	ВТЛЖ	3	10,7
ПЖ 22 (78,6%)	Свободная стенка	2	71
	ВТПЖ	20	71,5
	Эндокардиальная поверхность	28	100
Эпикардиальная поверхность		0	0

Сокращения: ВТЛЖ – выходной тракт левого желудочка, ВТПЖ – выходной тракт правого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек.

Таблица 3. Длительность интервала активации-восстановления (ARI) у пациентов с источником желудочковой эктопии в области ВТПЖ и ЗД

Показатель	Подгруппа «ВТПЖ», n=20	Группа «ЗД», n=5	p<0,05
ARI желудочков, min (мс)	156 (137,5; 201,5)	170 (164; 175)	p=0,9
ARI желудочков, max (мс)	352 (328,5; 394)	328 (326; 337)	p=0,09
ARI ЛЖ (мс)	254,6 (213,5; 269,5)	223,4 (214; 242,9)	p=0,35
ARI свободной стенки ПЖ (мс)	247,15 (202; 265,91)	206 (202; 214)	p=0,12
ARI ВТПЖ (мс)	300,8 (254,3; 342,15)	223,2 (208,66; 243,59)	p=0,012*

Примечания: данные представлены как Ме – медиана, (25; 75) – 25-й и 75-й перцентиль, Min – минимальное значение показателя, Max – максимальное значение показателя. * – $p < 0,05$ – для межгрупповых различий.

Сокращения: ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, АRI – интервал активации-восстановления, ВТПЖ – выходной тракт правого желудочка, ИЖА – идиопатические желудочковые аритмии, ЗД – здоровые добровольцы.

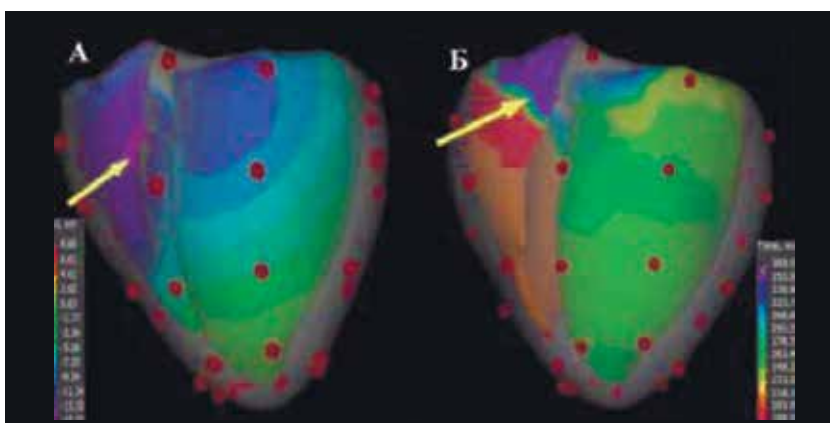


Рисунок 2 (А, Б). Изображения сердца, полученные при неинвазивном эпи- и эндокардиальном картировании сердца.

Примечание: А. Изопотенциальная карта, где участки ранней активации окрашены холодными оттенками цветовой гаммы (фиолетовый, синий). Стрелкой указана область наиболее ранней активации, что соответствует локализации источника желудочковой эктопии (выходной тракт правого желудочка). Б. Карта длительности интервала активации-восстановления (ARI), где стрелкой указана область ВТПЖ с максимальной длительностью АRI (область АRI с наибольшими значениями окрашена фиолетовым цветом), тесно граничащая с зоной с минимальной длительностью АRI, окрашенной в красный цвет.

В связи с тем что у большинства пациентов с ИЖА источником ЖЭА был ВТПЖ, была сформирована подгруппа «ВТПЖ» (20 человек), у которых кроме минимальной и максимальной длительности АRI желудочков и длительности АRI ЛЖ также были оценены процессы деполяризации и реполяризации миокарда ПЖ, для чего были проанализированы длительность АRI ПЖ и его выносящего тракта (табл. 3).

Сравнительный анализ, проведенный между пациентами подгруппы «ВТПЖ» (n=20) и ЗД (n=5), не выявил статистически достоверного отличия по длительности АRI ЛЖ (p=0,35), минимальной (p=0,9) и максимальной длительности АRI желудочков (p=0,09). Отличия не было найдено и по длительности АRI свободной стенки ПЖ (p=0,12). Однако обращал на себя внимание тот факт, что подгруппа ВТПЖ отличалась от ЗД достоверно более длительным АRI ВТПЖ (300,83 (254,28; 342,15) мс против 223,2 (208,66; 243,59) мс; p=0,012) (табл. 3). Область максимальной длительности АRI в ВТПЖ больного с ИЖА представлена на рис. 2Б.

Кроме того, при анализе трехмерных карт АRI (рис. 2Б) было отмечено, что в ВТПЖ зоны с максимальной длительностью АRI тесно граничат с зонами с минимальной длительностью АRI. Полученные данные могут свидетельствовать о выраженной гетерогенности процессов деполяризации и реполяризации в области ВТПЖ, а выраженная дисперсия величин АRI в этой зоне – важный фактор формирования условий возникновения ЖНРС.

Магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием высокого разрешения. МРТ сердца с отсроченным контрастированием высокого разрешения была выполнена всем пациентам с ИЖА (28 человек) и 5 здоровым добровольцам. Доля фиброза в миокарде ЛЖ у всей совокупности пациентов с ИЖА была небольшой и состави-

Таблица 4. Количественная характеристика фиброза миокарда левого желудочка у пациентов с ИЖА (подгруппа А и подгруппа Б) и ЗД

Показатель	ИЖА		ЗД (n=5)
	подгруппа А (n=21)	подгруппа Б (n=7)	
Доля фиброза, %	0,3 (0,03; 0,56)	2,84 (1,2; 4,8) ^{***}	0,02 (0; 0,14)

Примечания: данные представлены как Ме – медиана; (25; 75) – 25-й и 75-й перцентиль, * – p<0,01 в сравнении с подгруппой А, ** – p=0,0025 в сравнении с группой ЗД.

ла 0,5 (0,1; 1,1)%, что, тем не менее, статистически достоверно отличало эту группу от ЗД, где доля фиброза составила 0,02 (0; 0,14)% (p=0,043). Тем не менее установлено, что у большинства пациентов (21 из 28 человек) с ИЖА, как и у ЗД, имелось одинаковое незначительное локальное накопление контрастного препарата миокардом ЛЖ менее 1% от его объема. Эти данные побудили нас провести дополнительный анализ выраженности фиброза у больных с ИЖА и разделить эту группу на две подгруппы: подгруппа А (с долей фиброза <1%) и подгруппа Б (с более крупными участками фиброза – >1%). Необходимо отметить, что по доле фиброза между пациентами подгруппы А и ЗД достоверных различий найдено не было (p=0,15) (табл. 4).

Обращало на себя внимание, что у 7 пациентов, т.е. у 25% больных с ИЖА (подгруппа Б), в миокарде ЛЖ обнаруживался более выраженный фиброз миокарда, занимающий до 5% от объема миокарда ЛЖ. Различия по доле фиброза в миокарде ЛЖ между пациентами подгруппы А и Б оказались достоверными (0,3 (0,03; 0,56)%, против 2,84 (1,2; 4,8)%, p<0,001). Достоверными были и различия по доле фиброза между подгруппой Б и ЗД (2,84 (1,2; 4,8)% против 0,02 (0; 0,14)%, p=0,0025).

Специально проведенный анализ не обнаружил достоверных различий между подгруппами А (n=21) и Б (n=7) по таким параметрам, как возраст (38 (26; 49) лет против 29 (24; 43), p=0,37), КДР ЛЖ (4,8 (4,6; 5,3) см против

5,2 (4,5; 5,3) см, p=0,91), КСР ЛЖ (3,2 (2,7; 3,5) см против 3,2 (2,8; 3,8) см, p=0,57), ФВ ЛЖ (60 (60; 60)% против 60 (55; 60)%, p=0,23), общее количество ЖЭА за сутки (18 544,5 (10 598; 29 834) против 22 350 (14 125; 30 547), p=0,35), а также по количеству одиночных ЖЭ за сутки (7967,5 (6250; 12 624) против 12 886 (3467; 13 423), p=0,63).

В подгруппе Б (с более крупными участками фиброза) анализ результатов не выявил взаимосвязей между локализацией очагов накопления контрастного препарата в ЛЖ и источником ЖЭА. Так, у 5 из этих 7 пациентов источником ЖЭА был ВТПЖ, а фиброз располагался по нижней, задней и боковой стенкам ЛЖ. У одного источником ЖЭА служил ВТЛЖ, а фиброз был обнаружен в передней стенке ЛЖ. Еще у одного пациента источником ЖЭА служила передняя стенка ЛЖ, а фиброз локализовался в базальном отделе МЖП.

Наряду с этим, было обнаружено, что сформированная подгруппа Б с более крупными участками фиброза в миокарде ЛЖ достоверно отличалась от подгруппы А и ЗД по количеству эпизодов ЖТ за сутки (26 (0; 174) против 0 (0; 1), p=0,05). Причем во всех этих случаях источником ЖТ служил ВТПЖ. Таким образом, наличие неоднократно повторяющихся эпизодов ЖТ из ВТПЖ явилось единственным обнаруженным признаком, отличавшим больных ИЖА с зонами фиброза до 5% от объема ЛЖ от больных ИЖА и ЗД с объемом зон фиброза в ЛЖ менее 1%.

Обсуждение

Настоящее исследование является первой попыткой соотнесения электрофизиологических карт, построенных с использованием неинвазивных технологий (система «Амикард 01С»), у пациентов ИЖА со структурными параметрами миокарда желудочков, определенными с помощью МРТ с контрастированием высокого разрешения.

У большинства пациентов с ИЖА (71,5%) по данным НИЭЭК наиболее частой локализацией источников ЖЭА явился ВТПЖ, что довольно характерно для этой категории пациентов [11]. Наряду с этим выявлены и другие источники ЖЭА: у двух пациентов (7,1%) источником ЖЭА была свободная стенка ПЖ и в 21,4% случаях – миокард ЛЖ. У всех без исключения пациентов ИЖА, включенных в исследование, источники ЖЭА располагались со стороны эндокарда.

В ходе работы были изучены особенности карт длительности интервала активации-восстановления. Выбор параметра длительности интервала активации восстановления обусловлен способностью данного показателя характеризовать скорость проведения волны возбуждения по миокарду и косвенно указывать на зоны замедления проведения. Важным разделом и одним из первых этапов исследования явилось определение параметров длительности интервала активации-восстановления у здоровых лиц, чьи результаты послужили референсными данными для дальнейшего обследования больных с ЖНРС. Нам удалось обнаружить единственную работу, посвященную определению времени активации-восстановления у 7 здоровых добровольцев [12]. Полученные нами данные хорошо соотносятся и дополняют результаты этой публикации.

В рамках настоящей работы было впервые выявлено значимое удлинение интервала активации восстановления в области ВТПЖ у больных ИЖА по сравнению со ЗД. Кроме того, у больных с ИЖА зона максимальной длительности

времени активации-восстановления в ВТПЖ тесно соседствовали с зонами минимальной длительности этого показателя. Эти данные указывают не только на наличие замедления проведения в ВТПЖ, но и на выраженную гетерогенность процессов деполяризации-реполяризации в этой области, что служит важнейшим фактором формирования условий развития ЖНРС.

В целом, когорта больных с ИЖА не отличалась от ЗД по таким показателям, как возраст, размеры полостей и ФВ ЛЖ, доля фиброза в миокарде ЛЖ, и другим признакам. Тем не менее, при анализе данных, полученных при МРТ с отсроченным контрастированием высокого разрешения, у некоторых пациентов с ИЖА (25%) в миокарде ЛЖ удалось выявить участки фиброза. Следует еще раз отметить, что ни в одном из этих случаев топография зон фиброза и источников ЖЭА не совпала.

Эти зоны фиброза, составившие в среднем 2,8% от общего объема миокарда, обнаруживались исключительно у тех пациентов, которые, помимо ЖЭ, имели по данным ХМ-ЭКГ рецидивирующие эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии. И это было их единственным отличительным признаком.

Наличие частых, порой непрерывно рецидивирующих эпизодов неустойчивой ЖТ у больных, продемонстрировавших на МРТ пусть небольшие, но зоны фиброза, делает правомочным предположение, что последние могут быть первым признаком начавшегося процесса формирования кардиомиопатии, обусловленной тахикардией, или так называемой «тахикардиомиопатии» [13]. Этот признак обнаружил себя на той стадии формирования патологии, когда еще отсутствует дилатация полостей сердца. Можно предположить и другое объяснение данному феномену. Единичные опубликованные результаты эндомикардиальной биопсии ПЖ у больных с ИЖА [14] указывают на то, что среди этих пациентов в биоптатах могут быть выявлены признаки аритмоген-

ной дисплазии правого желудочка (33%), миокардита (39%), постмиокардитического фиброза (28%). С позиции этих данных ИЖА можно рассматривать как единственное клиническое проявление субклинического течения первичных и воспалительных заболеваний миокарда. Но против этой версии выступает тот факт, что ни у одного из наших пациентов не было совпадения топографии зон фиброза и источников ИЖА.

Заключение

При сопоставлении результатов неинвазивного активационного картирования сердца у больных с ИЖА с данными о структуре миокарда, полученными с помощью МРТ сердца с контрастированием, было выявлено, что у большинства (71,5%) пациентов источником преобладающего типа ЖЭА является область ВТПЖ, в которой впервые было выявлено значимое удлинение интервала активации восстановления у больных ИЖА по сравнению со ЗД. Выявленное удлинение интервала активации восстановления в миокарде ВТПЖ у пациентов с ИЖА может служить важным фактором формирования условий развития ЖНРС.

Небольшие очаги фиброза в миокарде ЛЖ, выявляемые МРТ сердца с отсроченным контрастированием у больных с ИЖА и часто повторяющимися эпизодами правожелудочковой тахикардии, предположительно, могут быть начальным проявлением наиболее ранних стадий формирования так называемой «тахикардитической» кардиомиопатии или «тахикардиомиопатии» еще до начавшегося расширения полости ЛЖ. И этот признак можно рассматривать как наиболее раннее проявление начальных стадий формирования данной патологии.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. ■

Список литературы находится в редакции

Механизмы развития заболевания и подбор терапии для пациентов с ИБС: есть ли взаимосвязь?



Основные тезисы проф. Марио Марзилли

Международный вебинар по итогам конгресса Европейского общества кардиологов (ESC), Барселона
Профессор, руководитель отделения сердечно-сосудистой медицины, отдел заболеваний органов грудной клетки, Университет г. Пиза, Италия

Стенокардия – важная нерешенная проблема, заслуживающая пристального внимания

Что такое стенокардия? Это характерная боль за грудиной с определенной локализацией и иррадиацией, сопровождающаяся субъективными симптомами. В одних случаях причина развития приступа очевидна (например, физические упражнения, эмоциональная нагрузка или холод), но в других случаях непредсказуема. Распространенности и клинической значимости стенокардии часто уделяется недостаточно внимания. Согласно последним статистическим данным Национального института здоровья США (NIH), от заболевания страдает 3,3% населения данной страны, что обуславливает огромные отрицательные последствия для экономики [1]. В общей популяции Европы распространенность стенокардии составляет 20 000–50 000 на миллион. Заболеваемость среди населения западных стран в возрасте старше 40 лет оценивается в 0,5% в год [2, 3]. Кроме того, стенокардия оказывает существенное влияние на качество жизни; подсчитано, что она повышает риск временной потери трудоспособности, инвалидизации, и развития депрессии в 1,5, 3, и 4 раза соответственно [4]. Недавно опубликованные данные указывают

на то, что заболевание недооценивается и, следовательно, недостаточно лечится [3]. Стенокардия является важной нерешенной проблемой, заслуживающей пристального внимания.

Механизмы развития ишемической болезни сердца (ИБС)

Согласно результатам исследования COURAGE, выполнение ЧКВ не оказывает дополнительного влияния на исход заболевания по сравнению с оптимальной терапией [6]. Независимо от типа поражения артерий (отсутствие поражения, однососудистое, двухсосудистое, трехсосудистое или диффузный атеросклероз), непосредственное влияние на выживаемость пациентов оказывает наличие стенокардии, а не наличие и тяжесть атеросклероза коронарных артерий [7]. У многих пациентов ишемия миокарда и стенокардия наблюдаются в отсутствие обструктивного заболевания коронарных артерий.

По этой причине необходимо пересмотреть подход к лечению пациентов со стенокардией.

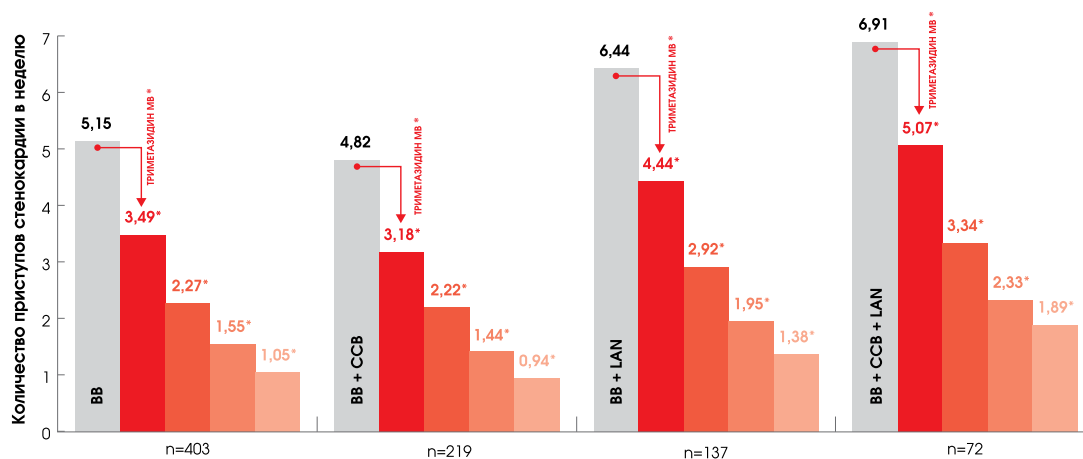
Следует выделить разновидности заболевания, например, стенокардия напряжения, вазоспастическая стенокардия или микрососудистая стенокардия (рис. 1) [8]. Проявления данного синдрома

обусловлены различными механизмами, включая стойкое атеросклеротическое сужение сосудов, а также дисфункцию микрососудистого русла и эндотелия, спазм сосудов сердца, воспаление и нарушения метаболизма. У большинства пациентов сложно выявить конкретный механизм развития стенокардии; к тому же, таких механизмов может быть несколько.

Что на самом деле вызывает стенокардию? Стенокардия – это нарушение энергетического обмена на клеточном уровне, которое заключается в дисбалансе между доступностью аденозинтрифосфата (АТФ) и потребностями кардиомиоцитов в



Рисунок 1. Стенокардия и ИБС – это комплексные синдромы, вызванные различными причинами и часто развивающиеся одновременно в отсутствие обструктивных заболеваний коронарных артерий [8]



*p < 0,001 по сравнению с исходным значением

■ Исходно ■ 2 недели ■ 2 месяца ■ 4 месяца ■ 6 месяцев

BB: β-блокаторы; CCB: блокаторы кальциевых каналов; LAN: нитраты длительного действия

Крупное многоцентровое открытое проспективное наблюдательное исследование продолжительностью 6 месяцев с участием 896 пациентов со стабильной стенокардией.

Рисунок 2. Применение триметазида обеспечивает эффект независимо от предшествующего лечения

АТФ. Данный путь развития стенокардии является основным, поэтому так привлекательна гипотеза о возможности применения препарата, влияющего на метаболизм и позволяющего клеткам лучше переносить недостаток энергии.

Как влияет механизм развития ИБС на выбор схемы лечения?

Применять единый подход к лечению всех пациентов со стенокардией более не представляется возможным. Эффективность тактики заключается в том, чтобы защитить кардиомиоциты от последствий ишемии с помощью триметазида* – молекулы, которая позволяет клетке вырабатывать больше АТФ даже в условиях гипоксии.

Триметазидин* помогает клетке «переключиться с окисления свободных жирных кислот глюкозы. Это изменение энергетического субстрата в сердце позволяет клеткам вырабатывать больше АТФ в условиях сниженной доступности кислорода. Фактически, лечение триметазином* предотвращает накопление лактата внутри клетки и препятствует внутриклеточному ацидозу, а также способствует улучшению сократительной функции сердца, тем самым снижая проявления стенокардии на уровне кардиомиоцитов.

Клинические преимущества терапии триметазином*

Независимо от уже полученного пациентом лечения (-блокаторы/-блокаторы + блокаторы кальциевых каналов/-блокаторы + нитраты длительного действия/тройная комбинация: -блокаторы + блокаторы кальциевых каналов + нитраты длительного действия), добавление в схему терапии триметазида* приводит к выраженному прогрессирующему снижению числа эпизодов ишемии уже к началу второй недели лечения (рис. 2) [10]. Антиангинальная эффективность триметазида* не зависит от про-

должительности ишемии. У пациентов, страдающих стенокардией менее года, применение триметазида способствует эффективному снижению ее выраженности и улучшению самочувствия с самого начала лечения [11]. Я называю этот подход «ориентированным как на пациента, так и на врача».

Таким образом, учитывая недавно полученные сведения о том, что обструктивные нарушения редко наблюдаются у пациентов со стенокардией, подход, направленный непосредственно на улучшение энергетического метаболизма в сердце с помощью триметазида*, становится все более привлекательным. ■

Список литературы

1. Vos T. et al. Lancet. – 2012; 380: 2163–96.
2. Management of stable angina pectoris. Recommendations from the Task Force of the ESC. Eur Heart J. – 2006; 27: 1341–81.
3. Maddox T., Reid K., Spertus J., et al. J. Arch Intern Med. – 2008; 168: 1310–1316. – Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J. – 2006; 27: 1610–19.
4. Padala S.K. et al. Cardiovasc Pharmacol Ther. – 2017.
5. Qintar et al. Eur Heart J. Quali Care Clin Outcomes. – 2016; 2 (3): 208–214.
6. COURAGE Trial. N Eng J. Med. – 2015; 373: 1937–46.
7. Jespersen L. et al. Eur Heart Journal. – 2012; 33: 734–44.
8. Ferrari R. et al. Nat Rev Cardiol. – 2017; doi: 10.1038/nrcardio.2017.131.
9. Fillmore N. et al. Br J. Pharmacol. – 2014; 171: 2080–2090.
10. Glezer M. Adv Ther. – 2017. DOI: 10.1007/S12325-017-0490-2.
11. Glezer M. Abstract ICCAD. – 2017.

* В Казахстане Триметазидин зарегистрирован как Предукал® MR
Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 августа 2018 г. № N016687

Совместное интервью с проф. Л.Г. Вулфом Гоудаком и проф. Юрием Лопатиным



Профессор Луис Энрике Вулф Гоудак, врач, PhD

Институт сердца (InCor), лаборатория генетики и молекулярной кардиологии, медицинский факультет Университета Сан-Паулу, г. Сан-Паулу, Бразилия



Профессор Юрий Лопатин

Волгоградский областной клинический кардиологический центр, 1-е кардиологическое отделение, г. Волгоград, Россия

Как повысить эффективность лечения стенокардии с помощью доступных методов?

Проф. Л.Э. Гоудак: На самом деле у нас много возможностей повышения эффективности лечения пациентов со стенокардией. До сих пор терапия была направлена на улучшение функции коронарной артерии, независимо от механизма развития ишемии миокарда. К таким механизмам может относиться атеросклероз, дисфункция микрососудистого русла или вазоспазм, но чаще всего причины заболевания следует искать на клеточном уровне. Поэтому у нас есть прекрасная возможность более эффективного лечения пациентов с помощью триметазидина*, который может бороться со стенокардией на уровне кардиомиоцитов.

Проф. Ю. Лопатин: Кроме того, триметазидин* открывает возможности лечения пациентов со стенокардией и сопут-

ствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, нарушение функции левого желудочка (ЛЖ), сердечная недостаточность, а также пожилых пациентов. Вы знаете, что в последней версии европейских клинических рекомендаций по лечению сердечной недостаточности данный препарат показан для лечения пациентов со стенокардией и сердечной недостаточностью. Это очень важно.

Почему рекомендовано применение триметазидина* у пациентов со стенокардией после ЧКВ?

Проф. Ю. Лопатин: Имеется достаточно доказательств того, что выполнение ЧКВ у пациентов с ИБС не имеет преимуществ по сравнению с оптимальной терапией. Необходимо также учитывать еще один факт: через 1 год у трети пациентов развивается стенокардия. Через 3 года доля таких пациентов составляет от 40 до 50%. У нас есть

впечатляющие доказательства, свидетельствующие об улучшении качества жизни, снижении риска развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и уменьшении выраженности стенокардии при назначении триметазидина* после ЧКВ.

Почему рекомендовано применение триметазидина у пациентов со стенокардией и нарушением функции ЛЖ?

Проф. Л.Э. Гоудак: Опубликованные данные подтверждают, что при назначении триметазидина* у пациента со стенокардией и (или) дисфункцией ЛЖ наблюдается восстановление функции – по меньшей мере частично. Это означает увеличение фракции выброса ЛЖ. Таким образом, возможно лечение обоих заболеваний одним препаратом, поэтому триметазидин* идеально подходит для лечения таких пациентов. ■

* В Казахстане Триметазидин зарегистрирован как Предукал® MR
Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 августа 2018 г. № N016687

Эффективность лечения триметазидином* пациентов со стабильной стенокардией при различной продолжительности заболевания: результаты исследования ВЫБОР2

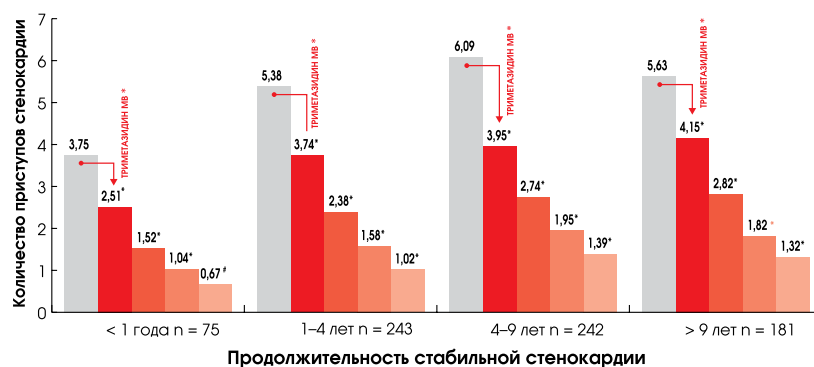
Цели. Оценить эффективность применения триметазидина* в сочетании с β-блокаторами и (или) другими антиангинальными препаратами по показателям частоты приступов стенокардии и качества жизни пациентов со стабильной стенокардией при различной продолжительности заболевания.

Методы и результаты. Использованы данные обсервационного исследования CHOICE2, проведенного в 46 городах России 185 врачами-терапевтами. В данном исследовании пациенты (n=741) со стабильной стенокардией известной продолжительности и приступами стенокардии при приеме β-блокаторов и (или) других антиангинальных препаратов получали Триметазидин МВ* в дозе 35 мг 2 раза в сутки. Участники исследования были разделены на 4 группы в зависимости от продолжительности заболевания: (I) < 1 года; (II) 1-4 года; (III) 4-9 лет; и (IV) > 9 лет. Пациенты приходили на визиты перед началом исследования (Н0), через 2 недели (Н2) и через 2, 4 и 6 месяцев (М2, М4 и М6).

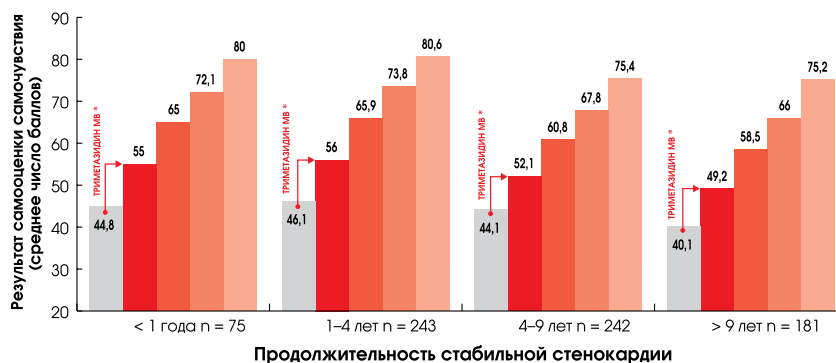
ложительное действие на качество жизни пациентов во всех группах, независимо от продолжительности заболевания, и снижал количество приступов стенокардии.

На рисунке 1 показаны изменения среднего числа приступов стенокардии и результата самооценки самочувствия (визуальная аналоговая шкала; ОР 100) при приеме триметазидина*.

Заключение. Триметазидин* оказывал быстрое и выраженное по-



*p < 0,001 по сравнению с предыдущим визитом
#p = 0,014 по сравнению с визитом 4



*p < 0,001 по сравнению с предыдущим визитом на каждом визите в каждой группе

■ Исходно ■ 2 недели ■ 2 месяца ■ 4 месяца ■ 6 месяцев

Возьмите стенокардию под контроль с помощью приложения AnginaControl


Легко регистрировать
Легко контролировать


Предлагая инновационные решения для больных стенокардией


ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПРОЕКТ ПО СТЕНОКАРДИИ

НЕ ИГНОРИРУЙТЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ СВОЕГО СЕРДЦА



 Мое сердце
Привет! Мне больно.
Ты не можешь сегодня играть
в футбол с внуком.

 Мое сердце
Расскажи об этом своему
лечащему врачу.

 Мое сердце
Прислушайся к моим
предупреждениям!



Возьмите стенокардию под контроль

ПРЕДУКТАЛ® MR

Триметазидин

Торговое название: Предуктал® MR

Международное непатентованное название: Триметазидин.

Состав: Одна таблетка содержит активное вещество: триметазида дигидрохлорид 35 мг.

Фармакотерапевтическая группа: Прочие препараты для лечения заболеваний сердца. Триметазидин. Код АТХ С01ЕВ15. **Фармакологические свойства:** **Фармакокинетика*.** **Фармакодинамика*** Предуктал® MR замедляет β-окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования длинноцепочечной 3-кетоацетил-КоА-тиопазы, что приводит к повышению окисления глюкозы и к восстановлению сопряжения между гликолизом и окислительным декарбоксилированием и обуславливает защиту миокарда от ишемии.

Показания к применению: взрослым в качестве дополнительной терапии для симптоматического лечения больных со стабильной стенокардией, которая недостаточно контролируется или при непереносимости антиангинальных препаратов первой линии.

Способ применения и дозы: Предуктал® MR назначают по одной таблетке 2 раза в день, утром и вечером. Таблетки следует глотать, запивая водой, во время еды. Разовая доза составляет 35 мг, суточная – 70 мг. Продолжительность терапии устанавливается индивидуально. Польза от лечения должна оцениваться через 3 месяца лечения Предуктал® MR, в случае отсутствия эффекта лечение прекратить. Пациенты с почечной недостаточностью: При умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) рекомендуемая доза 1 таблетка 35 мг утром во время завтрака. Пожилые пациенты: У пожилых пациентов, в связи с возрастным снижением функции почек, период выведения препарата удлиняется, поэтому подбирать дозу с осторожностью. Рекомендуемая доза 1 таблетка 35 мг утром во время завтрака.

Побочные действия*: Часто: головокружение, головная боль; абдоминальная боль, диарея, диспепсия, тошнота, рвота; сыпь, кожный зуд, крапивница; астения. Редко: сердцебиение, экстрасистолия, тахикардия; артериальная гипотензия; ортостатическая гипотензия, которая может быть связана с недомоганием, головокружением или падением пациента, особенно у тех больных, которые получают антигипертензивные препараты; гиперемия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром беспокойных ног и другие двигательные расстройства; тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин.);

детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Лекарственные взаимодействия: Данных о взаимодействии с другими препаратами нет.

Особые указания*: Триметазидин может вызывать или ухудшить симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, гипертония), которые должны регулярно контролироваться, особенно у пожилых пациентов. В сомнительных случаях, пациенты должны быть направлены к неврологу для соответствующих исследований. При появлении двигательных расстройств, таких как, паркинсонизм, синдром беспокойных ног, тремор, неустойчивая походка, необходимо отменить прием препарата. Эти случаи имеют низкую частоту и, как правило, обратимы после прекращения приема препарата. У большинства пациентов восстановление происходит в течение 4 месяцев после отмены триметазида. Следует соблюдать осторожность при приеме препарата пациентам, у которых увеличено время выведения триметазида из организма: умеренные нарушения функции почек; пациенты пожилого возраста старше 75 лет. Препарат не предназначен для купирования приступов стенокардии, а также для начального курса терапии стабильной стенокардии или инфаркта миокарда, до госпитализации или в первые дни госпитализации. Беременность и период лактации. Противопоказан при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Триметазидин не показал гемодинамического влияния на организм в клинических исследованиях. Однако случаи головокружения и сонливости были отмечены в постмаркетинговых исследованиях, которые могут повлиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Передозировка: Симптомы: артериальная гипотензия, приливы. Лечение: симптоматическое.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Срок хранения: 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Производитель:

ООО «СЕРВЬЕ РУС», Российская Федерация

Владелец регистрационного удостоверения:

Les Laboratoires Servier (Ле Лаборатуар Сервье), Франция

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):

ТОО «Сервье Казахстан», 050020, г. Алматы,

пр-т Достык 310 г, Бизнес центр, 3 этаж

Тел.: +7 (727) 386-76-62/63/64/70/71

Факс: +7 (727) 386-76-67

E-mail: kazadinfo@servier.com



Телмисартан проявляет органопротекцию и уменьшает частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в дополнение к антигипертензивному действию



А.В. Савустьяненко,

к.м.н., доцент кафедры фармакологии. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.

В ранее опубликованном обзоре были описаны уникальные антигипертензивные и метаболические свойства телмисартана. Данный препарат хорошо снижает артериальное давление в ночное время суток и в утренние часы. Для него характерна высокая гомогенность снижения давления в течение суток, а случайный пропуск приема дозы не приводит к серьезным последствиям. Было отмечено высокое соотношение эффективности/безопасности, в том числе по сравнению с другими антигипертензивными средствами. Кроме того, телмисартан снижал выраженность нарушений углеводного (инсулинорезистентность) и липидного обмена, уменьшал системный воспалительный ответ и склонность к тромбозу.

В настоящем обзоре клинических исследований были подтверждены органопротективные (сосуды, сердце, почки) эффекты телмисартана и его способность предотвращать развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Телмисартан улучшал сосудистую функцию за счет уменьшения эндотелиальной дисфункции, жесткости артерий и толщины интимы-медии, увеличения количества эндотелиальных клеток-предшественников, снижения частоты рестеноза после стентирования и стабилизации атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах; улучшал функцию сердца благодаря уменьшению гипертрофии левого желудочка, улучшению функции левого желудочка, снижению частоты рецидивов фибрилляции предсердий, улучшал функцию почек за счет уменьшения выраженности нефропатии; снижал риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых последствий, таких как смерть от сердечно-сосудистых причин, частоту нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта, госпитализации по поводу сердечной недостаточности, общую смертность. Телмисартан является единственным представителем блокаторов ангиотензиновых рецепторов, рекомендованным для широкого круга пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: телмисартан, органопротекция, неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы.

In previously published review the unique antihypertensive and metabolic properties of telmisartan were described. This drug lowers blood pressure well during the night and in the morning. It is characterized by a high homogeneity of the pressure drop during the day and the occasional missing the dose does not lead to serious consequences. High efficacy/safety ratio was noted for this drug, including in comparison with other antihypertensive agents. In addition, telmisartan reduced the severity of disorders of carbohydrate (insulin resistance) and lipid metabolism, reduced systemic inflammatory response and a tendency to thrombosis.

In this review of clinical trials organoprotective (vessels, heart, kidney) effects of telmisartan and its ability to prevent the development of adverse cardiovascular outcomes were justified.

Telmisartan improved vascular function by reducing endothelial dysfunction, arterial stiffness, and the thickness of the intima-media, increasing the number of endothelial progenitor cells, reducing the incidence of restenosis after stent placement and stabilization of atherosclerotic plaques in coronary arteries; improved cardiac function by reducing left ventricular hypertrophy, increasing left ventricular function, reducing the incidence of atrial fibrillation recurrence; improved renal function by reducing

the severity of nephropathy; reduced the risk of adverse cardiovascular outcomes such as death from cardiovascular causes, incidence of nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke, hospitalization for heart failure, overall mortality. Telmisartan is the only angiotensin receptor blocker recommended for a wide range of patients at high cardiovascular risk.

Keywords: *telmisartan, organoprotection, adverse cardiovascular outcomes.*

В опубликованном нами ранее обзоре были освещены уникальные антигипертензивные и метаболические свойства телмисартана [1]. Для данного препарата характерна более высокая эффективность и переносимость/безопасность по сравнению со многими другими антигипертензивными средствами. За счет 24-часового периода полувыведения телмисартан эффективно снижает давление в утренние часы (последние 6 ч. дозового интервала). Кроме того, телмисартан приводит к более выраженному снижению давления в ночное время суток. В совокупности это уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гипертензией. Применение телмисартана связано с высокой гомогенностью снижения давления (оцененной по индексу сглаживания SI), а пропуск приема дозы приводит к менее драматичным последствиям по сравнению со многими другими антигипертензивными средствами. Антигипертензивная эффективность телмисартана на уровне «очень хорошая» и «хорошая» наблюдалась у 94,2% больных, при этом переносимость составляла 98,8%.

Телмисартан является блокаторм ангиотензиновых рецепторов I типа и частичным агонистом PPAR-γ-рецепторов, что делает его не только эффективным антигипертензивным средством, но и препаратом с выраженным метаболическим эффектом («метаболический сартан»). Эффективность телмисартана при метаболическом синдроме связана со способностью данного препарата уменьшать выраженность нарушений углеводного (инсулинорезистентность) и липидного обменов, уменьшать системный воспалительный ответ и склонность к тромбозу. В ряде исследований было продемонстрировано, что эффективность телмисартана выше при более тяжелых формах метаболического синдрома.

Настоящий обзор посвящен влиянию телмисартана на сосудистую функцию, функцию сердца и почек и на сердечно-сосудистые исходы по данным клинических исследований.

Сосудистая функция

Эндотелиальная дисфункция

Эндотелий сосудов непосредственно контактирует с кровотоком, что дает ему возможность воспринимать изменения гемодинамических сигналов. Баланс между высвобождаемыми из него расслабляющими (оксид азота (NO) и др.) и сокращающими факторами имеет важное значение для поддержания сосудистого гомеостаза. При эндотелиальной дисфункции этот баланс нарушается, что располагает сосуды к вазоконстрикции, адгезии лейкоцитов, активации тромбоцитов, митогенезу, прооксидации, тромбозу, нарушению коагуляции, сосудистому воспалению и атеросклерозу. Как следствие, выраженность сердечно-сосудистого заболевания будет расти. Наиболее часто состояние эндотелиальной функции оценивают по показателю FMD (поток-опосредованная вазодилатация). Бедренную или плечевую артерию пережимают манжетой на 5 мин., а затем манжету расслабляют и следят за увеличением диаметра артерии в ответ на усиленный поток крови. В норме диаметр должен увеличиться на 10–15% вследствие высвобождения NO. Если показатель меньше, говорят об эндотелиальной дисфункции [2].

В исследованиях было установлено, что телмисартан улучшал эндотелиальную функцию у пациентов с артериальной гипертензией и нарушением толерантности к глюкозе/сахарным диабетом 2-го типа и делал это лучше, чем лозартан, валсартан и амлодипин. Об этом свидетельствовало увеличение показателя FMD, а также изменение ряда других маркеров состояния

эндотелиальной функции (снижение содержания асимметричного диметиларгинина (ADMA) в плазме крови, увеличение среднего соотношения реактивной гиперемии (mRHR) после устранения ишемии предплечья) [3–8].

Жесткость артерий

Жесткость артерий зависит от соотношения эластина и коллагена. По мере старения организма наблюдается увеличение жесткости вследствие дегенерации эластических волокон и развития атеросклероза [2]. Об увеличении жесткости обычно судят по росту плече-лодыжечной скорости пульсовой волны (baPWV).

В выполненных работах было продемонстрировано, что телмисартан уменьшал жесткость артерий у пациентов с артериальной гипертензией и был более эффективен по сравнению с периндоприлом и амлодипином. Об этом свидетельствовало снижение показателя baPWV [4, 8, 9]. При оценке изменения жесткости артерий по другому показателю – сердечно-лодыжечному сосудистому индексу (CAVI) – были получены неоднородные результаты. У пациентов с артериальной гипертензией телмисартан снижал CAVI, что свидетельствовало о снижении жесткости артерий, и был более эффективен, чем блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин, клинидипин, бенидипин). В то же время у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа препарат был неэффективен (отсутствие изменения CAVI) [10, 11].

Толщина интимы–меди

Утолщение интимы–меди происходит в основном за счет гипертрофии гладкомышечных клеток средней оболочки сосудов и рассматривается многими авторами в качестве маркера субклинического атеросклероза. Данный

показатель обычно оценивают с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) общих сонных артерий [12, 13].

Было выяснено, что телмисартан препятствовал прогрессированию утолщения интимы-медии более эффективно, чем лозартан [14]. Телмисартан также уменьшал уже имеющееся утолщение интимы-медии [15]. В оба исследования были включены пациенты с артериальной гипертензией.

Эндотелиальные клетки-предшественники

Циркулирующие в крови эндотелиальные клетки-предшественники (EPCs) являются эндогенным репаративным механизмом в борьбе с эндотелиальной дисфункцией. Это имеет значение, в частности, при ишемической болезни сердца (ИБС) [16].

Телмисартан увеличивал количество EPCs у нормотензивных пациентов с ИБС, что приводило к улучшению эндотелиальной функции (оцененной по показателю FMD) [16]. Кроме того, телмисартан увеличивал количество EPCs у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожную коронарную ангиопластику, и делал это равноэффективно с рамиприлом [17].

Стентирование

После стентирования коронарных сосудов стоит важная задача удержать достигнутые клинические результаты. В частности, необходимо не допустить рестеноза коронарных сосудов внутри стента и проксимальнее/дистальнее его, например, за счет уменьшения образования неоинтимы и т.д. В решении многих из этих задач может помочь телмисартан.

В исследованиях было продемонстрировано, что назначение телмисартана пациентам с острым инфарктом миокарда, которым был установлен непокрытый металлический стент (BMS), приводит к уменьшению частоты внутривенного ре-

стеноза, процента сужения просвета и поздней потери просвета (почти для всех показателей лучше эналаприла) [18]. Телмисартан у гипертензивных пациентов со стентом, высвобождающим лекарственное средство (DES), уменьшал вазоконстрикцию дистальнее стента в ответ на введение ацетилхолина, и делал это лучше амлодипина [19]. Прием телмисартана гипертензивными пациентами с сахарным диабетом 2-го типа со стентом, высвобождающим зотаролимус (ZES), приводил к уменьшению объема неоинтимы, прогрессирования атеросклероза 10 мм проксимальнее и дистальнее стентированного сегмента, и делал это лучше валсартана [20]. Телмисартан у гипертензивных пациентов со стентом, высвобождающим сиролимус (SES), приводил к уменьшению поздней потери просвета, и делал это эффективнее валсартана [21].

Стабилизация атеросклеротических бляшек

Острые коронарные синдромы, включая нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда и внезапную сердечную смерть, являются результатом образования щели, эрозии или разрыва нестабильной атеросклеротической бляшки. Чтобы предупредить развитие подобных осложнений, необходимо добиваться стабилизации бляшек, когда их повреждение становится маловероятным [22].

Подобным эффектом обладает телмисартан. В одной из работ была обнаружена способность препарата увеличивать фиброзный объем и уменьшать липидный объем коронарных бляшек, что указывало на их стабилизацию. Кроме того, при заборе крови из коронарного синуса было обнаружено уменьшение провоспалительных цитокинов (MMP3, TNF- α , hs-CRP, MMP9), что указывало на уменьшение локального воспалительного ответа [23].

Функция сердца

Гипертрофия левого желудочка

Гипертрофия левого желудочка является маладаптивным ответом на хроническую перегрузку давлением и важным фактором риска развития фибрилляции предсердий, диастолической сердечной недостаточности, систолической сердечной недостаточности и внезапной смерти у пациентов с артериальной гипертензией [24]. Кроме того, гипертрофия левого желудочка наблюдается также при ряде других заболеваний независимо от артериального давления, например, при сахарном диабете 2-го типа [25]. О величине гипертрофии обычно судят по индексу массы левого желудочка (LV mass index), оцененному с помощью эхокардиографии [26].

В исследованиях было установлено, что телмисартан уменьшал гипертрофию левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и был более эффективен по сравнению с гидрохлортиазидом и карведилолом [27–30]. В исследованиях ONTARGET и TRANSCEND были включены пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (вследствие сосудистых заболеваний или диабета с повреждением органов-мишеней) и контролируемой гипертензией. Было обнаружено, что телмисартан уменьшал гипертрофию левого желудочка более эффективно по сравнению с плацебо и равноэффективно с рамиприлом, но переносился лучше рамиприла [31, 32]. Кроме того, телмисартан уменьшал на 37% частоту появления новых случаев гипертрофии левого желудочка [31].

Помимо уменьшения гипертрофии телмисартан улучшал также функцию левого желудочка (региональную сократимость и расслабление в трех направлениях, особенно продольном и циркулярном) и левого предсердия у пациентов с артериальной гипертензией [27–29].

В двух нижепротоцированных исследованиях были обнаружены положительные эффекты телмисартана при тех заболеваниях, которые в перспективе могут сопровождаться гипертрофией левого желудочка.

У пациентов с ранней диабетической кардиомиопатией телмисартан и рамиприл равноэффективно улучшали эхокардиографические диастолические индексы левого желудочка (увеличение соотношения ранней и поздней максимальной скорости кровотока через митральное отверстие (E/A), соотношение интегралов «скорость–время» раннего и позднего трансмитрального диастолического кровотока (VTIE/VTIA)) [33].

Телмисартан и эналаприл оказывали одинаковое влияние на маркеры ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым была выполнена первичная чрескожная коронарная ангиопластика (уменьшение MMP9 в острой и хронической фазе, уменьшение MMP2 в острой фазе и увеличение в хронической фазе). При этом телмисартан более эффективно подавлял сосудистое воспаление по сравнению с эналаприлом (РТХ3 достоверно не различался в острой фазе, но в хронической фазе уровень РТХ3 был ниже в группе с телмисартаном по сравнению с эналаприлом) [34].

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия)

Фибрилляция предсердий является одним из наиболее частых видов аритмий и независимым фактором, увеличивающим риск развития инсультов и смерти. Распространенность фибрилляции предсердий увеличивается с возрастом, удваиваясь каждые десять лет после достижения возраста 50 лет. Ее величина достигает $\approx 10\%$ у людей ≥ 80 лет [35].

Результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что в дополнение к антигипертензивному действию телми-

Таблица 1. Влияние телмисартана на частоту рецидивирования фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией по сравнению с другими антигипертензивными средствами

Исследования	Сравниваемые препараты	Результаты
Fogari R. и соавт., 2012 [37]	Телмисартан и рамиприл	Телмисартан более эффективно снижал частоту рецидивирования и тяжесть фибрилляции предсердий и улучшал параметр PWD по сравнению с рамиприлом
Fogari R. и соавт., 2012 [38]	Телмисартан и амлодипин	Телмисартан более эффективно снижал частоту рецидивирования фибрилляции предсердий по сравнению с амлодипином
Galzerano D. и соавт., 2012 [39]	Телмисартан и карведилол	Телмисартан более эффективно снижал частоту рецидивирования фибрилляции предсердий по сравнению с карведилолом
Du H. и соавт., 2013 [40]	Телмисартан и нифедипин	Телмисартан и нифедипин одинаково эффективно снижали частоту рецидивирования пароксизмальной фибрилляции предсердий. Однако телмисартан более эффективно предотвращал прогрессирование в персистирующую фибрилляцию предсердий по сравнению с нифедипином

сартан проявляет также антиаритмический эффект.

В мета-анализ 2014 г. было включено 4 рандомизированных контролируемых исследования, включавших 1050 гипертензивных пациентов обоих полов (средний возраст 63 года, среднее артериальное давление 156/94 мм рт.ст.). Несмотря на одинаковое снижение артериального давления, частота рецидивирования фибрилляции предсердий была достоверно ниже в группах с телмисартаном по сравнению с другими антигипертензивными средствами (отношение рисков 0,54, доверительный интервал (ДИ) 0,34–0,86, $p < 0,05$). Авторами был сделан вывод о том, что телмисартан более эффективен, чем другие антигипертензивные средства, в предотвращении рецидивирования пароксизмальной фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией [36].

Мы выполнили собственный поиск значимых исследований телмисартана в базе Pubmed (табл. 1). В результате в рандо-

мированных контролируемых исследованиях была обнаружена большая способность телмисартана снижать частоту рецидивирования фибрилляции предсердий по сравнению с рамиприлом, амлодипином и карведилолом у гипертензивных пациентов. Эффективность телмисартана и нифедипина была одинаковой, однако телмисартан более эффективно предотвращал прогрессирование в персистирующую фибрилляцию предсердий [37–40].

Телмисартан увеличивал время до первого рецидива фибрилляции предсердий [38], был эффективен при нормальном и увеличенном размере левого предсердия [38], улучшал параметры PWD (Р-волновая дисперсия) и EMD (электромеханическая задержка) (оба параметра являются предикторами развития фибрилляции предсердий) [37, 41]. Дополнительно в одной из работ была обнаружена способность телмисартана улучшать симпатовагальный баланс за счет увеличения парасимпатической активности и уменьшать дисперсию интерва-

ла QT (предположительно, предиктор желудочковых аритмий) [42]. Следовательно, в будущих исследованиях может быть продемонстрировано положительное влияние телмисартана на профилактику желудочковых аритмий [43].

Функция почек

Диабетическая и недиабетическая нефропатия

Нарушение функции почек может возникать вследствие сахарного диабета обоих типов. Поскольку диабет 2-го типа встречается чаще, чем диабет 1-го типа, то в клинической практике чаще приходится иметь дело с диабетической нефропатией на фоне сахарного диабета 2-го типа. Кроме того, причинами повреждения почек могут быть недиабетические факторы, например, артериальная гипертензия. Оба типа нефропатии становятся основой хронической болезни почек, характеризующейся неблагоприятным прогнозом для здоровья и жизни пациентов. Состояние почек обычно оценивают по выраженности протеинурии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [44].

В проведенных исследованиях было продемонстрировано, что телмисартан уменьшает выраженность нефропатии при сахарном диабете 2-го типа, артериальной гипертензии или их комбинации [45–59]. В процитированных работах в основном приводились данные об уменьшении протеинурии. При этом у пациентов с артериальной гипертензией телмисартан был эффективнее эналаприла, амлодипина и гидрохлоротиазида [48, 57, 58]. При сочетании сахарного диабета и гипертензии эффективность телмисартана была сравнима с эналаприлом и валсартаном и была выше по сравнению с лозартаном [49, 52–54]; назначение же телмисартана в дополнение к ингибиторам АПФ усиливало эффект последних [50]. Необходимо помнить, что при сахарном диабете и гипертензии прием соли может ухудшать альбуминурический ответ на прием телмисартана, в том числе и при

его совместном назначении с другими антигипертензивными средствами [60].

У пациентов с сахарным диабетом с гипертензией или без телмисартан оказывал положительное влияние на всех стадиях почечного континуума. Он улучшал эндотелиальную функцию у пациентов с нормоальбуминурией, задерживал прогрессирование к выраженной нефропатии у пациентов с микроальбуминурией и уменьшал протеинурию у пациентов с макроальбуминурией [61]. Однако несколько иные результаты были получены в исследовании TRANSCEND. У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (вследствие сосудистых заболеваний или диабета с повреждением органов-мишеней) и контролируемой гипертензией не было отмечено достоверного влияния на комбинированный почечный исход (гемодиализ, удвоение плазменного уровня креатинина, изменение расчетной СКФ, изменение альбуминурии) у лиц с нормоальбуминурией и микроальбуминурией. Если же пациентов с макроальбуминурией не исключали из исследования (ONTARGET), то эффективность телмисартана была сравнима с таковой у рамиприла, при этом телмисартан лучше переносился. Комбинация обоих препаратов была хуже, чем монотерапия каждым из препаратов в отдельности [62, 63]. Результаты обоих исследований (TRANSCEND, ONTARGET) свидетельствуют о том, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском телмисартан будет предотвращать развитие неблагоприятных почечных исходов альбуминурии [64].

Сердечно-сосудистые исходы

Пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений требуют особого внимания врача в связи с высокой вероятностью инвалидизации и смерти. Назначение телмисартана данной группе больных позволяет снизить частоту неблагоприятных клини-

ческих исходов.

Телмисартан является единственным представителем блокаторов ангиотензиновых рецепторов, рекомендованным для широкого круга пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [69, 70].

В исследование ONTARGET было включено 25 620 пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (вследствие сосудистых заболеваний – ишемической болезни сердца, болезни периферических артерий, цереброваскулярной болезни или вследствие сахарного диабета с повреждением органов-мишеней) и контролируемой гипертензией (все пациенты не имели сердечной недостаточности). Пациентам назначали телмисартан 80 мг/день, рамиприл 10 мг/день или комбинацию обоих препаратов, медиана времени наблюдения составила 56 месяцев. В результате было выяснено, что телмисартан не уступал рамиприлу по величине снижения первичного комбинированного исхода (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности), каждого из перечисленных исходов в отдельности, общей смертности и другим вторичным исходам. При этом в группе с телмисартаном наблюдалась меньшая частота сухого кашля, ангионевротического отека, большая частота гипотензивных симптомов (но частота синкопе у двух препаратов была одинаковой). Был сделан вывод о том, что, хотя эффективность обоих препаратов была сходной, переносимость телмисартана была лучше, чем рамиприла [65–67]. Способность телмисартана предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений была продемонстрирована также в исследованиях TRANSCEND и PROGRESS [68].

Применение большинства блокаторов ангиотензиновых рецепторов ограничено у пациентов с сердечной недостаточностью, диабетической нефропатией и специ-

фических подгрупп гипертензивных пациентов. Телмисартан является единственным представителем данной фармакологической группы, рекомендованным для широкого круга пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [69, 70].

Заключение

В значительном количестве исследований было продемонстрировано, что наряду с выраженными

антигипертензивными свойствами телмисартан проявляет эффективную органопroteкцию (сосуды, сердце, почки) и защищает от неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Во многих случаях клинические результаты телмисартана превосходили таковые у других антигипертензивных средств. Многие исследователи связывают это с двойным механизмом действия – блокадой ангиотензиновых рецепторов I типа и частичным аго-

низмом PPAR- γ -рецепторов. Уже в течение многих лет телмисартан занимает лидирующие позиции среди сартанов благодаря хорошей исследованности, доказанному высокому соотношению эффективности/безопасности и ценовой доступности.

Следовательно, телмисартан может быть рекомендован в качестве надежного лекарственного средства, позволяющего успешно достигать намеченных терапевтических целей. ■

Список литературы

1. Савустьяненко А.В. Применение телмисартана при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме // Артериальная гипертензия. – 2015. – №3. – С. 67–77.
2. Anderson T.J. Arterial stiffness or endothelial dysfunction as a surrogate marker of vascular risk // The Canadian Journal of Cardiology. – 2006. – V. 22 (Suppl. B). – P. 72B–80B.
3. Improvement of endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes after treatment with telmisartan / Wago T., Yoshimoto T., Akaza I. et al. // Hypertens. Res. – 2010. – V. 33, №8. – P. 796–801.
4. Telmisartan decreases plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine and improves lipid and glucose metabolism and vascular function / Ono Y., Nakaya Y., Bando S. et al. // Int. Heart J. – 2009. – V. 50, №1. – P. 73–83.
5. Telmisartan improves vascular function independently of metabolic and antihypertensive effects in hypertensive subjects with impaired glucose tolerance / Perl S., Schmölder I., Sourij H. et al. // Int. J. Cardiol. – 2010. – V. 139, №3. – P. 289–296.
6. Telmisartan improves endothelial function in patients with essential hypertension / Benndorf R.A., Appel D., Maas R. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2007. – V. 50, №4. – P. 367–371.
7. Effect of telmisartan on forearm postischemic hyperemia and serum asymmetric dimethylarginine levels / Tomiyama H., Yamada J., Koji Y. et al. // Am. J. Hypertens. – 2007. – V. 20, №12. – P. 1305–1311.
8. Renal and vascular protective effects of telmisartan in patients with essential hypertension / Morimoto S., Yano Y., Maki K., Sawada K. // Hypertens. Res. – 2006. – V. 29, №8. – P. 567–572.
9. Perindopril, amlodipine and telmisartan improve arterial stiffness in patients with hypertension / Li Y., Ma S.M., Du M. et al. // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. – 2009. – V. 37, №10. – P. 908–912.
10. Effects of telmisartan on arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients / Kinouchi K., Ichihara A., Sakoda M. et al. // Kidney Blood Press. Res. – 2010. – V. 33, №4. – P. 304–312.
11. Uehara G., Takeda H. Relative effects of telmisartan, candesartan and losartan on alleviating arterial stiffness in patients with hypertension complicated by diabetes mellitus: an evaluation using the cardio-ankle vascular index (CAVI) // J. Int. Med. Res. – 2008. – V. 36, №5. – P. 1094–1102.
12. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromsø Study / Herder M., Johnsen S.H., Arntzen K.A., Mathiesen E.B. // Stroke. – 2012. – V. 43, №7. – P. 1818–1823.
13. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis / Bauer M., Caviezel S., Teynor A. et al. // Swiss Med. Wkly. – 2012. – V. 142. – Numb. of publ. w13705.
14. Effects of telmisartan and losartan on cardiovascular protection in Japanese hypertensive patients / Hasegawa H., Takano H., Narumi H. et al. // Hypertens. Res. – 2011. – V. 34, №11. – P. 1179–1184.
15. Antihypertensive and organ-protective action of a 36-week monotherapy with telmisartan in hypertensive patients / Petrii V.V., Sergushkina N.G., Brazhnik V.A., Makolkin V.I. // Ter. Arkh. – 2008. – V. 80, №12. – P. 13–16.
16. Angiotensin II receptor antagonism with telmisartan increases number of endothelial progenitor cells in normotensive patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / Pelliccia F., Pasceri V., Cianfrocca C. et al. // Atherosclerosis. – 2010. – V. 210, №2. – P. 510–515.
17. Comparison of the effects of ramipril versus telmisartan on high-sensitivity C-reactive protein and endothelial progenitor cells after acute coronary syndrome / Porto I., Di Vito L., De Maria G.L. et al. // Am. J. Cardiol. – 2009. – V. 103, №11. – P. 1500–1505.
18. Impact of telmisartan on coronary stenting in patients with acute myocardial infarction compared with enalapril / Yokoyama J., Higuma T., Tomita H. et al. // Int. J. Cardiol. – 2009. – V. 132, №1. – P. 114–120.
19. Protective effect of telmisartan against endothelial dysfunction after coronary drug-eluting stent implantation in hypertensive patients / Terashima M., Kaneda H., Nasu K. et al. // JACC Cardiovasc. Interv. – 2012. – V. 5, №2. – P. 182–190.
20. Telmisartan reduces neointima volume and pulse wave velocity 8 months after zotarolimus-eluting stent implantation in hypertensive type 2 diabetic patients / Hong S.J., Choi S.C., Ahn C.M. et al. // Heart. – 2011. – V. 97, №17. – P. 1425–1432.

21. Comparison of effects of telmisartan and valsartan on late lumen loss and inflammatory markers after sirolimus-eluting stent implantation in hypertensive patients / Hong S.J., Shim W.J., Choi J.I. et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – V. 100, №11. – P. 1625–1629.
22. Rabbani R., Topol E.J. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization // *Cardiovasc Res.* – 1999. – V. 41, №2. – P. 402–417.
23. Effects of telmisartan on inflammatory cytokines and coronary plaque component as assessed on integrated backscatter intravascular ultrasound in hypertensive patients / Yamaguchi K., Wakatsuki T., Soeki T. et al. // *Circ. J.* – 2014. – V. 78, №1. – P. 240–247.
24. Katholi R.E., Couri D.M. Left Ventricular Hypertrophy: Major Risk Factor in Patients with Hypertension: Update and Practical Clinical Applications // *International Journal of Hypertension.* – 2011. – Article ID 495349.
25. Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects // *Reviews in endocrine & metabolic disorders.* – 2010. – V. 11, №1. – P. 31–39.
26. Chopra H.K. Cardiological Society of India: Cardiology Update, 2014 // Publisher: J. P. Medical Ltd. – 2015. – 1298 p.
27. Verdecchia P. Preclinical and clinical experience of telmisartan in cardiac remodelling // *J. Int. Med. Res.* – 2005. – V. 33 (Suppl. 1). – P. 12A–20A.
28. Telmisartan improves morphologic and functional changes in both left ventricular myocardium and carotid arterial wall in patients with hypertension: assessment by tissue Doppler imaging and carotid ultrasonography / Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H. et al. // *Echocardiography.* – 2010. – V. 27, №7. – P. 864–872.
29. Beneficial effects of telmisartan on left ventricular structure and function in patients with hypertension determined by two-dimensional strain imaging / Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H. et al. // *J. Hypertens.* – 2009. – V. 27, №9. – P. 1892–1899.
30. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study / Galzerano D., Tammaro P., del Visco L. et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – V. 18, №12 (Pt. 1). – P. 1563–1569.
31. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease / Verdecchia P., Sleight P., Mancia G. et al. // *Circulation.* – 2009. – V. 120, №14. – P. 1380–1389.
32. Left ventricular mass and volume with telmisartan, ramipril, or combination in patients with previous atherosclerotic events or with diabetes mellitus (from the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial [ONTARGET]) / Cowan B.R., Young A.A., Anderson C. et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – V. 104, №11. – P. 1484–1489.
33. Both ramipril and telmisartan reverse indices of early diabetic cardiomyopathy: a comparative study / Symeonides P., Koulouris S., Vratisista E. et al. // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2007. – V. 8, №6. – P. 480–486.
34. Effects of telmisartan on markers of ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction: comparison with enalapril / Yokota T., Osanai T., Hanada K. et al. // *Heart Vessels.* – 2010. – V. 25, №6. – P. 460–468.
35. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review / Hijazi Z., Oldgren J., Siegbahn A. et al. // *Eur. Heart J.* – 2013. – V. 34, №20. – P. 1475–1480.
36. Pan G., Zhou X., Zhao J. Effect of telmisartan on atrial fibrillation recurrences in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Cardiovasc. Ther.* – 2014. – V. 32, №4. – P. 184–188.
37. Effect of telmisartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and severity in hypertensive patients with metabolic syndrome and recurrent symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation / Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2012. – V. 17, №1. – P. 34–43.
38. Effect of telmisartan on paroxysmal atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with normal or increased left atrial size / Fogari R., Zoppi A., Maffioli P. et al. // *Clin. Cardiol.* – 2012. – V. 35, №6. – P. 359–364.
39. A multicentre, randomized study of telmisartan versus carvedilol for prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients / Galzerano D., Di Michele S., Paolisso G. et al. // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2012. – V. 13, №4. – P. 496–503.
40. Effect of nifedipine versus telmisartan on prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients / Du H., Fan J., Ling Z. et al. // *Hypertension.* – 2013. – V. 61, №4. – P. 786–792.
41. Telmisartan decreases atrial electromechanical delay in patients with newly diagnosed essential hypertension / Sengul C., Cevik C., Ozveren O. et al. // *J. Electrocardiol.* – 2012. – V. 45, №2. – P. 123–128.
42. Effect of telmisartan on QT interval variability and autonomic control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / Galetta F., Franzoni F., Fallahi P. et al. // *Biomed. Pharmacother.* – 2010. – V. 64, №8. – P. 516–520.
43. QT dispersion: Clinical applications // <http://www.uptodate.com> – 2014.
44. Diagnosis and management of chronic kidney disease: a national clinical guideline // *Scottish Intercollegiate Guidelines Network.* – 2008. – <http://www.sign.ac.uk>
45. Effects of telmisartan on proteinuria or albuminuria: a meta-analysis of randomized trials / Takagi H., Yamamoto H., Iwata K. et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – V. 167, №4. – P. 1443–1449.
46. Anti-albuminuric effects of the angiotensin AT1 receptor blocker telmisartan in hypertensive patients / Rodríguez-Pérez J.C., García-Bello M.A., Anabitarte-Prieto A. et al. // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2011. – V. 33, №8. – P. 506–510.

Телсакор-Тева

Краткая Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Телсакор-Тева.

Международное непатентованное название: телмисартан.

Лекарственная форма: таблетки 40 мг, 80 мг.

Показания к применению: лечение эссенциальной артериальной гипертензии; профилактика сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Способ применения и дозы: принимать вне зависимости от приема пищи; для лечения артериальной гипертензии доза для взрослых составляет 40 мг один раз в день; максимальная доза 80 мг один раз в день; максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 4–8 недель после начала лечения; можно использовать в комбинации с тиазидными диуретиками; для профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности рекомендуемая доза составляет 80 мг один раз в день, под контролем АД; больным с тяжелой почечной недостаточностью, включая гемодиализ, рекомендуется начальная доза – 20 мг один раз в сутки.

Побочные действия: часто – головокружение; **не часто** – инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, анемия, гиперкалиемия, брадикардия, тахикардия, гипотензия, ортостатическая гипотензия, обморок, нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность, боль в грудной клетке, гриппоподобный синдром, астения. Противопоказания: повышенная чувствительность к телмисартану или к любому из компонентов препарата, обструкция желчных путей, тяжелая печеночная недостаточность, наследственная непереносимость фруктозы, первичный альдостеронизм, беременность и период лактации, детский и подростковый возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия: для усиления гипотензивного эффекта – комбинация с фуросемидом, гидрохлортиазидом; ортостатическая гипотензия может усугубиться приемом алкоголя, барбитуратов, наркотиков, антидепрессантов; при одновременном применении с дигоксидом, литием проводить мониторинг уровня дигоксина и лития в плазме крови; при одновременном применении с НПВП следует адекватно восполнять потерю воды и контролировать функцию почек; совместное использование с калий-сберегающими диуретиками, дополнительное введение калия, или препаратов, повышающих калий в крови (гепарин и т.д.), иммунодепрессанты (циклоsporин, такролимус), триметоприм контролировать уровень калия; совместное использование телмисартана с кортикостероидными гормонами приводит к снижению антигипертензивного эффекта.

Особые указания: повышенный риск тяжелой гипотензии у пациентов с двухсторонним стенозом почечных артерий, стенозом артерии единственной функционирующей почки, у пациентов, получающих лечение препаратами, влияющими на РААС; у пациентов с почечной недостаточностью рекомендуется контроль уровня калия и креатинина; опыт использования Телсакор-Тева у пациентов после трансплантации почки отсутствует; откорректировать до назначения Телсакор-Тева снижение ОЦК и/или снижение натрия (диуретическая терапия, ограничение потребления соли, диарея или рвота); применение двойной блокады РААС (добавление ИАПФ) проводить при тщательном мониторинге функции почек; соблюдать особую осторожность при назначении у пациентов с аортальным или митральным стенозом, обструктивной гипертрофической кардиомиопатией; рекомендуется контролировать уровень калия при комбинированном использовании с калий-сберегающими диуретиками, препаратами калия, заменителями солей, содержащих калий, с ингибиторами АПФ, с антагонистами рецепторов ангиотензина II, с НПВП (селективные ингибиторы ЦОГ-2), гепарином, иммунодепрессантами (циклоспорин, такролимус), триметопримом, у пациентов с повышенным риском гиперкалиемии; у пациентов с обструкцией желчных путей, печеночной недостаточностью возможно замедление выведения препарата из организма; не использовать пациентам с непереносимостью фруктозы. **Период беременности и лактации:** не рекомендуется в период беременности; в случае установления беременности лечение должно быть немедленно прекращено; противопоказан в период лактации.

Форма выпуска и упаковка: 30 таблеток.

Условия хранения: при температуре не выше 25°C.

Срок хранения: 3 года.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

За дополнительной информацией о препаратах компании Тева, для сообщения о нежелательных реакциях и претензиях по качеству обращайтесь:

ТОО «ратиофарм Казахстан», 050059 (A15E2P),

г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1,

БЦ Нурлы-Тай, 5Б, 6 этаж.

Телефон: (727)3251615,

e-mail: info.tevakz@tevapharm.com,

Web site: www.teva.kz.

Рег. номер №ПК-ЛС-5 №021081 (80 мг),

№ПК-ЛС-5№021080 (40 мг) от 24.12.2014 г.,

действительно до 24.12.2019 г.

Перед применением ознакомьтесь с полной версией Инструкции по применению препарата.

TSCR-KZ-NP-00003

47. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies / Aranda P., Segura J., Ruilope L.M. et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – V. 46, №6. – P. 1074–1079.
48. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Vogt L., Navis G., Köster J. et al. // *J. Hypertens.* – 2005. – V. 23, №11. – P. 2055–2061.
49. Barnett A.H. Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study // *Acta Diabetol.* – 2005. – V. 42 (Suppl. 1). – P. S42–S49.
50. Mazerska M., Myśliwiec M. Telmisartan lowers albuminuria in type 2 diabetic patients treated with angiotensin enzyme inhibitors // *Adv. Med. Sci.* – 2009. – V. 54, №1. – P. 37–40.
51. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study / Makino H., Haneda M., Babazono T. et al. // *Hypertens. Res.* – 2008. – V. 31, №4. – P. 657–664.
52. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy / Bakris G., Burgess E., Weir M. et al. // *Kidney Int.* – 2008. – V. 74, №3. – P. 364–369.
53. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy / Galle J., Schwedhelm E., Pinnetti S. et al. // *Nephrol. Dial Transplant.* – 2008. – V. 23, №10. – P. 3174–3183.
54. Barnett A. Preventing renal complications in type 2 diabetes: results of the diabetics exposed to telmisartan and enalapril trial // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – V. 17, №4 (Suppl. 2). – P. S132–S135.
55. Effects of telmisartan and enalapril on renoprotection in patients with mild to moderate chronic kidney disease / Nakamura T., Fujiwara N., Kawagoe Y. et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2010. – V. 40, №9. – P. 790–796.
56. Renoprotective effects of telmisartan in patients with advanced chronic kidney disease / Tokunaga M., Kabashima N., Serino R. et al. // *Clin. Nephrol.* – 2010. – V. 73, № 2. – P. 139–146.
57. Renoprotective effect of telmisartan in patients with chronic kidney disease / Nakamura T., Inoue T., Sugaya T. et al. // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2008. – V. 30, №7. – P. 662–672.
58. Comparison of renal and vascular protective effects between telmisartan and amlodipine in hypertensive patients with chronic kidney disease with mild renal insufficiency / Nakamura T., Inoue T., Suzuki T. et al. // *Hypertens. Res.* – 2008. – V. 31, №5. – P. 841–850.
59. Effect of telmisartan on blood pressure control and kidney function in hypertensive, proteinuric patients with chronic kidney disease / Rysavá R., Tesar V., Merta M. et al. // *Blood Press. Monit.* – 2005. – V. 10, №4. – P. 207–213.
60. Effects of salt supplementation on the albuminuric response to telmisartan with or without hydrochlorothiazide therapy in hypertensive patients with type 2 diabetes are modulated by habitual dietary salt intake / Ekinci E.I., Thomas G., Thomas D. et al. // *Diabetes Care.* – 2009. – V. 32, №8. – P. 1398–1403.
61. Schmieder R.E., Bakris G., Weir M.R. Telmisartan in incipient and overt diabetic renal disease // *J. Nephrol.* – 2011. – V. 24, №3. – P. 263–273.
62. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial / Mann J.F., Schmieder R.E., Dyal L. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – V. 151, №1. – P. 1–10.
63. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial / Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. et al. // *Lancet.* – 2008. – V. 372, №9638. – P. 547–553.
64. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies / Tobe S.W., Clase C.M., Gao P. et al. // *Circulation.* – 2011. – V. 123, №10. – P. 1098–1107.
65. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events / ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – V. 358, №15. – P. 1547–1559.
66. Scheen A.J., Krzesinski J.M. ONTARGET: similar protection of telmisartan and ramipril and lack of benefit of combined therapy in patients at high risk for vascular events // *Rev. Med. Liege.* – 2008. – V. 63, №4. – P. 213–219.
67. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan / Galzerano D., Capogrosso C., Di Michele S. et al. // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2010. – V. 24, №6. – P. 113–133.
68. Frampton J.E. Telmisartan: a review of its use in cardiovascular disease prevention // *Drugs.* – 2011. – V. 71, №6. – P. 651–677.
69. Telmisartan for the reduction of cardiovascular morbidity and mortality / Verdecchia P., Angeli F., Gentile G. et al. // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2011. – V. 4, №2. – P. 151–161.
70. Ruilope L.M. Telmisartan for the management of patients at high cardiovascular risk // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2011. – V. 27, №8. – P. 1673–1682.

Резолюция Совета Экспертов по гипокалиемии (от 12.05.2018, г. Алматы, Казахстан)

Е.Е. Аверин – д.м.н. (ЦКБ РАН, г. Москва), Г.А. Жунусбекова – д.м.н., М.К. Тундыбаева – д.м.н., К.М. Кошумбаева – к.м.н., Б.Д. Какимжанова – к.м.н. (НИИ кардиологии и внутренних болезней), Л.П. Матюгина – к.м.н. (МЦ «Аксеним», г. Алматы), В.Б. Ким (МЦ «Health city», г. Алматы), З.С. Макашева (ГКЦ, г. Алматы), Ш.Б. Жангелова (КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы), С.Б. Бекжигитов, М.С. Абдикадиров (ОКЦ, г. Шымкент), Ж.Е. Сункарбекова, Г.Ж. Каирбекова (МУА, г. Астана), Г.Т. Игимбаева, В.А. Жакипбекова (КГМУ, г. Караганда)



Нарушения электролитного гомеостаза распространены и часто сложны с точки зрения дифференциальной диагностики и соответствующего лечения. Для облегчения выявления и коррекции данных состояний практическими врачами мы объединили передовой национальный и зарубежный опыт в этой сфере.

Наиболее распространенным катионом в организме человека является калий. От общего его количества 90% содержится внутри клеток (4000 ммоль), около 10% – во внеклеточной жидкости (60 ммоль). Следует отметить, что только менее 1% из внеклеточного калия находится в плазме крови. В связи с этим логично предположить, что при коррекции гипокалиемических состояний в первую очередь будет восстанавливаться внутриклеточная потребность калия и только потом внеклеточная. Это определяет необходимость длительного лечения препаратами калия.

Уровень калия в плазме колеблется в узком диапазоне от 3,5 до 5,5 ммоль/л, при этом его суточная потребность крайне вариабельна – от 40 до 100 ммоль/сутки [1, 2]. Гомеостаз поддерживается двумя системами: первая регулирует выделение калия во внешнюю среду через почки и кишечник, вторая поддерживает изменения концентрации калия между внутри- и внеклеточным пространством.

Внутренний баланс управляется инсулином и катехоламинами.

Уровень калия, определяемый в сыворотке крови, может быть выше, чем уровень в плазме крови из-за задержки в обработке образцов и/или эффекта свертывания.

Принято считать, что при снижении сывороточной концентрации калия на 0,3 ммоль/л дефицит калия во всем организме составляет около 100 ммоль; уровень калия в сыворотке <3 ммоль/л или <2 ммоль/л обычно указывает на его дефицит, по меньшей мере, на 200 ммоль или 500 ммоль соответственно.

В мире преобладает низкое потребление калия с пищей, что может подтверждаться более частой встречаемостью гипокалиемических состояний, чем гиперкалиемических. Исследования, проведенные по влиянию добавления калия у гипертензивных пациентов с разностью почти в 25 лет, показали, что добавление калия способствует дополнительному снижению АД. Это свидетельствует о том, что за 25 лет не произошло увеличения ежеднев-

ного потребления калия с пищей. Значительное ограничение приема калия только с пищей крайне редко приводит к гипокалиемии, так как при этом существенно снижается экскреция калия почками – до <15 ммоль в сутки. Поэтому, даже если потребление калия была сведены к нулю, то потребуются 2–3 недели для снижения калия сыворотки до 3 ммоль/л. Такое может происходить только в период голодания или тяжелых пищевых расстройств (например, нервной анорексии). Даже в этих ситуациях дефицит калия возникает почти всегда в результате дополнительных потерь с помощью почек, желудочно-кишечного тракта или кожи.

У человека баланс калия в сыворотке крови должен поддерживаться в довольно узком диапазоне: 3,5–5,5 ммоль/л. Этот «коридор» необходим для нормальной клеточной функции, особенно для возбудимых клеток. Механизмы поддержания гомеостаза калия в организме сформировались в древности у наших предков. Они были «охотниками-собирающими». В их

рацион входили ягоды и орехи, которые имеют относительно высокую концентрацию калия, а также периодическое потребление мяса, тоже богатое калием. Хронические нагрузки избытком пищевого калия сопровождались пиком калия от потребления мяса. Это позволило сформировать защитные механизмы внутренней адаптации со способностью быстрой экстренной и долгосрочной повышенной экскрецией калия. Экстренный механизм – это так называемый калиевый клеточный сдвиг, который заключается в резком увеличении тока калия внутрь клетки при повышении уровня калия в сыворотке крови.

Выведение калия почками существенно не изменяется вплоть до снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 15–20 мл/мин. [23]. У пациентов с терминальной ХПН происходит адаптация к сниженной секреции калия почками посредством усиления секреции калия в толстой кишке [26, 27].

В когорте японских пациентов с сахарным диабетом 2 типа и СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² выявлено, что чем больше было выделение калия с мочой, тем медленнее происходило ухудшение почечной функции [24]. Таким образом, высокое потребление и выделение калия может оказывать защитное действие от ухудшения почечной функции.

У здоровых людей с нормальной функцией почек высокий уровень приема калия с пищей (например, выше 120 ммоль/сут.) безопасен, поскольку избыток калия легко выводится почками. У пациентов со сниженной функцией почек прием калия рекомендован в дозе не более 4,7 г/сут. (<120 ммоль/л), чтобы избежать развития гиперкалиемии и ее неблагоприятных последствий. Инициатива NKF по повышению качества исходов при заболеваниях почек (NKF-KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) рекомендует такой же уровень приема калия, что и в общей популяции (>4 г/сут. (>102 ммоль/сут.)) у пациентов с 1 и 2 стадиями ХПН и снижение приема до 2–4 г/сут.

(51–102 ммоль/сут.) у пациентов с 3–4 стадиями ХПН [25].

Гипокалиемия

Гипокалиемия – одно из наиболее распространенных электролитных нарушений, встречаемых в клинической практике.

По данным О. Paltiel с соавт. [54], 2,6% больных, находившихся в клинике, имели уровень калия в плазме крови менее 3 ммоль/л. В данном исследовании именно уровень 3 ммоль/л был взят как показатель гипокалиемии. Только 28,1% имели гипокалиемию при поступлении. У остальных 71,9% больных гипокалиемия развилась в период пребывания на стационарном лечении, причем только у 1,7% больных с гипокалиемией это состояние было отмечено в истории болезни. Большинство пациентов с гипокалиемией были госпитализированы по поводу онкологических и гематологических заболеваний, для пересадки костного мозга и в педиатрическое отделение.

В другом исследовании М.Д. Стор [55] с соавт. установили, что 12% всех поступающих к ним в стационар больных имели уровень калия ниже 3,5 ммоль/л. Следует отметить, что при поступлении гипокалиемия регистрировалась у 29% больных, а у остальных 71% развилась во время пребывания в стационаре. У 16% больных во время терапии в стационаре развилась гиперкалиемия.

Гипокалиемия чаще развивается у женщин [56], чем у мужчин, особенно, когда они принимают тиазидные диуретики [57]. Повышенную восприимчивость женщин к гипокалиемии можно связать с более низкой мышечной массой и меньшим объемом обменного калия.

Гипокалиемией считается уровень калия в плазме крови ниже 3,5 ммоль/л, а серьезной гипокалиемией – менее 3,0 ммоль/л [3]. По данным D.N. Zull с соавт., более 20% госпитализированных пациентов имеют ту или иную степень гипокалиемии [48].

Гиперкалиемией считают состояние, когда уровень калия в

плазме крови выше 5,5 ммоль/л, а серьезной гиперкалиемией – более 6,0 ммоль/л [3].

Наличие артериальной гипертензии у пациентов увеличивало количество гипокалиемии в 2,73 раза, по сравнению с пациентами клиники без артериальной гипертензии [3]. Тиазидные диуретики ассоциировались с гипокалиемией, гипонатриемией и гипомагниемией, петлевые диуретики – с гипокалиемией и гипонатриемией. Электролитные расстройства были зафиксированы у 18,7% больных с сахарным диабетом 2 типа, у 25,7% лиц, принимающих диуретики, и у 36,3% больных с сахарным диабетом, принимающих диуретики [3]. Большинство пациентов с гипокалиемией принимали диуретики (59,7%). Распространенность гипокалиемии была выше у пациентов, принимающих тиазидные диуретики (6,5%).

Проведенные в разные годы мета-анализы показывают наличие достоверной обратной связи между потреблением калия и уровнем АД у лиц с артериальной гипертензией (АГ) [6, 7, 17]. В мета-анализе Уэлтона с соавт. [6] повышение экскреции калия с мочой до 2 г/сут. (50 ммоль/сут.) было ассоциировано со снижением среднего систолического и диастолического АД (САД и ДАД), соответственно, на 4,4 мм рт.ст. и на 2,5 мм рт.ст. у пациентов с артериальной гипертензией, у лиц с нормальным АД соответствующее снижение систолического и диастолического АД составило 1,8 мм рт.ст. и 1,0 мм рт.ст. Повышенный прием калия снижает АД у лиц с низким потреблением калия (например, 1,3–1,4 г/сут.) (35–40 ммоль/сут.), а также у лиц со значительно более высоким уровнем приема (напр., 3,3 г/сут.) (84 ммоль/сут.) [19].

В Канадских рекомендациях 2016 г. по ведению пациентов с АГ появилась фраза, что ВСЕ пациенты с АГ без гиперкалиемии должны увеличить потребление калия [66]. Так как с пищей это сделать не всегда возможно, то предлагалось этой категории начинать фармакологическую коррекцию (прием препа-

ратов калия), если уровень калия в сыворотке крови ниже 4 ммоль/л.

В конце 2017 г. уже в Американских рекомендациях по управлению высоким АД у взрослых появилось указание с наивысшим классом и уровнем доказательности о необходимости добавить калий, предпочтительно с пищей, для взрослых с повышенным АД или гипертензией, если не противопоказано в связи с хронической болезнью почек (ХБП) или использованием препаратов, снижающих выделение калия [67]. Из этого следует, что уже при АД выше 120/80 мм рт.ст. необходимо рассмотреть увеличение потребления калия, в том числе и профилактический прием препаратов калия.

Можно ожидать, что повышенное употребление калия будет способствовать профилактике неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Это связано не только с эффектом по влиянию повышенного приема калия на снижение АД и, возможно, других эффектов, не связанных с влиянием на АД. Ряд исследований показали наличие связи между повышенным приемом калия и снижением риска инсульта [20]. В обсервационном анализе данных из Исследования женского здоровья повышенный прием калия был ассоциирован со сниженным риском ишемического инсульта и общей смертности [21]. В кластер-рандомизированном исследовании замена обычной соли на соль со сниженным содержанием натрия и повышенным содержанием калия снижали смертность от ССЗ у пожилых мужчин на Тайване (отношение опасности летального исхода = 0,59; 95%-й доверительный интервал = 0,35–0,95, $P < 0,01$) [22].

Гипокалиемия может являться побочным эффектом длительного приема петлевых и тиазидных диуретиков из-за развития вторичного гиперальдостеронизма и поточно-опосредованного калийуреза [4, 5]. Важно помнить, что петлевой диуретик торасемид и антиальдостероновый препарат спиронолактон могут приводить к задержке калия в организме, тем самым снижая его

потерю от действия других препаратов. Это нашло свое отражение в использовании данных препаратов у пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам [68, 69], а также у пациентов при лечении АГ [70, 71, 72] и ХСН [73, 74].

Следует отметить тот факт, что гипокалиемия была связана с артериальной гипертензией независимо от приема диуретиков. Существуют два вероятных механизма данного факта: первый – пациенты могли иметь первичный гиперальдостеронизм, который стал причиной гипокалиемической гипертензии и второй – гипокалиемия как отражение низкого содержания калия в организме в целом. Несколько исследований показали, что истощение калия является фактором риска для развития гипертензии [8, 9].

У пациентов с острым коронарным синдромом в 34% случаев была выявлена гипокалиемия ниже 4 ммоль/л. У них в 26% случаев развивались жизнеугрожающие желудочковые аритмии, что было достоверно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем калия (11,9% случаев), $p < 0,001$) [51].

В исследовании E. Eliacik с соавт. число пациентов, поступающих в стационар с гипокалиемией, составило 6,7%. Уровень калия 3,0–3,49 ммоль/л был у 87,4% больных, 2,5–2,99 ммоль/л – у 11,3%, ниже 2,5 ммоль/л – у 1,3% больных. 59,2% больных с гипокалиемией были женщины, тогда как с гиперкалиемией большинство составили мужчины (68,2%). Средний возраст пациентов с гипокалиемией составил $54,4 \pm 16,3$ года, 61,4% лиц с гипокалиемией поступали с хирургической патологией. В 41,7% случаев причиной низкого уровня калия в плазме крови был прием диуретических препаратов без перорального прикрытия препаратами калия и магния [53].

Важно отметить, что после проведенной коррекции гипокалиемии во время пребывания в стационаре 52,8% больных были выписаны с нормокалиемией, у 8,6% больных развилась гиперкалиемия, у 38,6% сохранялась гипокалиемия, что по-

требовало продолжения коррекции уровня калия после выписки из стационара [53].

Если в анализе крови обнаружен уровень калия ниже 4,0 ммоль/л, то необходимо повторить анализ, снять и оценить ЭКГ, симптоматику и постараться выявить причину гипокалиемии. Если есть значимая кардиальная симптоматика или нарушения центральной нервной системы, то следует рассмотреть вопрос о госпитализации. Важно исключить острые заболевания почек, гастроэнтериты и диабетический кетоацидоз. Частыми причинами гипокалиемических состояний может быть острая или хроническая почечная недостаточность, синдром Кушинга. Необходимо провести тщательный анализ истории болезни, так как часто причиной гипокалиемии может быть прием диуретиков и кортикостероидов.

Правила забора крови:

Необходимо помнить, что уровень калия, определяемый в сыворотке крови, обычно на 0,1–0,3 ммоль/л выше, чем в плазме крови.

Неправильная техника забора крови на определение концентрации калия может приводить к искажению результатов, например, к выявлению псевдогиперкалиемии. Так, длительное пережатие жгутом выше места венепункции или «работа» кулаком (сжимание–разжимание) приводит к гипоксии тканей и способствует выходу калия из клеток в плазму. Существуют суточные колебания уровня калия в плазме крови, которые могут составлять до 0,6 ммоль/л. Самые низкие значения определяются в ночное время. Более того, уровень калия в сыворотке крови быстро снижается после приема пищи в результате стимуляции инсулином потока калия внутрь клетки.

Лабораторные измерения концентрации калия в плазме не стандартизованы. Диапазоны нормальных концентраций калия отличаются в различных лабораториях: нижняя граница варьирует от 3,5 до 3,8 ммоль/л, а верхняя – от 5,0 до 5,5 ммоль/л. Интерпретация

Алгоритм действий при гипокалиемии



измерений уровня калия требует учета факторов, действующих еще до проведения анализа. Например, сывороточная концентрация калия, определенная в пробирке со свернувшейся кровью (с красным ступком в верхней части), может быть на 0,1–0,4 ммоль/л выше, чем измеренная в образце плазмы с антикоагулянтом, и это отличие может быть клинически значимым при наличии тромбоцитоза. Образцы венозной крови, отобранные при флеботомии с техническими нарушениями, также могут демонстрировать наличие псевдогиперкалиемии, вызванной гемолизом.

Препараты, снижающие уровень калия в крови:

Диуретики – как петлевые, так и тиазидные, особенно в высоких дозах, могут вызывать (как правило, умеренную) гипокалиемию. Гипокалиемия у пациентов, принимающих мочегонные лекарства, является результатом увеличенных почечных потерь калия. Гипокалиемия, индуцированная приемом мочегонных препаратов, обычно проявляется в течение первых двух недель лечения диуретиками.

Инсулин – высокие дозы инсулина увеличивают внутриклеточное содержание калия и, следовательно, снижают уровень калия в сыворотке крови.

Атипичные антипсихотические препараты, такие как рисперидон и кветиапин, потенцируют увеличение внутриклеточного содержания калия и, следовательно, снижают

уровень калия в сыворотке крови.

Симпатомиметические препараты, такие как бета-адренергические агонисты и теофиллин приводят к увеличению внутриклеточного калия и, соответственно, к уменьшению калия в сыворотке крови.

Кортикостероиды приводят к увеличению почечной экскреции калия.

Чрезмерное использование **слабительных средств** способствует повышению потери калия через желудочно-кишечный тракт.

Диабет и электролитные расстройства

У пациентов с сахарным диабетом чаще развиваются электролитные нарушения, чем у пациентов без диабета. Это связано с развитием у этой категории пациентов почечной недостаточности, синдрома мальабсорбции, кислотно-щелочных расстройств и приемом большого количества лекарственных препаратов [11].

Причинами гипокалиемии при сахарном диабете являются [12]:

- 1) перераспределение калия из внеклеточной во внутриклеточную жидкость (сдвиг в сторону гипокалиемии из-за введения инсулина);
- 2) потеря калия в желудочно-кишечном тракте из-за синдрома мальабсорбции (диабетически индуцированное расстройство моторики, избыточный бактериальный

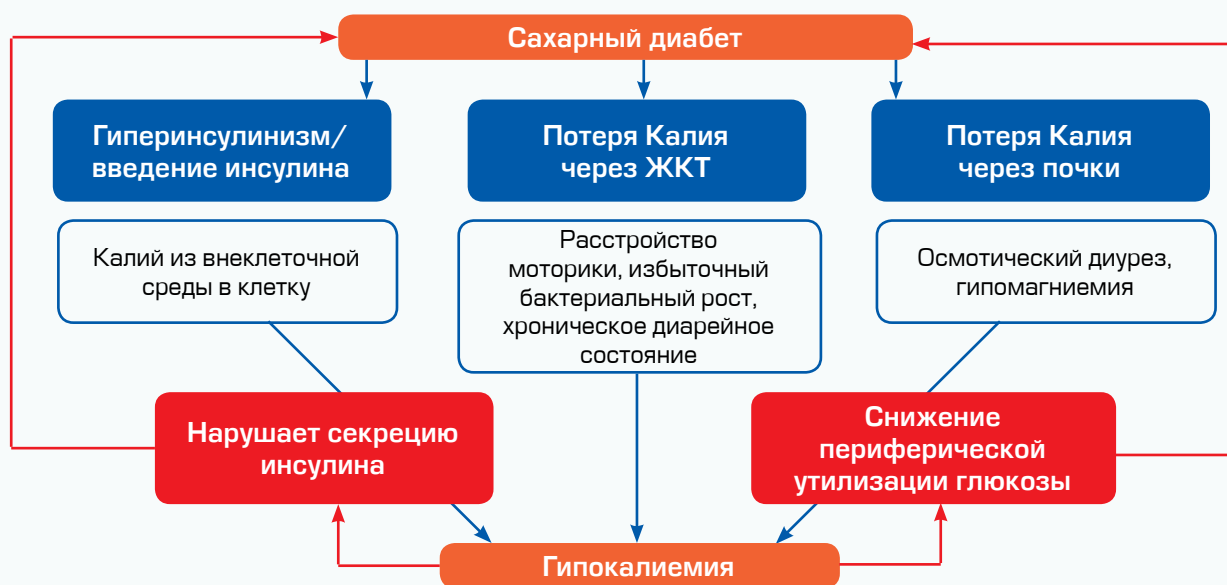
рост, хроническое диарейное состояние);

- 3) потеря калия через почки (из-за осмотического диуреза и/или гипомagneмией). Гипомagneмия может быть в связи с низким внутриклеточным уровнем магния, который активирует почечный внешний медуллярный калиевый канал, что приводит к большему выделению калия.

Гиперинсулинемия может вызывать умеренную гипокалиемию, потому что она способствует проникновению калия в скелетные мышцы и клетки печени путем увеличения активности Na^+K^+ насоса [13]. Гипокалиемия также развивается из-за того, что повышается секреция адреналина в связи с инсулиновой гипогликемией [14]. Потеря калия может быть у пациентов с диабетическим кетоацидозом. Средний дефицит калия у таких пациентов может составлять 3–5 мг-экв/кг, но в некоторых случаях он может превысить и 10 мг-экв/кг [15, 16]. Истощение калия при диабетическом кетоацидозе происходит за счет рвоты, повышения выведения калия почками из-за осмотического диуреза и кетокислого аниона, а также потери калия из клеток в связи с гликогенолизом и протеолизом [15, 18].

Очевидно, что риск развития гипокалиемии особенно высок у пациентов с диабетом, которые имеют сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия,

Причины гипокалиемии при сахарном диабете



инфаркт или ишемия миокарда, сердечная недостаточность; риски гипокалиемии возрастают у тех диабетиков, которые принимают диуретические препараты [10]. Мочегонные средства часто ассоциируются не только с гипокалиемией, но и с гипомagneмией и гипофосфатемией. Гипокалиемия нарушает секрецию инсулина и снижает периферическую утилизацию глюкозы, что в результате приводит к гипергликемии, тем самым замыкается порочный круг (низкая концентрация калия в сыворотке крови приводит к плохому контролю сахарного диабета и наоборот) [18].

Гипокалиемия и смертность

Риск смерти у больных с низким уровнем калия в плазме крови изучался в исследовании А. Ahmed и соавт. [30]. В исследование были включены 6845 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), находившихся более 36 месяцев под наблюдением. Низкий уровень калия в плазме крови считался с уровня ниже 4 ммоль/л. Было установлено, что в группе с низким уровнем калия в плазме крови смертность от всех причин, от ССЗ и сердечной недостаточности была выше на 25% ($p=0,006$), 27% ($p=0,009$) и на 36% ($p=0,02$) соответственно, чем в группе с

нормальным уровнем калия. Возрастают риски смерти у больных с низким уровнем калия в плазме крови у мужчин, у пациентов с фракцией выброса менее 45%, у больных с ХСН ишемической этиологии, у пациентов с хроническими заболеваниями почек. У пациентов с низким уровнем калия в плазме крови, не принимающих препараты калия для его восполнения, риски смерти были на 28% выше ($p=0,01$), чем у пациентов с низким уровнем калия, принимающих препараты калия.

Аналогичные данные были получены в более позднем исследовании А.В. Alper с соавт. [31], в котором дополнительно указывалось на рост риска смерти на 36% ($p=0,014$) у больных с сахарным диабетом и низким уровнем калия в плазме крови (менее 4 ммоль/л), по сравнению с пациентами с нормальным уровнем калия (более 4 ммоль/л). Рост смертности при отсутствии выраженного роста госпитализаций у пациентов с низким уровнем калия в плазме крови может быть за счет внезапной смерти [31]. Механизмом внезапной смерти у данных больных может быть низкий уровень калия в плазме крови, который увеличивает возбудимость мембран, что приводит к увеличению сердечного автоматизма и задержке желудочковой реполя-

ризации, ведущих к фатальным аритмиям [32, 33].

Низкий уровень калия плазмы крови может привести к диастолической дисфункции, эндотелиальной дисфункции и увеличению частоты тромбозов и агрегации тромбоцитов [34, 35, 36, 37, 38]. Гипокалиемия приводит к активации высвобождения ангиотензина II, альдостерона, и норадреналина [39, 40, 41, 42]. При использовании ингибиторов этих нейрогормонов, таких как АПФ, β -блокаторы, спиронолактон или эплеренон, может происходить повышение уровня калия в плазме крови [43, 44, 45, 46, 47]. Большинство исследований показывают повышение риска смерти, развитие значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений и увеличение частоты госпитализации при уровнях калия <4 ммоль/л или >5 ммоль/л [28, 29, 49, 50]. Связь между концентрациями калия и неблагоприятными исходами представляется устойчивой при различных условиях, поскольку U-образная зависимость летальности от уровней калия была показана в общей популяции и у пациентов с острым инфарктом миокарда, острой сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, ХПН и у пациентов с терминальной ХПН,

получающих перитонеальный диализ или гемодиализ [28, 49, 52].

Поскольку отклонения уровней калия ассоциированы с риском неблагоприятных исходов, различные руководства обычно рекомендуют проведение лабораторного мониторинга у пациентов, принимающих лекарственные средства, влияющие на концентрацию калия. Руководство NKF-KDOQI по ведению пациентов с ХПН рекомендует измерение уровня калия в течение 4 недель после начала приема или повышения дозы ингибитора АПФ или сартанов у пациентов с систолическим АД <120 мм рт.ст., рСКФ <60 мл/мин./1,73 м² или с исходной концентрацией калия >4,5 ммоль/л (всем остальным пациентам рекомендуется проведение измерения в течение 12 недель) [25]. Руководство по клинической практике KDIGO 2012 г. (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Заболевания почек: улучшение исходов в мировом масштабе) предлагает измерять уровень калия сыворотки в течение 1 недели после начала приема или повышения дозы антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [58]. Лабораторный мониторинг сывороточных уровней калия в клинической практике часто является недостаточным [59, 60, 61].

Чем выше доза и длительнее используется диуретик, тем больше вероятность развития гипокалиемии [63]. Пациенты, подверженные риску развития гипокалиемии, обусловленной диуретиками, должны принимать предельно низкие дозы мочегонных средств, снизить потребление натрия и соблюдать диету, принимая в пищу продукты, богатые калием [62, 64]. Если такая стратегия неэффективна, то назначают пероральную пищевую добав-

ку хлорида калия или калийсберегающие лекарственные препараты [65]. Применение пищевой добавки хлорида калия может быть начато с обычной дозы, составляющей 20–60 ммоль/день.

Группы риска по гипокалиемии:

- 1) женщины;
- 2) пациенты, принимающие диуретики;
- 3) больные с сахарным диабетом;
- 4) пациенты, поступающие в отделение реанимации;
- 5) злоупотребляющие алкоголем;
- 6) пациенты с инфарктом миокарда;
- 7) пациенты с нарушениями ритма сердца;
- 8) пациенты с АГ/ХСН;
- 9) люди с «быстрым/нерациональным питанием».

Выводы:

- 1) Гипокалиемия встречается в 13,5 раза чаще, чем гиперкалиемия. Более высокий риск гипокалиемии имеют женщины по сравнению с мужчинами.
- 2) Эволюционно сформировавшиеся защитные механизмы поддержания гомеостаза не дают возможность объективно оценить уровень дефицита калия в организме при однократном его измерении в сыворотке крови. В связи с этим требуется динамическое наблюдение за уровнем калия не реже 1 раза в 6 месяцев.
- 3) Целевым уровнем калия в сыворотке крови следует считать 4 ммоль/л. Фармакологическая коррекция начинается при уровне калия в сыворотке крови менее 4 ммоль/л при стабильно подобранной терапии основных заболева-

ний человека. Терапия препаратами калия должна быть длительной, не менее 1–3 месяцев. Коррекцию гипокалиемии можно начинать с калия хлорида.

- 4) Коррекцию калия необходимо осуществлять до уровня выше целевого 4,0 ммоль/л, а не до уровня 3,5 ммоль/л.
- 5) Выписка пациента из стационара не гарантирует у него нормальных уровней калия. В связи с этим он также должен подвергаться оценке уровня электролитов.
- 6) Риски гиперкалиемии не возрастают до снижения скорости клубочковой фильтрации ниже 20 мл/мин./1,73 м².
- 7) Всем пациентам с АГ необходимо определять уровень калия и начинать фармакологическую коррекцию (прием препаратов калия) при уровне калия в сыворотке крови ниже 4 ммоль/л.
- 8) В группах риска 1 раз в год следует проверять уровень калия в крови.

У лиц с ранее выявленной гипокалиемией или у больных, принимающих инсулин, преднизолон, амфотерицин В – мониторинг уровня калия проводить 1 раз в 3–6 месяцев.

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, сартаны, диуретики, бета-блокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР), дигоксин, антиаритмические средства, необходимо проводить мониторинг исходного уровня калия через 2 недели после изменения дозы или окончания титрации препаратов и каждые 3–6 месяцев при стабильном течении заболевания и подобранной терапии. ■

Список литературы

1. Gennari F.J. Disorders of potassium homeostasis. Hypokalemia and hyperkalemia. Crit Care Clin. 2002; 18: 273–288.
2. Cohn J.N., Kowey P.R., Whelton P.K., Prisant L.M. 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: 2429–2436.
3. Liamis G., Rodenburg E.M., Hofman A., Zietse R., Stricker B.H., Hoorn E.J. Electrolyte Disorders in Community Subjects: Prevalence and Risk Factors. The American Journal of Medicine. 2013; 126: 256–263.
4. Ellison D.H., Hoorn E.J., Wilcox C.S. Diuretics. In: Taal M.W., Chertow G.M., Marsen P.A., Skorecki K., Yu S.L., eds. Brenner and Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011.
5. Satlin L.M., Carattino M.D., Liu W., Kleyman T.R. Regulation of cation transport in the distal nephron by mechanical forces. Am J. Physiol Renal Physiol. 2006; 291: F923–F931.

6. Whelton P.K., He J., Cutler J.A., et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA*. 1997; 277 (20): 1624–32.
7. Geleijnse J.M., Kok F.J., Grobbee D.E. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J. Hum Hypertens*. 2003; 17 (7): 471–80.
8. Krishna G.G., Kapoor S.C. Potassium depletion exacerbates essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991; 115: 77–83.
9. Krishna G.G., Miller E., Kapoor S. Increased blood pressure during potassium depletion in normotensive men. *N. Engl J. Med*. 1989; 320: 1177–1182.
10. Liamis G., Liberopoulos E., Barkas F., Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J. Clin Cases*. 2014; 16; 2 (10): 488–96.
11. Elisaf M.S., Tsatsoulis A.A., Katopodis K.P., Siamopoulos K.C. Acid-base and electrolyte disturbances in patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 1996; 34: 23–27.
12. Yang L., Frindt G., Palmer L.G. Magnesium modulates ROMK channel-mediated potassium secretion. *J. Am Soc Nephrol*. 2010; 21: 2109–2116.
13. Minaker K.L., Rowe J.W. Potassium homeostasis during hyperinsulinemia: effect of insulin level, beta-blockade, and age. *Am J. Physiol*. 1982; 242: E373–E377.
14. Petersen K.G., Schlüter K.J., Kerp L. Regulation of serum potassium during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes*. 1982; 31: 615–617.
15. Kreisberg R.A. Diabetic ketoacidosis: new concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med*. 1978; 88: 681–695.
16. Kitabchi A.E., Umpierrez G.E., Murphy M.B., Kreisberg R.A. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2739–2748.
17. Aburto N.J., Ziolkovska A., Hooper L., Elliott P., Cappuccio F.P., Meerpohl J.J. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013; 346: f1326.
18. Wilcox C.S. Metabolic and adverse effects of diuretics. *Semin Nephrol*. 1999; 19: 557–568.
19. Naismith D.J., Braschi A. The effect of low-dose potassium supplementation on blood pressure in apparently healthy volunteers. *Br J. Nutr*. 2003; 90 (1): 53–60.
20. Hunt B.D., Cappuccio F.P. Potassium intake and stroke risk: a review of the evidence and practical considerations for achieving a minimum target. *Stroke*. 2014; 45 (5): 1519–22.
21. Seth A., Mossavar-Rahmani Y., Kamensky V., et al. Potassium intake and risk of stroke in women with hypertension and nonhypertension in the Women's Health Initiative. *Stroke*. 2014; 45 (10): 2874–80.
22. Chang H.Y., Hu Y.W., Yue C.S., et al. Effect of potassium-enriched salt on cardiovascular mortality and medical expenses of elderly men. *Am J. Clin Nutr*. 2006; 83 (6): 1289–96.
23. Palmer B.F. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J. Am Soc Nephrol*. 2015; 10 (6): 1050–60.
24. Araki S., Haneda M., Koya D., et al. Urinary potassium excretion and renal and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes and normal renal function. *Clin J. Am Soc Nephrol*. 2015; 10 (12): 2152–8.
25. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J. Kidney Dis*. 2004; 43 (5 suppl 1): S1–290.
26. Hayes C.P. Jr, McLeod M.E., Robinson R.R. An extrarenal mechanism for the maintenance of potassium balance in severe chronic renal failure. *Trans Assoc Am Physicians*. 1967; 80: 207–16.
27. Mathialahan T., MacLennan K.A., Sandle L.N., Verbeke C., Sandle G.I. Enhanced large intestinal potassium permeability in end-stage renal disease. *J. Pathol*. 2005; 206 (1): 46–51.
28. Hayes J., Kalantar-Zadeh K., Lu J.L., Turban S., Anderson J.E., Kovesdy C.P. Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race. *Nephron Clin Pract*. 2012; 120 (1): c8–16.
29. Einhorn L.M., Zhan M., Hsu V.D., et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (12): 1156–62.
30. Ahmed A., Zannad F., Love T.E., Tallaj J., Gheorghiade M., Ekundayo O.J., Pitt B. A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2007 Jun; 28 (11): 1334–43.
31. Alper A.B., Campbell R.C., Anker S.D., Bakris G., Wahle C., Love T.E., Hamm L.L., Mujib M., Ahmed A. A propensity-matched study of low serum potassium and mortality in older adults with chronic heart failure. *Int J. Cardiol*. 2009 Sep 11; 137 (1): 1–8.
32. Coca S.G., Perazella M.A., Buller G.K. The cardiovascular implications of hypokalemia. *Am J. Kidney Dis*. 2005; 45: 233–47.
33. Schulman M., Narins R.G. Hypokalemia and cardiovascular disease. *Am J. Cardiol*. 1990; 65: 4E–9E.
34. Ascherio A., Rimm E.B., Hernan M.A., et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation*. 1998; 98: 1198–204.
35. Lin H., Young D.B. Interaction between plasma potassium and epinephrine in coronary thrombosis in dogs. *Circulation*. 1994; 89: 331–8.
36. McCabe R.D., Bakarich M.A., Srivastava K., Young D.B. Potassium inhibits free radical formation. *Hypertension*. 1994; 24: 77–82.
37. McCabe R.D., Young D.B. Potassium inhibits cultured vascular smooth muscle cell proliferation. *Am J. Hypertens*. 1994; 7: 346–50.
38. Srivastava T.N., Young D.B. Impairment of cardiac function by moderate potassium depletion. *J. Card Fail*. 1995; 1: 195–200.
39. Brilla C.G., Rupp H., Funck R., Maisch B. The renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial collagen matrix remodelling in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1995; 16 (Suppl O): 107–9.
40. Ramires F.J., Mansur A., Coelho O., et al. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J. Cardiol*. 2000; 85: 1207–11.
41. Zannad F., Dousset B., Alla F. Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension*. 2001; 38: 1227–32.
42. Brown M.J., Brown D.C., Murphy M.B. Hypokalemia from beta₂-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N. Engl J. Med*. 1983; 309: 1414–9.

43. Pitt B., Remme W., Zannad F., et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl J. Med.* 2003; 348: 1309–21.
44. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., 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.
45. Petch M.C., McKay R., Bethune D.W. The effect of beta, adrenergic blockade on serum potassium and glucose levels during open heart surgery. *Eur Heart J.* 1981; 2: 123–6.
46. Rosa R.M., Silva P., Young J.B., et al. Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. *N. Engl J. Med.* 1980; 302: 431–4.
47. Frost L., Botcher M., Botker H.E., Kristensen S.D., Norgaard A. Enalapril and exercise-induced hyperkalemia. A study of patients randomized to double-blind treatment with enalapril or placebo after acute myocardial infarction. *Int J. Cardiol.* 1992; 37: 401–5.
48. Zull D.N. Disorders of potassium metabolism. *Emerg Med Clin North Am.* 1989; 7: 771–794.
49. Luo J., Brunelli S.M., Jensen D.E., Yang A. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function. *Clin J. Am Soc Nephrol.* 2016; 11 (1): 90–100.
50. Nordrehaug J.E. Hypokalemia, arrhythmias and early prognosis in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand.* 1985; 217 (3): 299–306.
51. Maciejewski P., Bednarz B., Chamic T., Górecki A., Łukaszewicz R., Ceremuzyński L. Acute coronary syndrome: potassium, magnesium and cardiac arrhythmia. *Kardiologia Pol.* 2003 Nov; 59 (11): 402–7.
52. Kovesdy C.P., Regidor D.L., Mehrotra R., et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J. Am Soc Nephrol.* 2007; 2 (5): 999–1007.
53. Eliacik E., Yildirim T., Sahin U., Kizilarlanoglu C., Tapan U., Aybal-Kutlugun A., Hascelik G., Arici M. Potassium Abnormalities in Current Clinical Practice: Frequency, Causes, Severity and Management *Med Princ Pract.* 2015; 24: 271–275.
54. Paltiel O., Salakhov E., Ronen I., Berg D., Israeli A. Management of severe hypokalemia in hospitalized patients: a study of quality of care based on computerized databases. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 1089–1095.
55. Crop M.J., Hoorn E.J., Lindemans J., Zietse R. Hypokalaemia and subsequent hyperkalaemia in hospitalized patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 3471–3477.
56. Hawkins R.C. Gender and age as risk factors for hypokalemia and hyperkalemia in a multiethnic Asian population. *Clin. Chim. Acta.* 2003; 331: 171–172.
57. Toner J.M., Ramsay L.E. Thiazide-induced hypokalaemia: prevalence higher in women. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 18: 449–452.
58. KDIGO Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3 (1): 1–150.
59. Raebel M.A., McClure D.L., Chan K.A., et al. Laboratory evaluation of potassium and creatinine among ambulatory patients prescribed spironolactone: are we monitoring for hyperkalemia? *Ann Pharmacother.* 2007; 41 (2): 193–200.
60. Raebel M.A., McClure D.L., Simon S.R., et al. Laboratory monitoring of potassium and creatinine in ambulatory patients receiving angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Pharmacoevidenc Drug Saf.* 2007; 16 (1): 55–64.
61. Shah K.B., Rao K., Sawyer R., Gottlieb S.S. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J. Am Coll Cardiol.* 2005; 46 (5): 845–9.
62. Palmer B.F. Metabolic complications associated with use of diuretics. *Semin Nephrol.* 2011; 31 (6): 542–52.
63. Roush G.C., Sica D.A. Diuretics for hypertension: a review and update. *Am J. Hypertens.* 2016; 29 (10): 1130–7.
64. Ram C.V., Garrett B.N., Kaplan N.M. Moderate sodium restriction and various diuretics in the treatment of hypertension. *Arch Intern Med.* 1981; 141 (8): 1015–9.
65. Kaplan N.M., Carnegie A., Raskin P., Heller J.A., Simmons M. Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalemia. *N. Engl J. Med.* 1985; 312 (12): 746–9.
66. Leung A.A., Nerenberg K., Daskalopoulou S.S. et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can J. Cardiol.* 2016 May; 32 (5): 569–88.
67. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am Coll Cardiol.* 2018; 71: e127–e248.
68. Аверин Е.Е. Влияние торасемида на гипертрофию миокарда левого желудочка. *Журнал сердечная недостаточность.* – 2012. – Т. 13. – №3. – С. 158–161.
69. Аверин Е.Е., Лопатин Ю.М., Деларю В.В. Реабилитация кардиохирургических больных в России: медицинские, социальные, психологические и правовые аспекты. *Журнал сердечная недостаточность.* – 2012. – Т. 13. – №1. – С. 40–45.
70. Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. *Системные гипертензии.* – 2013. – Т. 10. – №1. – С. 62–65.
71. Барышникова Г.А., Аверин Е.Е. Альдостерон при артериальной гипертензии: новые терапевтические возможности. *Consilium Medicum.* – 2013. – Т. 15. – №10. – С. 18–23.
72. Барышникова Г.А., Аверин Е.Е. Применение диуретиков при артериальной гипертензии: преимущества торасемида. *Эффективная фармакотерапия.* – 2013. – №33. – С. 24–32.
73. Аверин Е.Е. Безопасность торасемида в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного перекрестного исследования. *Медицинский совет.* – 2016. – №13. – С. 81–84.
74. Аверин Е.Е. Безопасность комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного, перекрестного исследования бастион. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* – 2016. – Т. 4. – №11. – С. 40–46.

КАЛЬДИУМ

ХЛОРИД КАЛИЯ

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета контроля
медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от -13- 01 2016 г.
№ 13

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Торговое название: Кальдиум

Международное непатентованное название: Нет

Лекарственная форма: Капсулы пролонгированного действия, 600 мг

Состав Одна капсула содержит:

активное вещество – 600 мг хлорида калия,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, полиакрилат (сополимер этилакрилата и метилакрилата в форме 30% водного дисперсионного раствора), диметикон Е-1049 39%, тальк, кремния диоксид коллоидный безводный, индигокармин (Е 132)

состав оболочки капсулы CONI-SNAP OEL: желатин, FD&C красный 3 (Эритрозин (Е 127)), FD&C синий 2 (Индигокармин (Е 132))

Описание. Твердые желатиновые капсулы CONI-SNAP OEL, самоакрывающиеся, с бесцветным прозрачным корпусом и прозрачной крышкой синего цвета. Поверхность капсул не должна быть поврежденной или иметь следы порошка.

Содержимое капсул – голубые и белые, или желто-белые pellets, без запаха. **Фармакотерапевтическая группа.** Минеральные добавки. Препараты калия. Калия хлорид. Код АТХ A12BA01.

Фармакологические свойства

Фармакокинетика. После приема внутрь легко и быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Большая часть калия попадает в организм с пищей. 85-90% от ежедневного потребления калия при нормальном питании, из которых около 100 мм калия (=4 гр), выводится почками путем секреции в дистальных канальцах, где также происходит натрий-калиевый обмен (Na^+ / K^+). Канальцевая секреция калия зависит от нескольких факторов, в том числе от концентрации ионов хлорида, обмена ионов водорода, кислотно-щелочного равновесия и гормонов надпочечников. Способность почек сохранять калий невысока и почки продолжают выводить калий даже при значительном дефиците калия. Содержание калия в моче редко опускается ниже 5-10 ммоль/день, даже при тяжелой гипокалиемии. Тем не менее, почки быстро реагируют на прием большой дозы калия, при этом избыток калия выводится из организма. Небольшое количество калия 10-15% выводится с калом. При повышенном потоотделении, потеря калия также увеличивается. Действующее вещество препарата Кальдиум содержится в гранулах, обеспечивающих замедленное высвобождение. После разрушения капсулы, гранулы диспергируются и действующее вещество постепенно и медленно высвобождается на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Эти два фактора препятствуют созданию слишком высокой местной концентрации хлористого калия и, таким образом, снижают вероятность побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Правильное дозирование препарата дает возможность поддерживать необходимые уровни калия в клетках и внеклеточном пространстве.

Фармакодинамика. Калий – основной внутриклеточный катион, играет важную роль в регуляции различных функций организма. Участвует в поддержании внутриклеточного осмотического давления, в процессах проведения и передачи на иннервируемые органы нервного импульса, в сокращении сердечной, скелетной и гладкой мускулатуры и в поддержании нормальной функции почек.

Показания к применению

• профилактика и/или коррекция гипокалиемии при различных состояниях, например при диарее и рвоте, при повышенной функции надпочечников, повышенном выделении калия почками, при приеме салуретиков и ГКС.

Способ применения и дозы. Дозу и продолжительность курса лечения устанавливают индивидуально. Капсулы следует принимать во время или после еды. Обычная рекомендуемая суточная доза для взрослых – 2-3 капсулы (16-24 ммоль К⁺) для профилактики и 5-12 капсул (40-96 ммоль) для лечения гипокалиемии при регулярном контроле уровня калия в сыворотке крови.

Дети и подростки в возрасте до 18 лет. Данные о применении препарата у детей отсутствуют.

Побочные действия. Нет клинической документации, которая помогла бы провести классификацию по частоте возникновения побочных реакций на данный лекарственный препарат: гиперкалиемия, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, спазмы и боль в животе, изжога, отрыжка, (эти симптомы могут возникнуть после приема калиевых солей и могут быть связаны с раздражением желудочно-кишечного тракта; симптомы могут быть уменьшены в основном за счет одновременного приема пищи и приема препарата в виде небольших доз). **Редко:** тахикардия, мышечная слабость; аллергические реакции, включая экзему, зуд, сыпь (в данном случае препарат следует отменить). **Очень редко:** аритмия (при передозировке). **Единичные случаи:** желудочно-кишечные кровотечения, язвы, перфорация и обструкция, которые могут возникнуть даже после введения калия хлорида в форме капсул с пролонгированным высвобождением. В случае подозрения на связь побочного действия с препаратом, следует немедленно отменить терапию и исследовать причинно-следственную связь.

Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ; гиперкалиемия; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками; олигоанурическая или анурическая стадия при острой почечной недостаточности; уремическая стадия хронической почечной недостаточности с ретенцией; нелеченная болезнь Аддисона; острая дегидратация, гиповолемия с гипонатриемией; органические и функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта,

влияющие на прохождение препарата через ЖКТ; желудочно-кишечные кровотечения; врожденная миотония; метаболический ацидоз (при диабете); беременность и период лактации; детский возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия. При одновременном приеме с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия повышается риск развития гиперкалиемии. Ингибиторы АПФ (например, каптоприл, эналаприл) могут вызвать задержку калия путем ингибирования образования альдостерона. Прием ингибиторов АПФ с калием возможен только при тщательном мониторинге состояния пациента. При одновременном приеме с нестероидными противовоспалительными препаратами, с антихолинэргическими средствами возможно увеличение риска развития побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. При одновременном приеме с гликозидами наперстянки, б-блокаторами, гепарином, циклоспорином требуется проводить регулярный контроль уровня калия в сыворотке. При одновременном приеме с нефротоксичными веществами (цикллатин, аминогликозиды) возможно повышение уровня сывороточного калия.

Особые указания. В период лечения рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в сыворотке крови, а также показания электрокардиограммы (ЭКГ), особенно у пациентов с нарушением функции сердца и почек. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с пептической язвой желудочно-кишечного тракта или при наличии пептической язвы в анамнезе, потому что в некоторых случаях наблюдалось кровотечение желудочно-кишечного тракта, язвы, перфорация кишечника и стеноз даже после введения препаратов с медленным высвобождением на основе хлорида калия. При применении препарата у пожилых пациентов или пациентов с нарушением функции почек может потребоваться уменьшение дозы; очень важно регулярно проводить контроль калия в сыворотке. Резкая отмена Кальдиума при его одновременном применении с препаратами наперстянки требует особой осторожности, поскольку развивающаяся при этом гипокалиемия усиливает токсичность наперстянки. **Беременность и период лактации.** При необходимости применения при беременности следует взвесить ожидаемую пользу для матери и потенциальный риск для плода. Концентрация ионов калия в грудном молоке составляет около 13 ммоль/л. До тех пор пока уровень калия в организме не слишком высок, прием калия практически не влияет на содержание калия в молоке. Нет данных об отрицательном влиянии перорального приема калия на грудное вскармливание. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами.** Нет данных о влиянии препаратов калия на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Симптомы: гиперкалиемия, возможна парестезия, мышечный гипотонус, паралич, снижение артериального давления, шок, желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, нарушение проводимости, остановка сердца. Ранние клинические признаки гиперкалиемии обычно появляются изменениями на ЭКГ (высокий острый зубец Т, депрессия сегмента ST, исчезновение зубца Р, удлинение сегмента QT, расширение комплекса QRS). Гиперкалиемия может возникнуть при сопутствующем приеме калийсберегающих диуретиков или ингибиторов АПФ у пациентов с недостаточностью коры надпочечников, почечной недостаточностью, ацидозом, после повреждения тканей (ожоги большой поверхностью тела).

Лечение: промывание желудка, внутрь или в/в – раствор натрия хлорида, внутривенное введение глюкозы с инсулином или форсированный диурез. Может потребоваться перитонеальный диализ или гемодиализ.

Форма выпуска и упаковка. По 50 или 100 капсул помещают во флаконы из прозрачного стекла с полиэтиленовыми крышками, с контролем первого вскрытия. Флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 5 лет. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек. По рецепту.

Производитель

ЗАО – ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД ЭГИС–

1106 БУДАПЕШТ, ул. Керестури, 30-38 Венгрия

Телефон: (36-1) 803-5555, факс: (36-1) 803-5529

Владелец регистрационного удостоверения

ЗАО – Фармацевтический завод ЭГИС–, Венгрия

Регистрационное удостоверение

РК-ЛС-5№121968 от 13.01.2016 до 13.01.2021

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Представительство в РК ЗАО – Фармацевтический завод ЭГИС–

050060, г. Алматы, ул. Жарокова 286 Г

тел: + 7 (727) 247 63 34, + 7 (727) 247 63 33

факс: + 7 (727) 247 61 41

e-mail: egis@egis.kz



10.21518/2079-701X-2018-1-124-128

Медико–социальные аспекты комплексной реабилитации пациентов, перенесших транзиторные ишемические атаки



Е.В. Костенко^{1,2} – д.м.н., Н.В. Полунина¹ – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, В.Г. Кравченко¹
¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва
² Московский научно–практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы

В данном обзоре обобщены наиболее актуальные научные данные по эпидемиологии и медико–социальной значимости транзиторных ишемических атак (ТИА). Поиск публикаций проводился в базах данных Medline, Pub med, Cochrane Library. Были собраны и проанализированы данные высокого уровня доказательности (РКИ, национальные клинические рекомендации, международные клинические рекомендации, мета–анализы, систематические обзоры).

Анализ литературы показал отсутствие четких эпидемиологических данных, касающихся ТИА. В ряде исследований установлено, что ТИА может рассматриваться как важный фактор риска последующего развития более серьезного сердечно–сосудистого события, такого как инсульт или инфаркт миокарда. В настоящее время недостаточно изучены социально–гигиенические факторы, характеризующие образ жизни пациентов, перенесших ТИА, нет единого мнения в отношении реабилитации данной группы пациентов. В то же время отдельные исследования показали наличие когнитивных и психологических нарушений у пациентов, перенесших ТИА, что свидетельствует о необходимости их психологической и социальной реабилитации. Комплексная индивидуализированная реабилитация пациентов, перенесших ТИА, коррекция факторов риска могут способствовать вторичной профилактике серьезных сердечно–сосудистых событий.

Ключевые слова: транзиторная ишемическая атака, инсульт, медико–социальная реабилитация, профилактика.

E. Kostenko^{1,2} – MD, N. Polunina¹ – MD, Professor, V. Kravchenko¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department

Medico–social aspects of complex rehabilitation of patients who underwent transient ischemic attacks

The purpose of this scientific review was to analyze and summarize the most relevant and new published scientific data on epidemiology, medico–social significance of transient ischemic attacks (TIA). The publications were searched for in the Medline, Pub med, Cochrane Library databases. As a result, high–level evidence was selected (RCT, national clinical guidelines, international clinical guidelines, meta–analyses, systematic reviews).

Based on the analysis of published data, there is a lack of clear epidemiological data on TIA. A number of studies have established that TIA can be considered an important risk factor for the subsequent development of a more serious cardiovascular event, such as stroke or myocardial infarction. Insufficiently studied sociohygienic factors characterizing the lifestyle of patients who underwent TIA, there is no consensus on the rehabilitation of this group of patients. At the same time, some studies have shown the presence of cognitive and psychological disorders in patients who underwent TIA, which indicates the need for their psychological and social rehabilitation. Integrated individualized rehabilitation of patients who underwent TIA, correction of risk factors may contribute to the secondary prevention of serious cardiovascular events.

Keywords: transient ischemic attack, stroke, medical and social rehabilitation, prevention.

Актуальность

Цереброваскулярные заболевания имеют особое медико-социальное значение в связи с их лидирующей позицией среди трех основных причин неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических и неврологических), приводящих к наибольшей смертности и инвалидизации населения во всем мире. Основное место среди цереброваскулярных заболеваний занимают инсульты, ежегодно поражающие 5,6–6,6 млн. человек и являющиеся причиной смерти 4,6 млн. человек [1]. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) сокращают длительность предстоящей жизни у мужчин на 1,62–3,41, а у женщин – на 1,07–3,02 года и являются значимым медицинским, социальным и экономическим бременем для общества и семей пациентов [2].

Согласно опубликованным данным, острые сосудистые заболевания головного мозга все чаще возникают у людей трудоспособного возраста [3]. Отсутствие своевременного адекватного комплексного индивидуализированного восстановительного лечения ведет не только к возникновению стойких анатомических и функциональных изменений, но и к нарушениям когнитивного и эмоционального статуса человека, ухудшает качество жизни и повышает вероятность повторного острого сосудистого события.

В 1962 г. выдающийся канадский невролог Miller Fisher обратил внимание медицинского сообщества на высокую значимость транзиторных ишемических атак (ТИА): «Это соломинки, которые указывают, куда дует внутричерепной ветер».

Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) и Американская ассоциация инсультов (American Stroke Association, ASA) опубликовали в журнале Stroke научное соглашение, в котором был пересмотрен подход к пониманию ТИА [4]. Данное научное соглашение акцентирует внимание на трех аспектах: определении ТИА, риске инсульта после ТИА

и оптимальной диагностике ТИА. В то же время, это соглашение не содержит рекомендаций в отношении комплексного подхода к вопросу реабилитации данной группы пациентов. Не определены алгоритмы проведения реабилитации, маршрутизации пациентов, критерии подбора индивидуальных программ реабилитации и оценки их эффективности, длительность проведения реабилитационных мероприятий.

Эксперты АНА и ASA проанализировали литературные данные из научной базы Medline за период с 1990 по 2007 г. и, в соответствии с современными доказательными данными, пересмотрели определение ТИА, а также значимость ТИА как фактора риска развития инсульта. В документе подчеркивается, что традиционное представление о ТИА как о «доброкачественном» нарушении мозгового кровообращения некорректно. И ТИА, и инсульты относятся к опасным патологическим состояниям, сопровождающимся ишемией центральной нервной системы. ТИА, так же как и инсульт, отражает несоответствие между потребностями мозга в кровоснабжении и реальным кровообращением и в связи с этим является маркером высокого риска. Вместе с тем ТИА дает шанс обнаружить подобные нарушения мозгового кровообращения до того, как произошли необратимые изменения тканей, а значит, обнаружение ТИА – это прежде всего возможность снизить риск цереброваскулярной катастрофы, предупредить смерть или инвалидность пациента. ТИА все больше привлекает к себе внимание как патология, потенциально не менее опасная, чем инсульт, но при этом предоставляющая возможность повлиять на прогноз пациента в большей степени, чем после случившегося инсульта.

Подобный пересмотр представлений о ТИА и оптимальной тактике ведения таких больных ранее был сделан экспертами Европейской инсультной организации (European Stroke Organisation, ESO). В опубликованных клинических рекомендациях по ведению больных с

ишемическими инсультами и ТИА European Stroke Organisation (ESO) также декларировалось, что ТИА следует рассматривать как один из важнейших независимых факторов риска ишемического инсульта и смерти, особенно впервые возникшую ТИА [5].

Таким образом, актуальность проблемы ТИА обусловлена тем, что это значимый фактор риска развития инфаркта мозга, а также другого сердечно-сосудистого осложнения, которое необходимо не только экстренно обследовать и лечить, но и проводить вторичную профилактику инсульта в комплексе реабилитационных мероприятий.

Распространенность и факторы риска

Несмотря на высокую медико-социальную значимость проблемы инсульта, в литературе отсутствуют четкие данные по нейроэпидемиологии ТИА, имеющиеся сведения неоднозначны и существенно различаются. Точную распространенность ТИА оценить сложно, учитывая различные критерии диагностики этой патологии в разных эпидемиологических исследованиях, трудность учета в связи с тем, что не все пациенты обращаются за медицинской помощью. По данным международных исследований, в США ежегодно регистрируется от 200 000 до 500 000 случаев ТИА. По данным крупного ретроспективного обзора, проведенного в США за 8-летний период (2 623 000 пациентов с ТИА), заболеваемость ТИА составила 1,1 на 1000 населения. По данным оксфордского исследования, заболеваемость ТИА составила 0,66 на 1000 населения. Согласно новейшим данным, приведенным в книге «Транзиторные ишемические атаки» (2016), распространенность ТИА среди американцев европейского происхождения среди мужчин составила 2,9 на 1000 населения, среди женщин – 5,7 на 1000 населения.

Подобно инсультам, риск ТИА значительно увеличивается с возрастом. Распространенность ТИА среди американцев европейского

происхождения в зависимости от возрастных групп приведена в таблице.

Аналогичные возраст-половые особенности частоты развития ТИА были установлены в исследованиях, проведенных в других странах.

Исследователями отмечено, что имеется небольшое количество данных о распространенности и частоте развития ТИА. В Европе частота развития ТИА находится на уровне 0,52–2,37 и 0,05–1,14 у мужчин и женщин, соответственно, в возрасте 55–64 лет, 0,94–3,39 и 0,71–1,47 – в возрасте 65–74 лет и 3,04–7,2 и 2,18–6,06 в возрасте 75–84 лет. Частота ТИА в США такая же, а в Японии ниже. По данным зарубежных авторов, частота развития ТИА у мужчин выше, чем у женщин [6]. Изучение распространенности ТИА в Москве и Новосибирске показало отсутствие различий по данному показателю между мужчинами и женщинами в возрасте 40–59 лет [7]. Возрастно-половые особенности были изучены в исследовании СНБ (Cardiovascular Health Study), которое показало, что заболеваемость у мужчин в возрасте от 65 до 69 лет составляет 2,7%, от 75 до 79 лет – 3,6%, у женщин – 1,6 и 4,1%, что соответствует таким же особенностям развития инсульта.

Риск развития инсульта после ТИА неодинаков и определяется многими факторами. Проведенные исследования показали, что в первые сутки после ТИА риск развития инсульта был различным в зависимости от времени, прошедшего после ТИА. Согласно результатам исследования Jonson S.C. и соавт. (2000), риск инсульта в течение 3 месяцев после ТИА составил 10,5% [8, 9]. В отчете из проекта TIAregistry.org (2016) Amarengo P. и соавт. сообщается, что риск инсульта за тот же период составил 3,7%, что связано со значительными изменениями в ведении пациентов в последние годы [8, 10]. Согласно имеющимся данным, через 6 ч. после ТИА риск развития инсульта составил 1,2%, через 12 ч. – 2,1%, через 24 ч. – уже 5,1%. Было также отмечено, что 42%

Таблица. Распространенность ТИА в графстве Эванс в зависимости от возраста и пола

Возраст	Мужчины	Женщины
45–54	20,8	4,9
55–64	15,5	10,4
Старше 65	30,3	18,2

всех инсультов, зарегистрированных у пациентов в течение 30 дней после ТИА, случились в первые 24 ч. от начала клинических проявлений [6]. В дальнейшем риск инсульта после ТИА сохраняется на высоком уровне и составляет 5% – в течение 2 дней, 8% – в течение 7 дней, 7–12% – в течение 30 дней [6]. В ряде исследований установлено, что ТИА, предшествующие ишемическому инсульту, случаются у 7–40% больных. Риск развития инсульта в течение первых 48 ч. составляет 50%, а в течение 3 месяцев – 10–15% [3].

Имеется небольшое количество исследований, оценивающих долгосрочный прогноз после ТИА. В проспективном исследовании было показано, что десятилетний риск развития инсульта, инфаркта миокарда и кардиоваскулярных заболеваний составил 18,8% (95% ДИ – 13,6–23,7), 27,8% (95% ДИ – 21,8–33,3) и 42,8% (95% ДИ – 36,4–48,5) соответственно [6, 11].

По данным отчета большого исследования в Северной Калифорнии, трехмесячный риск развития инсульта после ТИА был на уровне 10,5% [6, 12]. В Канаде риск инсульта на третьем месяце после ТИА составлял 9,5% и в течение года – 14,5% [6, 13]. В то же время в этих исследованиях не выполнялось врачебное подтверждение [6].

Был проведен мета-анализ исследований по данным наблюдений, оценивающих риск инсульта на 2, 30 и 90-й день после ТИА [6, 9]. Совокупный риск инсульта составил 3,5, 8 и 9,2% соответственно [6].

Разнородность приводимых эпидемиологических данных о распространенности ТИА в популяции и ее связи с последующими сосудистыми событиями говорит о необходимости проведения на

международном уровне стандартизированных популяционных исследований с большим временным периодом. Это необходимо для планирования адекватной лечебно-профилактической помощи населению и оценки влияния меняющихся в стране социально-экономических условий на заболеваемость и факторы риска.

ТИА являются не только предвестником инсульта, но и предиктором другого серьезного сердечно-сосудистого события. В результате исследований было показано, что в течение 5 лет после ТИА 60% пациентов умирают вследствие инфаркта миокарда или инсульта [14].

По мере накопления знаний о причинах и факторах риска инсульта было установлено, что наибольший риск определяется перенесенной ТИА. В связи с этим пациентам с ТИА необходимо оказывать столь же неотложную диагностическую и терапевтическую помощь, как и при инсультах. Это является главным тезисом нового научного соглашения АНА/ААА (2009) [4]. Оно призвано обратить внимание на неотложность и важность всех мероприятий по ведению больного с ТИА. При нерациональном ведении такого пациента риск развития у него инсульта в ближайшие дни очень высок. Первые часы и сутки после ТИА представляют собой период, когда ценность активной профилактики цереброваскулярной катастрофы особенно велика. Поэтому ТИА требует такого же серьезного внимания, как и собственно инсульт.

Все это подчеркивает важность информированности пациентов о заболевании, о необходимости как можно более раннего обращения за медицинской помощью, что по-

зволит вовремя провести лечебно-диагностические и реабилитационные мероприятия и тем самым предотвратить более серьезное сосудистое событие.

Следует отметить, что данные результатов исследований о преимущественной локализации ТИА также неоднозначны. Так, по данным З.А. Суслиной и соавт., преобладают ТИА в вертебробазилярном бассейне [7, 15]. Проведенное С.К. Рагимовым исследование показало, что чаще ТИА развиваются в бассейне каротидной артерии [16].

Временные критерии риска инсульта и набор необходимых диагностических и лечебных мероприятий определяются суммой баллов по шкале ABCD2. В этой шкале оцениваются как факторы риска (возраст, давление, наличие такого значимого заболевания, как сахарный диабет), так и данные клиники. В зависимости от суммы баллов определяется риск, согласно которому осуществляются последующие лечебно-профилактические мероприятия.

Принято выделять модифицируемые и немодифицируемые факторы риска ТИА. К немодифицируемым относятся возраст, пол, национальность, генетическая предрасположенность (роль последней оспаривается). Среди модифицируемых выделяются следующие: артериальная гипертензия, стенозирующие процессы в магистральных артериях головы, фибрилляция предсердий, дислипидемия, сахарный диабет, курение, физическая активность. Роль некоторых из этих факторов в развитии инсульта показана в многочисленных работах, но нет работ по изучению значения социально-гигиенических факторов, образа жизни в развитии ТИА.

Медицинская реабилитация

Мало изучены и вопросы реабилитации пациентов, перенесших ТИА. Существующие рекомендации указывают на необходимость реабилитации путем проведения антитромбоцитарной, гипотензивной и гиполипидемической терапии, но не касаются вопросов психологиче-

ской и социальной реабилитации, несмотря на наличие как отечественных, так и зарубежных работ, свидетельствующих о когнитивных и психологических нарушениях у пациентов, развивающихся вследствие ТИА и также требующих реабилитации.

Зарубежные авторы (Faux et al., Deille et al., Heron et al., Faulkner et al., 2017) указывают в своих статьях на необходимость раннего начала и комплексности реабилитации, которая должна включать коррекцию модифицируемых факторов риска. В то же время проведенные ими исследования свидетельствуют об отсутствии должного изучения результатов реализованных комплексных реабилитационных программ и о наличии информации об эффективности вторичной профилактики инсульта после ТИА только в отношении снижения систолического артериального давления [17–21]. Marzolini et al. выявили, что реабилитация после ТИА улучшает показатели работы сердечно-сосудистой системы, индекс массы тела, но динамика психологического состояния и социальной поддержки этих пациентов требует дальнейшего изучения [22]. Wooley et al. показали, что раннее применение физических упражнений приводит к улучшению показателей гемодинамики в больших артериях, что может снизить риск последующих или повторных сердечно-сосудистых или цереброваскулярных событий [23]. Kamm et al. в результате исследования сделали вывод о необходимости междисциплинарного подхода при осуществлении медицинской реабилитации в амбулаторных условиях, который должен сочетать элементы вторичной профилактики и нейрореабилитации, это приводит к снижению сосудистых факторов риска, улучшению неврологического статуса и качества жизни пациента [24].

D. Brouwer-Grossen et al. изучали особенности мотивации пациентов к модификации образа жизни после перенесенных ТИА и малого инсульта. Ими были выявлены наиболее значимые факторы модифи-

кации образа жизни, среди которых самоэффективность, страх и эффективность ответа [25]. Spurgeon et al. подчеркивают наличие у пациентов, перенесших ТИА, психоэмоциональных расстройств, которые могут оказать влияние на течение заболевания и стать причиной вторичного инсульта или затруднять проведение лечебно-реабилитационных мероприятий [26].

Психоэмоциональные нарушения оценивались исследователями с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). В результате проведенной работы ученые сделали предположение о том, что центральное место в программе реабилитации пациентов, перенесших ТИА, должна занимать психологическая реабилитация. По мнению Ihle-Hansen et al., развитие тревоги и депрессии у пациентов после ТИА вызвано сосудистым поражением и психологической реакцией, поэтому структурированная, мультидисциплинарная многофакторная программа коррекции факторов риска, включающая управление факторами сосудистого риска, может быть ассоциирована со снижением показателей HADS и более низкой распространенностью депрессивных симптомов через год после сосудистого события [27]. Ранее Spurgeon et al. провели исследование психо-социальной реакции пациентов на перенесенную ТИА. В результате опроса были получены шесть видов ответов. К ним относились: глубокое беспокойство по поводу неопределенности будущего (или нарушения нормального течения жизни), потеря доверия, разочарование, тревога, чувство утраты и грусти, а также смущение. Выявленные субъективные реакции на ТИА могут быть использованы для индивидуализации подходов к адаптации и реабилитации после ТИА. Это означает умение преобразовывать копинг-стратегии пациента для увеличения эффективности реабилитационной программы [28].

Н.М. Boss et al., О.В. Полтавцева и др. свидетельствуют о возможности когнитивных нарушений у пациентов после ТИА или малого

инсульта [29–31]. Kiorik et al. показали, что через девять месяцев после перенесенной ТИА треть пациентов имеют когнитивные нарушения, мешающие им в повседневной жизни [32]. Исследователи подчеркивают, что этот вопрос требует дальнейшего изучения. Также Н.М. Boss et al. провели исследование пациентов с началом физической реабилитации в остром периоде после ТИА и установили, что раннее применение физических упражнений может быть способом повышения эффективности профилактики инсульта [30, 31].

М. Lawrence et al., E.J. Croot et al. в своих статьях говорят о необходимости как предоставления информации о заболевании квалифицированными медицинскими работниками, так и поддержки со стороны медицинского персонала и семьи, что будет способствовать повышению приверженности лечебным мероприятиям и вторичной профилактике инсульта [33–35]. Ранее М. Lawrence et al. провели исследование, которое показало положительное влияние мероприятий, основанных на осознанных действиях пациента, на целый ряд пси-

хологических, физиологических и психосоциальных последствий ТИА, таких как тревога, депрессия, умственная усталость, артериальное давление, неадекватное восприятие здоровья и качества жизни [34]. Мотивация пациентов очень важна, так как есть исследования (Hilldson et al.), которые отражают недооценку пациентами, перенесшими ТИА, тяжести их заболевания [36]. Также различается отношение пациентов к ТИА в зависимости от пола. Franzen-Dahlin et al. показали, что женщины воспринимают ТИА так же, как инсульт, в то время как мужчины относятся к своему здоровью после перенесенной ТИА менее настороженно, чем после инсульта [37]. По данным, полученным в результате исследования А.А. Фокина и др., довольно большая доля пациентов (30%) недооценивают серьезность своего состояния после перенесенной ТИА и не получают должной медицинской помощи в связи с отказом от госпитализации [38].

Таким образом, изучение отечественной и зарубежной литературы показало, что ТИА может являться предвестником более тяжелого сердечно-сосудистого со-

бытия, риск развития которого зависит от многих факторов, что требует индивидуального подхода в каждом случае. Выявление и коррекция модифицируемых факторов риска представляется оптимальной стратегией, направленной на вторичную профилактику серьезных сердечно-сосудистых событий в рамках комплексной реабилитации. Реабилитация больных, перенесших ТИА, должна учитывать индивидуальные психологические и когнитивные особенности данной группы пациентов, быть направлена на формирование адекватных копинг-стратегий и носить комплексный мультидисциплинарный характер. Необходимы разработка оптимальной маршрутизации пациентов с ТИА, определение алгоритма долгосрочных реабилитационных и профилактических программ, стандартизация событийных, временных и результативных критериев оценки качества оказания медицинской помощи пациентам с ТИА. Проведение адекватных адресных реабилитационных мероприятий позволит улучшить состояние здоровья этой категории пациентов и будет способствовать вторичной профилактике инсульта. ■

Список литературы

1. Инсульт. Руководство для врачей. Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 400 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Инсульт. Приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2003; 8: 4–9.
3. Скворцова В.И., Алексеева Г.С. Медико-организационные принципы различных методов реабилитации больных после инсульта. – М.: ООО «Сам Полиграфист», 2013. – 135 с.
4. Easton J.D., Saver J.L., Albers G.W. et al. American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke*. – 2009; 40 (6): 2276–93.
5. Ringleb P.A., Boussier M.G., Ford G. et al. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack, 2008. *Cerebrovasc Dis*. – 2008; 25 (5): 457–507.
6. Транзиторные ишемические атаки. Ред. Ш. Учияма (и др.); пер. с англ. О.А. Ключихиной, К.А. Андреевой; под ред. Л.В. Стаховской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2016. – 224 с.
7. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 440 с.
8. Демин Д.А. Транзиторная ишемическая атака «Limb shaking»: от симптома к диагнозу. *Уральский медицинский журнал*. – 2017; 10 (154): 22–26.
9. Wu S.M., McLaughlin K., Lorenzetti D.L., Hill M.D., Manns B.J., Ghali W.A. Early Risk of Stroke After Transient Ischemic Attack A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med*. – 2007; 167 (22): 2417–2422. doi: 10.1001/archinte.167.22.2417.
10. Amarenco P., Lavallee P.C., Labreuche J. et al. One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *N. Engl J. Med*. – 2016; 374: 1533. doi: 10/1056/NEJMoa1412981.
11. Clark T.G., Murphy M.F., Rothwell P.M. Long term risks of stroke, myocardial infarction and vascular death in «Low risk» patients with a non-recent transient ischemic attack. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2003; 74: 577–580.

12. Jonston S.C., Gress D.R., Browner W.S., Sydney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. JAMA. – 2000; 284: 2901–2906.
13. Hill M.D., Yiannakoulis N., Jeerakathil T., Tu J.V., Svenson L.W., Schopflocher D.P. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. Neurology. – 2004; 62: 2015–2020.
14. Тул Джеймс Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. Пер. с англ. под ред.: Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. 6-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 612 с.
15. Ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки у больных с сочетанной патологией магистральных артерий головы: дис. ... канд. мед. наук. – М., – 2013.
16. Дифференциальный диагноз и прогноз транзиторных ишемических атак: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011.
17. Deijle I.A., Van Schaik S.M., Van Wegen E.E., Weinstein H.C., Kwakkel G., Van den Berg-Vos R.M.². Lifestyle Interventions to Prevent Cardiovascular Events After Stroke and Transient Ischemic Attack: Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. – 2017 Jan; 48 (1): 174–179.
18. Faulkner J., McGonigal G., Woolley B., Stoner L., Wong L., Lambrick D. A randomized controlled trial to assess the psychosocial effects of early exercise engagement in patients diagnosed with transient ischaemic attack and mild, non-disabling stroke. Clin Rehabil. – 2015 Aug; 29 (8): 783–94.
19. Faux S.G., Arora P., Shiner C.T., Thompson-Butel A.G., Klein L.A. Rehabilitation and education are underutilized for mild stroke and TIA sufferers. Disabil Rehabil. – 2017 Mar; 12: 1–5.
20. Heron N., Kee F., Cardwell C., Tully M.A., Donnelly M., Cupples M.E. Secondary prevention Lifestyle interventions initiated within 90 days after TIA or «minor» stroke: a systematic review and meta-analysis of rehabilitation programmes. Br J. Gen Pract. – 2017 Jan; 67 (654): e57–e66.
21. Heron N., Kee F., Donnelly M., Cupples M.E. Systematic review of rehabilitation programmes initiated within 90 days of a transient ischaemic attack or «minor» stroke: a protocol BMJ Open. – 2015 Jun 18; 5 (6).
22. Marzolini S., Danells C., Oh P.I., Jagroop D., Brooks D. Feasibility and Effects of Cardiac Rehabilitation for Individuals after Transient Ischemic Attack. J. Stroke Cerebrovasc Dis. – 2016 Oct; 25 (10): 2453–63.
23. Woolley B., Stoner L., Lark S., Wong L., Lanford J., Faulkner J. Effect of early exercise engagement on arterial stiffness in patients diagnosed with a transient ischaemic attack. J. Hum Hypertens. – 2015 Feb; 29 (2): 87–91.
24. Kamm C.P., Schmid J.P., Müri R.M., Mattle H.P., Eser P., Saner H. Interdisciplinary cardiovascular and neurologic outpatient rehabilitation in patients surviving transient ischemic attack or stroke with minor or no residual deficits. Arch Phys Med Rehabil. – 2014 Apr; 95 (4): 656–62.
25. Brouwer-Goossens D., van Genugten L., Lingsma H., Dippel D., Koudstaal P., den Hertog H. Determinants of intention to change health-related behavior and actual change in patients with TIA or minor ischemic stroke. Patient Educ Couns. – 2016 Apr; 99 (4): 644–50.
26. Spurgeon L., James G., Sackley C. The Hospital Anxiety and Depression Scale: a pilot study to examine its latent structure and the link between psychological state and symptom severity in transient ischaemic attack patients. Psychol Health Med. – 2016 Jul; 21 (5): 632–8.
27. Ihle-Hansen H., Thommessen B., Fagerland M.W., Oksengård A.R., Wyller T.B., Engedal K., Fure B. Effect on anxiety and depression of a multifactorial risk factor intervention program after stroke and TIA: a randomized controlled trial. Aging Ment Health. – 2014 Jul; 18 (5): 540–6.
28. Spurgeon L., James G., Sackley C. Subjective experiences of transient ischaemic attack: a repertory grid approach. Disabil Rehabil. – 2013; 35 (26): 2205–12.
29. Полтавцева О.В., Нестеров Ю.И., Тепляков А.Т. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и транзиторной ишемической атакой. Сибирский медицинский журнал. – 2014; 29 (1): 39–43.
30. Boss H.M., Van Schaik S.M., Deijle I.A., de Melker E.C., van den Berg B.T., Scherder E.J., Bosboom W.M., Weinstein H.C., Van den Berg-Vos R.M. A randomised controlled trial of aerobic exercise after transient ischaemic attack or minor stroke to prevent cognitive decline: the MoveIT study protocol BMJ Open. – 2014 Dec 31; 4 (12): e007065.
31. Boss H.M., Van Schaik S.M., Deijle I.A., de Melker E.C., van den Berg B.T., Scherder E.J., Bosboom W.M., Weinstein H.C., Van den Berg-Vos R.M. Safety and feasibility of post-stroke care and exercise after minor ischemic stroke or transient ischemic attack: MotiveS & MoveIT. NeuroRehabilitation. – 2014; 34 (3): 401–7.
32. Kjörk E., Blomstrand C., Carlsson G., Lundgren Nilsson Å., Gustafsson C. Daily life consequences, cognitive impairment, and fatigue after transient ischemic attack. Acta Neurol Scand. – 2015 May; 8.
33. Croot E.J., Ryan T.W., Read J., Campbell F., O’Cathain A., Venables G. Transient ischaemic attack: a qualitative study of the long-term consequences for patients. BMC Fam Pract. – 2014 Oct 29; 15: 174.
34. Lawrence M., Booth J., Mercer S., Crawford E. A systematic review of the benefits of mindfulness-based interventions following transient ischemic attack and stroke. Int J. Stroke. – 2013 Aug; 8 (6): 465–74.
35. Lawrence M., Pringle J., Kerr S., Booth J. Stroke survivors’ and family members’ perspectives of multimodal lifestyle interventions for secondary prevention of stroke and transient ischemic attack: a qualitative review and meta-aggregation. Disabil Rehabil. – 2016; 38 (1): 11–21.
36. Hillsdon K.M., Kersten P., Kirk H.J. A qualitative study exploring patients’ experiences of standard care or cardiac rehabilitation post minor stroke and transient ischaemic attack. Clin Rehabil. – 2013 Sep; 27 (9): 845–53.
37. Franzén-Dahlin Å., Laska A.C. Gender differences in quality of life after stroke and TIA: a cross-sectional survey of out-patients. J. Clin Nurs. – 2012 Aug; 21 (15–16): 2386–91.
38. Фокин А.А., Вельская Г.Н., Файзуллин К.Р. Диагностика стенозирующей патологии сонных артерий у лиц, перенесших транзиторную ишемическую атаку: две стороны одной проблемы. Медицинский вестник Башкортостана. – 2011; 6 (6): 62–66.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №1, 2018 г., стр. 124–128.

Новый блокатор рецепторов ангиотензина II Эдарби® как часть патогенетического лечения артериальной гипертонии у больных с метаболическими нарушениями



ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ

И.Е. Чазова – акад. РАН, д.м.н., профессор, рук. отд. гипертонии, директор, зам. ген. дир. по научной работе, Ю.В. Жернакова – д.м.н., ст. науч. сотр. отд. координации и мониторинга научных программ, Н.В. Блинова – лаб.-исследователь отд. гипертонии, А.Н. Рогоза – д.м.н., профессор, рук. отд. новых методов диагностики.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии»
Минздрава России, г. Москва

Актуальность. В последнее время доля блокаторов рецепторов ангиотензина значительно возросла среди назначаемых антигипертензивных средств. Высокие органопротективные свойства, дополнительные метаболические эффекты и переносимость, сравнимая с плацебо, делают их препаратами выбора, особенно у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) 1–2-й степени, имеющих низкую приверженность антигипертензивной терапии, но уже обремененных дополнительными метаболическими факторами риска.

Цель исследования – изучение антигипертензивной эффективности блокатора рецепторов ангиотензина азилсартана медоксомила (Эдарби®), его влияния на кардиометаболические факторы риска и выраженность поражения органов-мишеней у больных АГ 1–2-й степени с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. В исследование включены 32 пациента (средний возраст 47,32±8,4 года), 19 мужчин и 13 женщин с АГ 1–2-й степени и метаболическим синдромом. Всем пациентам оценивалось клиническое артериальное давление (АД), определялся уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицерида, креатинина, уровень глюкозы в ходе теста толерантности к углеводам, проводилось суточное мониторирование АД, оценивались центральное систолическое давление в аорте, скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте и определялась толщина комплекса интима-медиа исходно и через 6 мес. терапии.

Результаты. На фоне терапии Эдарби® 82% пациентов с АГ 1–2-й степени и метаболическим синдромом достигли целевого уровня АД, что сопровождалось значительным улучшением диастолической функции левого желудочка у 56% пациентов, уже в первые 6 мес. лечения наблюдалось снижение жесткости магистральных артерий и улучшение метаболического контроля.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, антигипертензивная терапия, органы-мишени.

I.Ye. Chazova, Yu.V. Zhernakova, N.V. Blinova, A.N. Rogoza

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

The new angiotensin II receptor blocker Edarbi® as part of the pathogenetic treatment of arterial hypertension in patients with metabolic disorders

Relevance. Recently, the proportion of angiotensin receptor blockers has significantly increased among prescribed antihypertensive drugs. High organoprotective properties, additional metabolic effects and tolerability comparable to placebo make them the drugs of choice, especially in patients with stage 1 and stage 2 hypertension having low adherence to antihypertensive therapy, but already burdened by additional metabolic risk factors.

Purpose of the study – study of the antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil (Edarbi®), its effect on cardiometabolic risk factors and damage of target organs in patients with stage 2 hypertension.

Materials and methods. The study included 32 patients (mean age 47,32±8,4 years), 19 men and 13 women with stage 2 hypertension. All patients were evaluated for clinical blood pressure (BP), total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglyceride, creatinine, glucose level in a carbohydrate tolerance test, 24-hour blood pres-

sure monitoring, central aortic systolic pressure, carotid-femoral pulse wave velocity and intima-media thickness was determined initially and after 6 months of therapy.

Results. During taking Edarbi® 82% of patients with stage 1 and stage 2 hypertension and metabolic syndrome reached the target level of BP, which was accompanied by a significant improvement in diastolic function of the left ventricle in 56% of patients. Already in the first 6 months the treatment reduced arterial stiffness and improved metabolic control.

Keywords: arterial hypertension, metabolic syndrome, antihypertensive therapy, target organs.

Артериальная гипертония (АГ) – одно из самых распространенных заболеваний у взрослых во всем мире и одна из основных причин инвалидизации и смертности населения [1]. В частности, данные исследования INTERHEART показали, что АГ является одним из главных факторов риска острого инфаркта миокарда и инсульта с коэффициентом шансов 2,48 (99% доверительный интервал – ДИ, 2,30–2,68). Целью антигипертензивной терапии является поддержание артериального давления (АД) ниже 140/90 мм рт.ст. для большинства пациентов [2–6]. Для этого используются 5 основных классов антигипертензивных препаратов: блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), диуретики, β -адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов в качестве стартовой и поддерживающей терапии. БРА применяются с 1995 г. и, как известно, являются эффективными антигипертензивными средствами с отличным профилем переносимости. Кроме того, БРА доказали свое влияние на смертность и заболеваемость при сердечной недостаточности, хронической болезни почек, особенно у пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 2.

Воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) является одним из ключевых механизмов контроля АД, и не удивительно, что 4 разных класса антигипертензивных препаратов реализуют свои эффекты именно через этот путь: иАПФ, БРА, антагонисты альдостерона и прямые ингибиторы ренина. Интерес к этому пути обусловлен не только достижением высокой антигипертензивной эффективности (АГЭ) в результате его блокады, но и возможностями устранения негативных воздействий ангиотензина II на разные органы и системы, включая сердечно-сосудистую систему, почки, подже-

лудочную железу, жировую ткань, углеводный, липидный обмена и т.д. [7, 8]. Считается, что ангиотензин II играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, не связанных с его влиянием на АД. Несколько исследований на животных показали, что он вызывает гипертрофию сердца даже при отсутствии повышенного АД [11]. Ангиотензин II может участвовать в системе контроля за ростом жировой ткани и стимулировать дифференциацию предшественника жировой ткани в адипоцит. Прямое влияние ангиотензина II на β -клетки поджелудочной железы может привести к потере их функции. Показано, что активация РААС ассоциируется с фиброзом островковых клеток поджелудочной железы у экспериментальных животных с СД типа 2. Его влияние на печень проявляется в увеличении печеночного производства глюкозы и разных цитокинов. Кроме того, ангиотензин II, вызывая увеличение сосудистого сопротивления, уменьшает поставку глюкозы и инсулина к скелетной мышце и способствует изменениям в скелетной мышце, включая ее гипертрофию, снижение перфузии.

Ингибирование ангиотензин-превращающего фермента лишь частично блокирует образование ангиотензина II, который активирует два типа рецепторов – 1 и 2-го. Ангиотензиновые рецепторы 1-го типа (ATP_1) в большом количестве присутствуют в сосудах, головном мозге, сердце, почках, надпочечниках и нервах, тогда как число ATP_2 после рождения заметно снижается, у взрослых они только в небольших количествах присутствуют в почках, надпочечниках, сердце, головном мозге, матке и яичниках [8]. Активация ATP_1 увеличивает содержание инозит трифосфата и разных метаболитов арахидоновой кислоты и одновременно снижает уровень циклического аденозин-

монофосфата, что сопровождается генерализованной вазоконстрикцией, увеличением содержания альдостерона, возрастанием реабсорбции натрия в проксимальных канальцах нефрона и пролиферацией гладкомышечных клеток в артериях [7, 8]. Ангиотензин II также облегчает выделение катехоламинов из мозгового вещества надпочечников и нервных окончаний, вызывая гиперчувствительность симпатической нервной системы [9, 10]. Таким образом, блокирование ATP_1 вызывает снижение как пред-, так постнагрузки на сердце [7].

Функция ATP_2 до конца остается не ясной, но их стимуляция может замедлять пролиферацию гладкомышечных клеток, дифференцировку, апоптоз клеток и вызывать вазодилатацию [12]. Исследования на животных показали, что стимуляция ATP_2 улучшает сердечную функцию, предотвращает развитие гипертрофии и фиброза миокарда, усиливает натрийурез и снижает давление в клубочках почек [13]. БРА могут блокировать активность ангиотензина II на ATP_1 независимо от того, был ли он создан под влиянием фермента, превращающего ангиотензин, или других ферментов, таких как сердечная химаза, в свою очередь ангиотензин II, перераспределяясь на ATP_2 , вызывает позитивные гемодинамические и метаболические эффекты.

Преимущества блокаторов РААС у пациентов с метаболическими нарушениями и СД обусловлены особенностями развития АГ у этой категории пациентов. Основным звеном патогенеза АГ у пациентов с метаболическими нарушениями служит повышенная резистентность тканей к инсулину и обусловленная этим состоянием гиперинсулинемия (ГИ). ГИ, воздействуя на почки, гипоталамо-гипофизарную систему, приводит к повышению активности симпатической нервной системы и

РААС. Инсулин также способен повышать реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, таким образом задерживая жидкость и способствуя развитию гиперволемии, а также повышению содержания натрия и кальция в стенках сосудов и их спазму [14].

Сравнение сердечно-сосудистых исходов при приеме разных антигипертензивных препаратов, специально разработанных для пациентов с метаболическим синдромом (МС) и СД, проводилось лишь в небольшом числе исследований [15–17]. Тем не менее в нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях было установлено, что блокада РААС путем назначения иАПФ или БРА имеет особое значение вследствие влияния на ключевые звенья патогенеза АГ у этой категории пациентов [18, 19]. Представители данных групп лекарственных средств помимо того что снижают активность РААС как в плазме, так и в тканях, проявляя выраженные органопротективные свойства, и уменьшают активность симпатической нервной системы, метаболически нейтральны. Кроме того, имеются работы, в том числе выполненные в отделе системных гипертензий Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии», указывающие на то, что иАПФ и БРА способны повышать чувствительность тканей к инсулину и улучшать углеводный обмен [20].

В исследовании TRANSCEND у пациентов с непереносимостью иАПФ и предшествующей историей сердечно-сосудистых заболеваний или СД без сердечной недостаточности оценивали число сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) на фоне терапии телмисартаном или плацебо, добавленных к стандартной терапии (исключая терапию блокаторами РААС). После 56 мес. наблюдения телмисартан привел к меньшему числу сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо (15,7% против 17,0% соответственно), но результат не

был статистически значимым, отношение шансов (ОШ) составило 0,92 (95% ДИ, 0,81–1,05), $p=0,216$ [21].

Положительное влияние БРА на почечные исходы у пациентов с СД было показано в исследовании IRMA, по предположению исследователей снижение внутриклубочкового давления посредством блокады РААС должно предотвратить развитие фиброза клубочков почек и отсрочить возникновение протеинурии. Среди пациентов с АГ, СД типа 2 и микроальбуминурией, получавших ирбесартан, было значительно меньше участников с макроальбуминурией, возникшей в течение 1 года по сравнению с плацебо с ОШ 0,30 для ирбесартана 300 мг/сут. (95% ДИ, 0,14–0,61), $p<0,001$ и 0,61 для ирбесартана 150 мг/сут. (95% ДИ 0,34–1,08), $p=0,08$ [22].

Исследование MARVAL оценивало возможности валсартана и амлодипина в замедлении прогрессирования микроальбуминурии у пациентов с СД типа 2. Терапия обоими препаратами позволила достичь АД $\leq 135/85$ мм рт.ст. Показатель экскреции альбумина с мочой у пациентов на терапии валсартаном 80 мг/сут. составлял 56% от исходного уровня по сравнению с 92% от исходного уровня на амлодипине 5 мг/сут. ($p<0,001$). Кроме того, статистически значимо больше пациентов на момент окончания исследования имели нормоальбуминурию на терапии валсартаном по сравнению с амлодипином (29,9% против 14,5% соответственно, $p<0,001$) [23].

Одним из основных преимуществ БРА является их переносимость, сравнимая с плацебо, по которой они превосходят иАПФ. иАПФ повышают риск кашля в 2–3 раза по сравнению с плацебо и могут вызывать до 0,1–0,2% ангиодистрофии, которая может угрожать жизни в еще меньшем числе случаев [25]. В мета-анализе, включающем 11 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих переносимость БРА, иАПФ, диуретиков и плацебо, риск кашля при приеме БРА был сопоставим с плацебо, относительный риск (ОР) составил 1,01 (95% ДИ, 0,74–1,39) [26]. Среди па-

циентов с непереносимостью иАПФ, получающих БРА, ангиодистрофия была редким явлением с частотой 0,12% против 0,07% в группе плацебо (ОР 1,62, 95% ДИ 0,17–15,79). БРА продемонстрировали лучшую переносимость среди всех классов антигипертензивных препаратов с наименьшим числом отказов от лечения, особенно у пациентов с непереносимостью ИДПФ.

На российском фармацевтическом рынке антигипертензивных препаратов не так давно появился новый БРА – азилсартана медоксомил (Эдарби®). Эдарби® – пролекарство, которое быстро гидролизуется в организме до активного остатка азилсартана, мощного и высокоселективного БРА, подавляющего эффекты вазопрессорного гормона ангиотензина II [27]. Дзилсартан более прочно связывается с АТР₁ (как было показано в одном из исследований *in vitro*) и отличается более медленной диссоциацией от них по сравнению с другими БРА, что приводит к мощному и продолжительному антигипертензивному эффекту. Расчетная абсолютная биодоступность азилсартана медоксомила после перорального приема составляет приблизительно 60%, а период полувыведения – 11 ч. [27]. Таблетки содержат 40 или 80 мг азилсартана медоксомила.

Сравнение АГЭ и переносимости азилсартана медоксомила с иАПФ рамиприлом у 884 больных АГ I и 2-й степени проводили в двойном слепом многоцентровом рандомизированном исследовании продолжительностью 24 нед. в параллельных группах [28]. Через 2 нед. пилотного периода с приемом плацебо (простой слепой метод) пациентов рандомизировали по группам с применением следующих схем лечения: азилсартана медоксомила 20 мг, с повышением дозы до 40 мг через 2 нед.; азилсартана медоксомила 20 мг, с повышением дозы до 80 мг через 2 нед.; рамиприл 2,5 мг, с повышением дозы до 10 мг через 2 нед. Первичным показателем АГЭ было изменение клинического систолического АД (САД) в положении сидя, на плато активности препарата, через 24 нед.

Основным вторичным показателем эффективности было изменение клинического диастолического АД (ДАД) в положении сидя, на плато активности препарата, через 24 нед. Другие вторичные конечные точки включали: изменение средних 24-часовых уровней САД и ДАД по данным суточного мониторирования АД (СМАД) через 24 нед., и число лиц, ответивших на лечение, в соответствии с критериями по САД, ДАД и САД/ДАД (ответ определяли как клиническое $САД \leq 140$ мм рт.ст. и/или его уменьшение на 20 мм рт.ст. и более от исходного значения; клиническое $ДАД < 90$ мм рт.ст. и/или его уменьшение на 10 мм рт.ст. и более от исходного значения; а также соответствие обоим критериям – по САД и ДАД). Конечные точки для оценки безопасности включали регистрацию нежелательных явлений и оценку результатов лабораторных исследований. Демографические характеристики пациентов были похожими в группах лечения, при этом у пациентов были одинаковыми средний возраст, масса тела, индекс массы тела (ИМТ) и распределение на этнические группы. Исходные уровни клинического САД и ДАД также были в целом похожими в трех группах лечения. По результатам исследования установлено, что азилсартана медоксомил в обеих дозах приводил к достоверно более выраженному снижению клинического САД по сравнению с рамиприлом в максимальной разрешенной дозе ($p < 0,001$). Различия между азилсартана медоксомилом и рамиприлом составили: 9,03 мм рт.ст. ($p < 0,001$) для азилсартана медоксомила в дозе 80 мг и 8,41 мм рт.ст. ($p < 0,001$) для азилсартана медоксомила в дозе 40 мг. В группе азилсартана медоксомила было достоверно больше пациентов, ответивших на лечение, чем в группе рамиприла. Число пациентов, ответивших на лечение в виде снижения клинического САД до уровня 140 мм рт.ст. и менее и/или снижения $САД \geq 20$ мм рт.ст. от исходного уровня, составило в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг (59,8 и 57,4% соответственно), по сравнению с 39% в группе рамиприла ($p < 0,001$); в виде

снижения клинического ДАД до уровня менее 90 мм рт.ст. и/или снижения $ДАД > 10$ мм рт.ст. от исходного уровня – в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг 75,6 и 74,4% соответственно, по сравнению с 54,8% в группе рамиприла ($p < 0,001$); одновременно по критериям САД и ДАД – в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг 54,0 и 53,6% соответственно, по сравнению с 33,8% в группе рамиприла ($p < 0,001$).

Аналогичные результаты были получены в другом двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании, где в параллельных группах сравнивали АГЭ и безопасность азилсартана медоксомила с валсартаном и олмесартаном в максимальной разрешенной дозе у 984 пациентов с первичной АГ [29]. Пациенты, подходившие для включения, прекращали прием ранее назначенных антигипертензивных препаратов за 3–4 нед. до рандомизации и получали плацебо в течение 2 нед. перед рандомизацией. Пациентов рандомизировали в следующие группы: азилсартана медоксомил 20 мг 1 раз в сутки, с обязательным титрованием дозы до 40 мг 1 раз в сутки через 2 нед.; азилсартана медоксомил 20 мг 1 раз в сутки, с обязательным титрованием дозы до 80 мг 1 раз в сутки через 2 нед.; валсартан 80 мг 1 раз в сутки с обязательным титрованием дозы до 320 мг 1 раз в сутки через 2 нед.; олмесартан 20 мг 1 раз в сутки с обязательным титрованием дозы до 40 мг через 2 нед. Для включения подходили пациенты в возрасте 18 лет и старше, имевшие первичную АГ. Снижения клинического САД до уровня менее 140 мм рт.ст. и/или снижения $САД \geq 20$ мм рт.ст. от исходного уровня достигли 56 и 59% пациентов в группах азилсартана медоксомила 40 и 80 мг соответственно против 49% в группе валсартана 320 мг ($p = 0,016$ и $p = 0,002$ соответственно) и 49% в группе олмесартана ($p = 0,01$). Снижения ДАД до уровня менее 90 мм рт.ст. и/или снижения $ДАД \geq 10$ мм рт.ст. от исходного уровня достигли 72% пациентов в группе азилсартана медоксомила 40 мг и 74% в группе азилсартана медоксомила 80 мг по сравнению с 64% паци-

ентов в группе валсартана ($p = 0,041$ и $p = 0,015$ соответственно) и 66% в группе олмесартана ($p = 0,01$). Доля пациентов с ответом на лечение по критериям как САД, так и ДАД была достоверно больше в группах азилсартана медоксомила 40 мг (49%, $p = 0,018$) и 80 мг (53%, $p < 0,001$) по сравнению с группой валсартана (44%) и олмесартана (44,5%, $p = 0,03$).

В этом же исследовании был проведен субанализ АГЭ азилсартана медоксомила в сравнении с валсартаном и олмесартаном у пациентов с АГ и разными нарушениями углеводного обмена (предиабетом и СД типа 2). Предиабет определялся как гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) 5,7% и более и менее 6,5%, критерием СД типа 2 служил уровень $HbA_{1c} \geq 6,5\%$. Данные субанализа свидетельствуют о том, что азилсартана медоксомил более эффективен в снижении АД у пациентов с предиабетом и СД типа 2, чем валсартан и олмесартан. Эти результаты были отмечены как для клинического, так и для среднесуточного САД. Так, преимущество азилсартана медоксомила 80 мг над валсартаном 320 мг по снижению клинического САД в группе пациентов с предиабетом в среднем составило 6 мм рт.ст. ($p \leq 0,05$), в группе пациентов с СД типа 2 – 7,7 мм рт.ст. ($p \leq 0,05$), над олмесартаном 40 мг – 6,6 мм рт.ст. ($p \leq 0,05$) для предиабета и 3,7 мм рт.ст. – для СД типа 2.

Известно, что у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями часто отсутствует или является недостаточным снижение АД в ночные часы. Так, по данным работ, проведенных в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, доля так называемых нон-дипперов среди пациентов с МС уже при 1-й степени АГ составляла 45% против 24% среди больных АГ без метаболических нарушений, а при 3-й степени АГ число нон-дипперов среди больных АГ с МС было равным 84%, тогда как среди больных АГ без МС – 56% [30].

В двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность азилсартана медоксомила и кандесартана в контроле

АД у пациентов с АГ 1–2-й степени [31]. Отдельно анализировали влияние препаратов на суточный ритм АД у пациентов из группы дипперов и нон-дипперов. Дипперами считались пациенты, у которых снижение САД ночью составило 10% и более от исходного. В анализ вошли данные 548 пациентов, из которых 273 получали азилсартана медоксомил в дозе 20–40 мг, 275 – кандесартан в дозе 8–12 мг. Результаты исследования показали, что в группе нон-дипперов происходило более выраженное снижение АД в ночные часы (по сравнению с дипперами) как на фоне лечения азилсартана медоксомилом, так и на фоне лечения кандесартаном, однако на терапии азилсартана медоксомилом АД снижалось значительно ($p=0,02$).

Экспериментальные исследования показали дополнительные позитивные свойства азилсартана медоксомила по влиянию на метаболические показатели (чувствительность к инсулину, толерантность к глюкозе) и выраженность ожирения. В экспериментальных работах также показано, что азилсартана медоксомил действует как частичный агонист PPAR-γ-рецепторов.

С целью изучения антигипертензивной эффективности нового БРА азилсартана медоксомила (Эдарби®), его влияния на кардиометаболические факторы риска и выраженность поражения органов-мишеней у больных АГ 1–2-й степени с метаболическими нарушениями было инициировано исследование.

Критерии включения:

1. Возраст 18 лет и старше.
2. АГ 1–2-й степени.
3. Наличие абдоминального ожирения и/или нарушений углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе) и/или липидного обмена (повышение холестерина липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП, триглицеридов или снижение холестерина липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП) и/или гиперурикемии.

Критерии исключения:

1. Злокачественная и рефрактерная АГ.

2. АГ эндокринного генеза, реноваскулярная АГ.
3. СД.
4. Ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность в анамнезе.
5. Непереносимость лекарственных препаратов, включенных в исследование.
6. Тяжелая недостаточность функции печени.
7. Почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин).
8. Беременность и кормление грудью.
9. Онкологические заболевания.
10. Участие в других программах.

Дизайн исследования

Данное исследование представляло собой открытое исследование в параллельных группах пациентов с АГ 1–2-й степени и МС. Исследование состояло из трех фаз: вводной (1 нед.), 4-недельной фазы подбора (титрования) дозы препарата и 20-недельной фазы активного лечения и наблюдения. Продолжительность исследования, таким образом, составила 24 нед.

На 1-м визите всем пациентам проводилось измерение АД и необходимое обследование с целью определения соответствия критериям включения/исключения.

Через 1 нед. (на 2-м визите) у всех пациентов, включенных в исследование, проводилась оценка клинического состояния и контроль АД (методом СМАД). У пациентов, включенных в исследование, осуществлялся забор крови для определения уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, проводились пероральный глюкозотолерантный тест, эхокардиография для определения исходной массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), оценивалась жесткость сосудистой стенки путем определения скорости пульсовой волны (каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны – СПВ_{кф}) методом апланационной тонометрии.

На старте лечения всем пациентам, включенным в исследование, назначался азилсартана медоксомил (Эдарби®) в дозе 40 мг.

В течение 4 нед. проводилось титрование дозы препарата с самоконтролем АД. Титрование заканчивалось до 3-го визита, т.е. к моменту обследования больные находились на «стабильной» терапии не менее 7 дней.

Через 4 нед. (на 4-м визите) всем пациентам проводилась оценка клинического состояния и контроль АД.

Общая продолжительность участия каждого пациента на активном этапе исследования составила около 20 нед. После завершения всеми пациентами фазы активного лечения проводился анализ АГЭ (СМАД), переносимости терапии (опрос) азилсартана медоксомилом у больных АГ 1–2-й степени с метаболическими нарушениями. Проводилась оценка влияния препарата на метаболические показатели (тощаковая, постпрандиальная гликемия, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды – биохимический анализ крови) и состояние органов-мишеней (индекс ММЛЖ – ИММЛЖ, СПВ_{кф}).

Методы исследования

Использовались следующие методы исследования: антропометрические, окружность талии (показатель абдоминального ожирения) определяли при помощи сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно под краем реберной дуги. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$, возведенный в квадрат. Для определения лабораторных показателей, предусмотренных протоколом исследования, были использованы лаборатории ФГБУ НМИЦ кардиологии, которые пользовались стандартизованными нормативами лабораторных показателей и стандартными методами. Показатели – ХС, триглицериды, глюкозу, калий, натрий определяли в пробах венозной крови, взятой натощак, т.е. не ранее чем через 12 ч. после последнего приема пищи. Проведение перорального теста толерантности к глюкозе начинали не позднее 10 ч. утра. После забора пробы венозной крови

для определения уровня глюкозы натощак пациент принимал внутрь 75 г дегидратированной глюкозы, разведенной в 200 мл воды, после чего через 2 ч. осуществляли следующий забор крови для определения постпрандиального уровня глюкозы. Регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях проводилась по стандартной методике.

Критерием диагностики гипергликемии натощак был уровень глюкозы в плазме крови натощак 6,1 ммоль/л и более; нарушение толерантности к углеводам диагностировали при уровне глюкозы в плазме крови через 2 ч. после нагрузки глюкозой в пределах 7,8 и более и 11,1 ммоль/л и менее; диагноз СД устанавливался при значениях глюкозы плазмы натощак 7,0 ммоль/л и более при повторных измерениях, если глюкоза плазмы через 2 ч. после нагрузки глюкозой или через 2 ч. после приема пищи (постпрандиальная гликемия) регистрировалась на уровне 11,1 ммоль/л и выше, либо при случайном определении гликемии в любое время дня вне зависимости от времени приема пищи 11,1 ммоль/л и выше.

Определение показателей суточного профиля АД методом СМАД проводили с помощью неинвазивного портативного монитора «АВРМ-04» (Meditech, Венгрия). Измерения проводили через 30 мин днем и в ночное время с оценкой показателей среднесуточных значений САД и ДАД, индекса времени, суточного индекса вариабельности САД и ДАД в разные периоды суток. Обработку данных производили по специальным программам, созданным в отделе новых методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии.

Эхокардиография выполнялась на приборе SystemFive (GE, США). Определялись следующие показатели: конечно-диастолический размер, конечно-систолический размер ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ в диастолу. ММЛЖ рассчитывалась в двумерном режиме по формуле «площадь-длина».

ИММЛЖ определяли с использованием модифицированной формулы:

$$\text{для мужчин ППТ идеал} = 0,197 \times \text{рост} + 0,95$$

$$\text{для женщин ППТ идеал} = 0,216 \times \text{рост} + 0,83,$$

где ППТ – площадь поверхности тела.

Гипертрофия ЛЖ диагностировалась в тех случаях, когда соответствующая индексированная ММЛЖ превосходила пороговые значения: для индексации на ППТ более 102 г/м² для мужчин и более 88 г/м² для женщин, рекомендации ASE (American Society of Echocardiography, 2005). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали методом тканевой миокардиальной доплерографии, анализ показателей которой включал измерение пиковых скоростей митрального потока: Em, Am, отношения Em/Am от фиброзного кольца митрального клапана со стороны межжелудочковой перегородки и боковой стенок ЛЖ. Критериями диастолической дисфункции считали Em<8 см/с, Em/Am<1.

У всех пациентов изучалась жесткость магистральных сосудов посредством оценки скорости пульсовой волны (СПВ). СПВ измерялась классическим «каротидно-фemorальным» методом (СПВ_{кф}). Стандартная сфигмография выполнялась на приборе SphygmoCor (Atcor, Австралия) по описанной ранее методике [32]. Данные о сонно-бедренной СПВ передавались в e-CorLaß через веб-портал.

Критериями МС согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии 2013 г. являлись: основной признак – центральный (абдоминальный) тип ожирения – объем талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин; дополнительные критерии: АГ (АД≥140/90 мм рт.ст.), повышение уровня триглицеридов (1,7 ммоль/л и более), снижение уровня ХС ЛПВП (менее 1,0 ммоль/л у мужчин; менее 1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к

глюкозе. Наличие у пациента абдоминального ожирения и двух из дополнительных критериев является основанием для диагностики у него МС [14].

При обработке результатов использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0 (Stat Soft Inc., США). При нормальном распределении для анализа применяли параметрический критерий t Стьюдента. Результаты представлены в виде M±SD. Для каждого признака (из числа включенных в анализ) проводили попарное сравнение заданных групп пациентов (реализаций), с выявлением достоверных различий между ними.

Результаты

Таким образом, в исследование были включены 32 пациента (средний возраст 47,32±8,4 года), 19 (59%) мужчин и 13 (41%) женщин с АГ 1–2-й степени и МС. Исходно клиническое САД и ДАД составило 151,56±7,16 и 86,52±5,9 мм рт.ст. соответственно. У всех пациентов было ожирение по абдоминальному типу, ИМТ составлял 35,67±8,44 кг/м², объем талии – 103,68±14,89 см (см. таблицу). Все пациенты имели те или иные факторы риска: табакокурение – 36%, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний – 84%, гиперлипидемию – 64%, гипергликемию натощак – 44%, нарушение толерантности к углеводам – 22%. Поражение органов-мишеней в виде гипертрофии ЛЖ встречалось у 27% больных, поражения брахиоцефальных сосудов – у 64%.

До начала исследования 30,2% пациентов уже принимали антигипертензивную терапию, в основном блокаторы РААС, однако целевой уровень достигнут не был, и 69,8% пациентов никогда регулярно не лечились. Все включенные в исследование пациенты не принимали ни статины, ни сахароснижающие препараты. На протяжении всего исследования дозы сопутствующей терапии не менялись.

К окончанию исследования 75% пациентов принимали 40 мг Эдарби®, 25% – 80 мг. К 4-й неделе лечения целевого уровня АД, как САД,

так и ДАД достигли 82%, не достигшие целевого уровня из исследования исключались. Кроме того, целевого уровня только САД достигли еще 8,2% и только ДАД – 4,9% пациентов. В среднем САД снизилось с $151,56 \pm 7,16$ до $131 \pm 8,6$ мм рт.ст. ($p \leq 0,0001$) и ДАД с $86,52 \pm 5,9$ до $80,4 \pm 6,1$ мм рт.ст. ($p \leq 0,0001$); рис. 1. Частота сердечных сокращений значимо не изменилась. На фоне терапии азилсартана медоксомилом произошло снижение индекса времени как САД, так и ДАД до нормальных значений – с $60,65 \pm 30,5$ до $27,28 \pm 24,8\%$ ($p \leq 0,001$) и с $59,56 \pm 30,1$ до $35,65 \pm 28,46\%$ ($p \leq 0,01$) соответственно, что свидетельствует о высокой АГЭ препарата.

На фоне терапии азилсартана медоксомилом уровень глюкозы, измеренной натощак, до и после терапии существенно не менялся и составил $4,79 \pm 0,53$ и $4,82 \pm 0,31$ ммоль/л соответственно. Постпрандиальный же уровень глюкозы снизился статистически значимо и составил до лечения $6,31 \pm 1,6$, после – $5,22 \pm 1,03$ ммоль/л ($p \leq 0,05$); рис. 2.

Показатели липидного обмена у больных АГ с МС на фоне приема азилсартана медоксомила существенно не изменились, за исключением уровня триглицеридов в сыворотке крови. Уровень ОХС до лечения составил $5,66 \pm 1,02$. После – $5,12 \pm 0,67$ ммоль/л, ХС ЛПВП до лечения – $1,29 \pm 0,3$, после – $1,37 \pm 0,35$ ммоль/л, ХС ЛПНП до лечения – $3,44 \pm 0,9$, после – $2,92 \pm 0,8$ ммоль/л и триглицеридов – $2,22 \pm 1,3$ и $1,47 \pm 0,58$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$); см. рис. 2.

Масса тела пациентов на фоне терапии азилсартана медоксомилом снизилась с $90,4 \pm 18,3$ до $89,7 \pm 15,6$ кг, однако эти изменения были статистически незначимыми. ИМТ и объем талии также достоверно не менялись.

Одной из важных задач исследования была оценка влияния азилсартана медоксомила на состояние органов-мишеней. На фоне лечения АГ препаратом Эдарби® достоверных изменений ИММЛЖ не зарегистрировано, при этом надо отметить, что

Таблица. Общая характеристика включенных в исследование пациентов

Всего больных, n	32
Мужчин, n (%)	19 (59)
Женщин, n (%)	13 (41)
Возраст, лет	$47,32 \pm 8,4$
Длительность АГ, годы	$3,1 \pm 1,5$
Объем талии, см	$103,68 \pm 14,89$
ИМТ, кг/м ²	$35,67 \pm 8,44$
САД, мм рт.ст.	$151,56 \pm 7,16$
ДАД, мм рт.ст.	$86,52 \pm 5,9$
ОХС, ммоль/л	$5,66 \pm 1,02$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,44 \pm 0,9$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,29 \pm 0,3$
Триглицериды, ммоль/л	$2,22 \pm 1,3$
Глюкоза натощак, ммоль/л	$5,38 \pm 0,72$

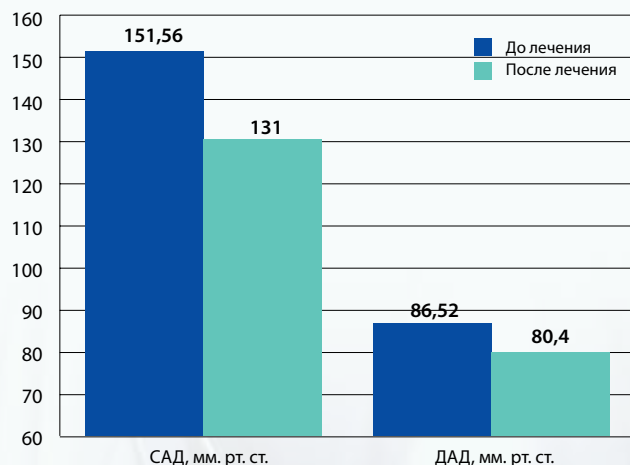


Рисунок 1. Динамика среднесуточных показателей АД на фоне 24 нед. терапии препаратом Эдарби®

больше 1/2 включенных в исследование пациентов исходно не имели признаков гипертрофии ЛЖ. Однако при оценке диастолической функции ЛЖ методом тканевой миокардиальной доплерографии отмечалось достоверное улучшение исходно нарушенных исследуемых параметров. Так Em_{sept} от кольца митрального клапана в области межжелудочковой перегородки повысилась с $7,8 \pm 1,7$ до $9,1 \pm 1,26$ см/с ($p < 0,05$), соотношение пиков Em/Am_{sept} также повысилось с $1,01 \pm 0,61$ до $1,33 \pm 0,22$ см/с ($p < 0,05$). Отмечалось увеличение показателя Em_{lat} от кольца митрального клапа-

на в области боковой стенки ЛЖ с $8,7 \pm 1,48$ до $10,3 \pm 1,74$ см/с ($p < 0,05$), соотношение пиков Em/Am_{lat} повысилось с $0,98 \pm 0,55$ до $1,01 \pm 0,36$ см/с, но не достигло статистической достоверности (рис. 3).

Уменьшение ригидности артерий на фоне терапии нашло отражение в уменьшении СПВ_{кф}, которая исходно была выше нормальных значений и снизилась статистически значимо с $11,8 \pm 3,1$ до $8,4 \pm 1,9$ м/с ($p \leq 0,05$), т.е. до нормальных значений.

На фоне применения Эдарби® не отмечалось существенной динами-

ки показателей креатинина, аспаратами-нотрансферазы и аланинаминотрансферазы. Абсолютное большинство больных отметили отличную переносимость препарата, на 9 баллов по 10-балльной шкале, и отсутствие нежелательных явлений при его назначении.

Обсуждение

Проведенные ранее исследования показали, что азилсартан превосходит другие БРА по антигипертензивному эффекту в течение 24 ч. Это можно объяснить очень высокой аффинностью к АТР₁, высоким временем полудиссоциации с этими рецепторами и обратным агонизмом, характеризующимся связыванием с неактивными АТР₁ клеток, которые могли активизироваться в случае избыточной концентрации ангиотензина II, что особенно актуально у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Устранение негативного влияния ангиотензина II на состояние органов-мишеней и метаболический обмен вследствие продолжительной и интенсивной блокады АТР₁ объясняет положительное влияние азилсартана на концентрацию липидов, глюкозный профиль и диастолическую функцию ЛЖ, что и было показано в данном исследовании [33]. В данном исследовании также была продемонстрирована высокая частота достижения целевых цифр АД (82%) у пациентов с АГ и дополнительными метаболическими факторами риска, часто имеющими истинную рефрактерность к проводимой антигипертензивной терапии. Высокую АГЭ препарата также можно объяснить высоким сродством к АТР₁, что сопровождается выраженным и стабильным антигипертензивным действием препарата.

Результаты исследования показали, что Эдарби® обладает дополнительными свойствами, позволяющими позитивно влиять на метаболические процессы, независимо от антигипертензивного действия. Вероятно, это влияние связано со способностью препарата повышать чувствительность периферических тканей к инсулину, благодаря частичному взаимодействию с PPAR-γ-рецепторами висцеральной жировой ткани, а также улучшением периферического кровотока на фоне уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления. Снижение инсулинорезистентности косвенно подтверждает улучшение показателей постпрандиальной гликемии на фоне терапии препаратом. Блокада РААС с одно-



Рисунок 2. Динамика метаболических показателей и СПВ на фоне 24 нед. терапии препаратом Эдарби®

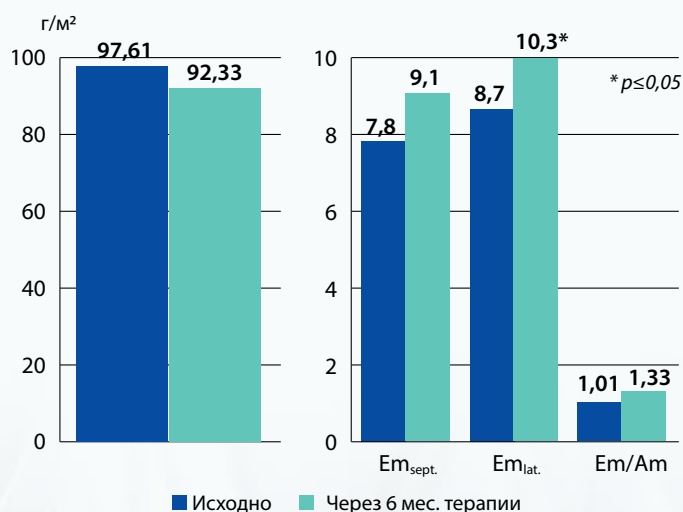


Рисунок 3. Динамика ИММЛЖ и параметров, отражающих диастолическую функцию ЛЖ, на фоне 24 нед. терапии препаратом Эдарби®

временной стимуляцией PPAR-γ-рецепторов сопровождается снижением поступления в кровь свободных жирных кислот, что нашло отражение в уменьшении уровня триглицеридов.

Заключение

Таким образом, препарат Эдарби® показал себя как эффективное антигипертензивное средство у 82% пациентов с АГ 1–2-й степени и МС в режиме монотерапии. Нормализация показателей суточного профиля АД на фоне терапии Эдарби® сопровождалась значимым улучшением диасто-

лической функции миокарда ЛЖ, что свидетельствует о его высоких органопротективных свойствах. Применение этого препарата сопровождалось хорошим ангиопротективным эффектом, уже в первые 6 мес. лечения снижалась жесткость магистральных артерий. Высокие антигипертензивные и органопротективные свойства Эдарби® наряду с дополнительным положительным влиянием на метаболические параметры делают его препаратом выбора у пациентов с АГ, метаболическими нарушениями и СД типа 2. ■

Список литературы

1. Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). National Center for Health Statistics. Health, United States, 2013: With Special Feature on Prescription Drugs. Hyattsville, MD: 2014. Downloaded from <http://www.cdc.gov/nchs/data/hus/13.pdf#064>.
2. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
3. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507–20.
4. White W.B. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J. Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16: 14–26.
5. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2159–219.
6. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Кардиологический вестн.* 2015; 1: 5–30. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Iu.V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. *Kardiologicheskii vestn.* 2015; 1: 5–30. [in Russian]
7. Brenner G.M., Stevens C.W. *Pharmacology*. 4. Philadelphia, Pennsylvania. Saunders, 2013.
8. Appel G.B., Appel A.S. Angiotensin II Receptor Antagonists: Role in Hypertension, Cardiovascular Disease, and Renoprotection. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 47: 105–15.
9. Weir M.R., Dzau V.J. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J. Hypertens* 1999; 12 (12 Pt 3): 205S–213S.
10. Israili Z.H. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT₁) receptor blockers in hypertension. *J. Hum Hypertens* 2000; 14 (Suppl. 1): S73–S86.
11. Brunner H.R. Experimental and clinical evidence that angiotensin II is an independent risk factor for cardiovascular disease. *Am J. Cardiol* 2001; 87 (8A): 3C–9C.
12. Burnier M. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. *Circulation* 2001; 103: 904–12.
13. Lauer D., Slavic S., Sommerfeld M. et al. Angiotensin type 2 receptor stimulation ameliorates left ventricular fibrosis and dysfunction via regulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1/matrix metalloproteinase 9 axis and transforming growth factor in the rat heart. *Hypertension* 2014; 63: e60–7.
14. Жернакова Ю.В., Недогода С.В., Чазова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных с метаболическими нарушениями. *Кардиологический вестн.* 2014; 1: 4–57. / Zhernakova Iu.V., Nedogoda S.V., Chazova Iu.V. i dr. Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh s metabolicheskimi narusheniami. *Kardiologicheskii vestn.* 2014; 1: 4–57. [in Russian]
15. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703–13.
16. Tatti P., Pahor M., Byington R.P. et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
17. Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R. et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N. Engl J. Med* 1998; 338: 645–652.
18. Niskanen L., Hedner T., Hansson L. et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24: 2091–6.
19. Lindholm L.H., Hansson L., Ekblom T. et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J. Hypertens* 2000; 18: 1671–75.
20. Жернакова Ю.В. Клиническая характеристика различных вариантов течения метаболического синдрома и возможности влияния антигипертензивной терапии на уровень артериального давления, состояние углеводного, липидного обменов и выраженность ожирения у больных артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. *Дисс. ... д-ра мед. наук.* – М., 2012. / Zhernakova Iu.V. Klinicheskaia kharakteristika razlichnykh variantov techeniia metabolicheskogo sindroma i vozmozhnosti vliianiia antigipertenzivnoi terapii na uroven' arterial'nogo davleniia, sostoianie uglevodnogo, lipidnogo obmenov i vyrazhennost' ozhireniia u bol'nykh arterial'noi gipertoniei i metabolicheskim sindromom. *Diss. ... d-ra med. nauk.* – М., 2012. [in Russian]
21. Yusuf S., Teo K., Anderson C. et al. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–83.
22. Parving H.H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. et al. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl J. Med* 2001; 345: 870–8.

23. Viberti G., Wheeldon N.M. Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–8.
24. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl J. Med* 2001; 345: 861–9.
25. Visser L.E., Stricker B.H., van der Velden J. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough: a population-based case-control study. *J. Clin Epidemiol* 1995; 48: 851–7.
26. Caldeira D., David C., Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J. Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 263–77.
27. Edarbi® (azilsartanmedoxomil) prescribing information, Takeda Pharmaceuticals America, Inc. 2012. Data on file. Takeda Pharmaceutical Company Limited.
28. Bonner G. et al. Comparison of antihypertensive efficacy of the new angiotensin receptor blocker azilsartanmedoxomil with ramipril. *J. Hypertens* 2010; 28: e283.
29. White W.B. et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartanmedoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 413–20.
30. Шарипова Г.М. Особенности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома. Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. / Sharipova G.M. Osobennosti porazheniia organov-mishenei u bol'nykh arterial'noi gipertoniei v zavisimosti ot nalichii i otsutsviia metabolicheskogo sindroma. Diss. ... d-ra med. nauk. – М., 2009. [in Russian]
31. Rakugi H. et al. Effect of azilsartan versus candesartan on morning blood pressure surges in Japanese patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2012; 35: 552–8.
32. Chen C.H., Nevo E., Fetis B. et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95 (7): 1827–36.
33. Dargad R.R. et al. Azilsartan: novel angiotensin receptor blocker. *Journal of the Association of Physicians of India* 2016; 64: 96–8.

Впервые опубликовано в журнале «Системные гипертензии», Том 14, №3, 2017 г., стр. 3–10.

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2015.12.17-24>

Программа ПОТЕНЦИАЛ: использование фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина обеспечивает высокую приверженность к терапии, эффективное и безопасное снижение артериального давления у пациентов с ранее неэффективной комбинированной терапией

М.Г. Глезер – д.м.н., профессор, от лица участников программы
ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, г. Москва

Целью постмаркетинговой наблюдательной открытой программы ПОТЕНЦИАЛ была оценка в условиях реальной клинической практики эффективности и безопасности терапии с использованием фиксированной комбинации периндоприла А и амлодипина у больных артериальной гипертензией, не достигших контроля на фоне предшествующей терапии с применением свободных комбинаций. **Материал и методы.** В наблюдение был включен 1061 пациент – 414 (39%) мужчин и 647 (61%) женщин 243 врачами из 51 региона Российской Федерации. Оценивали изменение в ходе 3-месячной терапии систолического и диастолического артериального давления (АД), частоту достижения целевых уровней АД (<140/90 мм рт.ст.), частоту положительного ответа на лечение при клиническом измерении АД и самоконтроле дома, изменение приверженности к лечению по сумме баллов опросника Мориски-Грина и самооценки состояния по визуальной аналоговой шкале. **Результаты.** Применение фиксированной комбинации периндоприла А и амлодипина позволило достичь целевого АД к 3-му месяцу лечения у 90,8% больных, добиться положительного эффекта через 2 нед. у 93,1% больных и через 1 мес. – у 99,4% больных. По данным домашнего самоконтроля, целевого уровня АД (<135/85 мм рт.ст.) удалось достичь у 63,5% пациентов. Прием препарата на ночь обеспечивал большее снижение АД. Терапия с применением фиксированной комбинации периндоприла А и амлодипина значительно увеличивала приверженность больных терапии, и оценка самочувствия пациентов увеличилась с $43,4 \pm 18,3$ до $71,8 \pm 11,7$ балла. Преждевременно выбыли 53 (3,92%) пациента, из-за развития нежелательных явлений – 16 (1,1%) из общего числа включенных в Программу. **Заключение.** Программа ПОТЕНЦИАЛ продемонстрировала целесообразность использования фиксированной комбинации периндоприла А и амлодипина у пациентов с недостаточным контролем АД на терапии свободными комбинациями гипотензивных препаратов. Вечерний прием препарата при необходимости может быть использован для более выраженного снижения АД.

Ключевые слова: периндоприл А, амлодипин, комбинированная терапия, артериальная гипертензия, приверженность.
M.G. Glezer – MD, Professor, on behalf of program participants
Sechenov's First Moscow Medical State University, Moscow, Russia

The Use of Fixed Perindopril A/Amlodipine Combination Provides High Compliance to Therapy, Effective and Safe Arterial Pressure Lowering in Patients With Previous Ineffective Therapy. The POTENTIAL Program

Aim of the postmarketing observational program POTENTIAL (ПОТЕНЦИАЛ) was to assess in real clinical practice efficacy and safety of therapy with fixed perindopril A/amlodipine combination (FP/AC) in patients with arterial hypertension uncontrolled by preceding therapy. **Material and Methods.** Included patients (n=1061, 414 men (39%), 647 women (61%)) were observed by 243 physicians in 51 regions of Russian Federation. Duration of treatment was 3 months. Parameters registered were systolic and diastolic arterial blood pressure (BP), rate of achievement of BP <140/90 mm Hg, rate of positive responses to treatment evaluated by office AP measurement and self-measurement of BP (SMBP) at home, compliance to therapy assessed



by Medication Adherence Questionnaire, and self-assessment of state of health using visual analog scale (VAS). **Results.** After 3 months target BP was achieved in 90,8% of patients. Positive effect was observed in 93,1 (after 2 weeks) and 99,4% (after 1 month) of patients. According to SMAP 63,5% of patients achieved BP <135/85 mm Hg. Intake of the drug for the night was associated with greater AP lowering. FP/AC therapy significantly improved adherence to treatment, self-assessment of state of health score increased from 43,4±18,3 to 71,8±11,7. Fifty-three patients (3,92%) dropped out prematurely, 16 (1,1%) because of adverse effects. **Conclusion.** The program demonstrated advisability of FP/AC use in patients with insufficient BP control on previous treatment with free combination of hypotensive drugs. Taking the drug in the evening can be used for achievement of more pronounced lowering of BP.

Keywords: *perindopril A, amlodipine, combination therapy, arterial hypertension, compliance.*

Артериальная гипертензия (АГ) – широко распространенное заболевание и один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако эффективная антигипертензивная терапия сопровождается значительным уменьшением риска развития инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности [1, 2].

Неудачи в лечении пациентов с АГ часто обусловлены причинами, которые носят субъективный характер. Клиническая инертность врачей, низкая частота назначений фиксированных комбинаций – часто описываемая ситуация.

В настоящее время в арсенале врачей имеется большое число лекарственных форм, содержащих различные компоненты в виде фиксированных комбинаций. Ранее проведенные исследования показывают, что использование таких комбинаций приводит и к значительному дополнительному снижению артериального давления (АД) и к увеличению числа пациентов, достигающих целевых уровней АД. Однако на практике врачи часто продолжают использовать монотерапию или свободные комбинации антигипертензивных препаратов. В качестве объяснений подобной тактики часто ссылаются на такие причины, как боязнь излишнего снижения АД, увеличение частоты нежелательных явлений, невозможность отличить, какой из компонентов, использовавшихся в комбинированной форме, приводит к развитию нежелательных явлений.

Вторая причина неуспешного лечения объясняется низкой приверженностью пациентов приему лекарственных препаратов. При этом известно, что количество принимаемых таблеток находится в обратной зависимости от приверженности лечению.

В связи с этим целью настоящей Программы была оценка в условиях реальной клинической практики эффективности, безопасности и приверженности терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина у больных АГ, не достигших контроля АД на фоне предшествующей терапии с применением свободных комбинаций. По данным официальной статистики США, около 50% больных достигают целевых уровней АД [3], по российским данным, число таких больных около 26% [4].

Материал и методы

Проведение постмаркетинговой наблюдательной открытой Программы было утверждено на заседании межвузовского этического комитета Москвы.

Критерии включения: возраст старше 18 лет; эссенциальная АГ; недостаточная эффективность проводимой ранее антигипертензивной терапии двумя антигипертензивными препаратами и более в виде свободных комбинаций (клиническое АД 140–179/90–109 мм рт.ст.); подписанное информированное согласие пациента на участие в программе.

Критерии исключения: симптоматическая АГ; клиническое АД не менее 180/110 мм рт.ст.; прием периндоприла аргинина в свободной комбинации; прием фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов; инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или нарушение мозгового кровообращения в последний год перед включением; хроническая сердечная недостаточность ГГГ–ГУ функционального класса; сахарный диабет 1-го типа, декомпенсация сахарного диабета 2-го типа; заболевания с выраженными нарушениями функций внутренних органов (например, печеночная недостаточность, почечная недостаточность и др.); наличие противопоказаний к применению или отмеченной ранее непереносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), сартанов, дигидропиридиновых антагонистов кальция; неспособность больного понять суть программы и следовать рекомендациям.

Исследуемый препарат престанс – фиксированная комбинация периндоприл аргинина и амлодипина. Стандартные дозы исследуемого препарата: 5/5, 5/10, 10/5 и 10/10 мг.

Критерии оценки эффективности терапии. Изменение в ходе терапии систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД:

- числа пациентов, достигших целевых уровней АД (<140/90 мм рт.ст.);
- числа пациентов, ответивших на лечение (снижение ДАД не менее чем на 5 мм рт.ст. или САД не менее чем на 10 мм рт.ст.);
- приверженности лечению (по суммарной оценке с помощью опросника Мориски-Грина);
- самооценки состояния по визуальной аналоговой шкале.

Схема исследования. В ходе программы было предусмотрено 5 визитов пациента к врачу: визит включения, контрольные визиты через 2 нед., 1, 2 и 3 мес. от начала наблюдения.

Оценивали исходно демографические, антропометрические, анамнестические данные, фиксировали результаты клинического и биохимического анализов крови, данные электро- и эхокардиографии.

Приверженность терапии оценивали по анкете Мориски-Грина. Самочувствие оценивали по 10-балльной визуальной аналоговой шкале.

На всех визитах измеряли АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС), оценивали объективный статус пациентов, наличие нежелательных явлений, контролировали заполнение дневников самоконтроля АД.

На заключительном визите повторно анализировали приверженность терапии и оценку самочувствия пациентов, изменения в анализах крови.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета программ. Описательный статистический анализ включал для количественных показателей, распределенных по нормальному закону, среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, медиану; для количественных показателей, не распределенных по нормальному закону, – среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения, а также медиану (1-й и 3-й квартили); для качественных показателей или количественных показателей, принимающих только небольшое число возможных значений, – абсолютную и относительную частоту каждого из возможных значений.

При сравнении параметров до начала терапии и после терапии в одной и той же популяции или группе пациентов использованы следующие статистические критерии: для количественных параметров, распределенных по нормальному закону, – критерий Стьюдента для парных выборок; для количественных параметров, не распределенных по нормальному закону, – критерий Вилкоксона.

При сравнении параметров в двух исследуемых группах использованы следующие статистические критерии: для количественных параметров, распределенных по нормальному закону, – критерий Стьюдента для двух независимых выборок; для количественных параметров, распределенных не по нормальному закону, – критерий Манна-Уитни; для качественных параметров – χ^2 -критерий. Все используемые статистические критерии двусторонние. Для всех используемых в статистическом анализе статистических критериев уровень значимости равен 0,05.

Результаты

Программа проводилась в 60 городах 51 региона Российской Федерации. В ней приняли участие 243 врача. Включен в наблюдение 1351 пациент – 527 (39%) мужчин и 824 (61%) женщины. Досрочно выбыли 53 (3,92%) пациента, из-за развития нежелательных явлений – 16 (1,1%) из общего числа включенных в Программу. Закончили программу 1298 (96,08%) человек. В данный анализ были включены только пациенты, окончившие исследование per protocol, количество которых составило 1061 (414 мужчин и 647 женщин).

В среднем возраст больных составил $59,4 \pm 11,1$ года, из них 316 (29,8%) пациентов были старше 65 лет. Работающими были 51% пациентов, пенсионерами – 397 (37,4%), инвалидность имели 90 (8,5%). Из факторов риска отмечено курение у 175 (16,5%) обследованных, курили в прошлом 12,8%, ожирение (индекс массы тела – ИМТ >30 кг/м²) констатировано у 34,3% пациентов (в среднем ИМТ $28,6 \pm 4,4$ кг/м²). Окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин отмечена у 45,2% пациентов.

Неблагоприятная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям отмечена у 301 (28,4%) пациента. АГ у одного из родителей была у 517 (48,7%) пациентов, у обоих родителей – у 238 (22,4%).

В анамнезе стенокардия имела у 264 (24,9%) человек, инфаркт миокарда – у 84 (7,9%), инсульт – у 63 (5,9%), хроническая сердечная недостаточность – у 447 (42,1%). Сахарный диабет 2-го типа имели 104 (9,8%) пациента и нарушение толерантности к глюкозе – 58 (5,5%).

На начало наблюдения в среднем по группе включенных пациентов САД составило $160,0 \pm 11,1$ мм рт.ст., ДАД – $92,7 \pm 8,8$ мм рт.ст., ЧСС – $72,9 \pm 9$ уд./мин. При этом повышение АД 1-й степени было у 143 (13,5%), 2-й – у 902 (84,97%). По данным эхокардиографии, гипертрофия миокарда выявлена у 596 (56,2%) человек, диастолическая дисфункция – у 403 (38%). Протеинурия или микроальбуминурия отмечена у 294 (27,7%) пациентов, однако в 23,3% случаев данные неизвестны, а 4,8% случаев сведения отсутствовали.

Средняя продолжительность АГ составила $8,9 \pm 6,7$ года. Более чем у 40% пациентов к началу наблюдения

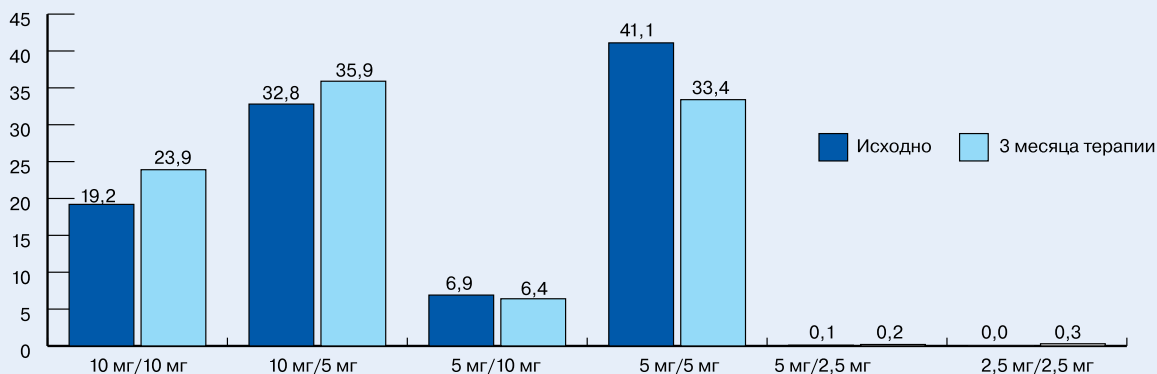


Рисунок 1. Частота использования различных доз фиксированной комбинации периндоприла А и амлодипина в начале наблюдения и через 3 месяца



длительность заболевания составила 10 лет и более. К началу наблюдения 48% пациентов получали постоянную терапию менее 5 лет. Медиана времени (1-й квартиль; 3-й квартиль) между установлением диагноза и началом антигипертензивной терапии составила 4 (2; 8) года.

В анамнезе у 431 (40,6%) больного были гипертонические кризы, 149 (14%) из числа включенных госпитализировались по этому поводу, при этом $\frac{2}{3}$ пациентов были госпитализированы в ближайшие 6 мес. до начала наблюдения.

Из 216 человек, у которых отмечено наличие листов нетрудоспособности за последние 3 мес., указали в 20% случаев – число дней нетрудоспособности 7 и менее, в 50% случаев – от 7 до 15 дней и 30% – более 15 дней. При этом 833 пациента за последние 3 мес. дополнительно посещали врача; из них 627 (75%) имели 2 визита и более.

Перед включением 555 (52,3%) пациентов наблюдались у врача, который включил их в Программу, 418 (39,4%) были впервые у врача, включившего их в исследование.

Исходно до включения в наблюдение все больные получали комбинированную антигипертензивную терапию. При этом в составе комбинаций более $\frac{2}{3}$ пациентов получали различные ингибиторы АПФ, каждый 4-й – сартаны, более 50% получали диуретики, более 40% – β -адреноблокаторы и каждый третий – антагонисты кальция. Также отмечалось следующее распределение свободных комбинаций АГ препаратов: ингибитор АПФ + диуретик принимали 383 пациента (36,1%), ингибитор АПФ + антагонист кальция – 131 пациент (12,3%), сартан + диуретик – 146 пациентов (13,8%), сартан + антагонист кальция – 53 пациента (5%). Несмотря на это уровни АД у включенных в наблюдение больных оставались повышенными до АГ 1-й степени у 13,5% и у 85% – до 2-й степени.

Результаты лечения с использованием фиксированной комбинации периндоприла А и амлодипина. После отмены предшествующей терапии свободными комбинациями ингибиторов АПФ, сартанов и антагонистов кальция пациентам была назначена комбинированная лекарственная форма, содержащая фиксированную комбинацию периндоприла А и амлодипина (препарат престанс). Частота назначения различных доз препарата в начале лечения и к последнему визиту представлена на рис. 1. Видно, что примерно каждый 4-й пациент получал максимальные дозы периндоприла А + амлодипина (10 мг/10 мг) и каждому 3-му требовалась доза либо 10 мг/5 мг, либо 5 мг/5 мг.

В результате примененной тактики лечения удалось добиться выраженного снижения АД практически у всех включенных пациентов (рис. 2).

Уже со 2-й недели лечения целевое АД (САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст.) было достигнуто более чем у $\frac{1}{3}$ больных, через 1 мес. – более чем у $\frac{2}{3}$ больных. К 3-му месяцу лечения 90,8% больных достигли целевого уровня АД (рис. 3). Положительный

эффект от лечения отмечен через 2 нед. у 93,1% больных и через 1 мес – у 99,4%.

Анализ достижения целевого АД в подгруппах показал более высокую частоту достижения АД у женщин (92,4%), чем у мужчин (88,34%; $p=0,013$), у лиц моложе 65 лет (92,1%), чем у лиц более старшего возраста (87,5%; $p=0,0073$), у лиц без ишемической болезни сердца – ИБС (91,9%), чем при ее наличии (87,9; $p=0,025$), у лиц без СД (91,6%), чем с СД (83,7%; $p=0,0032$). При этом во всех подгруппах частота достижения целевого уровня АД была высокой. Следует отметить, что у пациентов с изолированной систолической АГ частота достижения целевых уровней АД в течение первых 2 мес. наблюдения была более высокой, чем у пациентов с систолодиастолической АГ, но к 3-му месяцу различия стали статистически незначимыми (92,6% против 90,3%; $p=0,21$).

Нами был проведен анализ выраженности снижения АД в зависимости от времени приема препарата. Утром принимали препарат 851 пациент и 194 – вечером (перед сном). У 16 больных время приема препарата не было отмечено. К окончанию наблюдения у пациентов, принимавших препарат вечером, наблюдалось более выраженное снижение АД, чем у пациентов, принимавших препарат утром. Хотя число людей, достигших целевых уровней АД, в этих группах существенно не различалось и составило для группы принимавших препарат утром 90,2% и для принимавших препарат вечером – 93,3% ($p=0,15$). Важно, что в группах не было отмечено различий по числу выбывших людей – 3,8 и 4,4% соответственно.

Результаты антигипертензивной эффективности, по данным домашнего самоконтроля АД. Пациенты вели дневники, в которых фиксировали АД утром и вечером при двукратном измерении. Достижение целевого АД (<135/85 мм рт.ст.) по дневникам пациентов было более низким, чем по данным офисного измерения, тем не менее достаточно выраженным – 63,5% (рис. 4). Важно, что уровни САД и ДАД снижались значительно и различия между утренними и вечерними уровнями АД существенно уменьшались (рис. 5, 6).

Приверженность пациентов лечению по мере наблюдения статистически значимо увеличилась и в соответствии с анкетой Мориски-Грина почти $\frac{2}{3}$ пациентов стали высокоприверженными терапии. Оценка самочувствия пациентов также улучшалась от $43,4 \pm 18,3$ до $71,8 \pm 11,7$ балла по визуальной аналоговой шкале.

По окончании программы помимо комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином 616 (47,5%) пациентам из 1298 закончивших программу (общая группа) были рекомендованы и другие антигипертензивные препараты: 414 (31,9%) – β -адреноблокаторы, в 196 (15,1%) – диуретики, 12 (0,92%) – моксонидин. К окончанию исследования больным дополнительно были назначены в 0,62% числе случаев другие (не амлодипин) антагонисты каль-

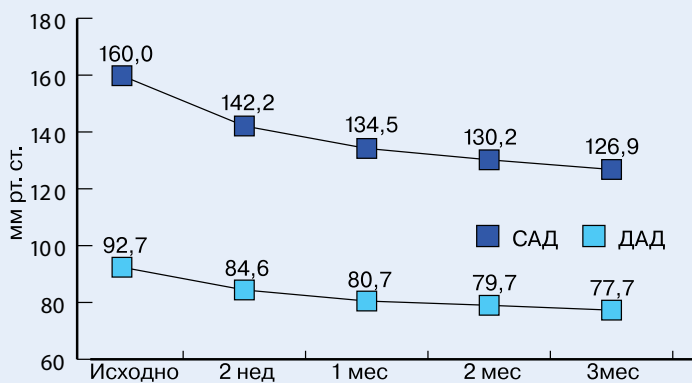
ция и в 0,23% случаев другие (не периндоприл ингибиторы АПФ).

Досрочное прекращение лечения и нежелательные явления. Как указывалось, досрочно выбыли из наблюдения 53 человека. Причина не указана у 13 (0,96%) пациентов, отказались от наблюдения 11 (0,81%), сменили место жительства 8 (0,59%), утрачен контакт с 4 (0,3%), не явились на последний визит 4 (0,3%), отказались из-за неэффективности 2 (0,15%), отказались от покупки препарата 2 (0,15%), отказались из-за высокой цены препарата 2 (0,15%), из-за несоблюдения режима приема препарата – 1 (0,07%), в связи с улучшением самочувствия – 1 (0,07%) и в связи с эффективностью терапии – 1 (0,07%) человек.

Нежелательные явления отмечены у 16 (1,18%) пациентов. Из-за нежелательных явлений досрочно выбыли 4 (0,3%) человека. Из них 1 (0,07%) был госпитализирован в неврологическое отделение больницы по поводу дисциркуляторной энцефалопатии и церебросклероза. У 3 пациентов наблюдение в рамках программы прекращено вследствие возникновения крапивницы, отека голеней и гипотонии. Нежелательные явления, которые не повлекли за собой прекращения лечения, отмечены еще у 12 пациентов. Из них у 9 нежелательные явления обусловили необходимость снижения доз исследуемого препарата (в связи с развитием гипотонии у 5, гипотонии в сочетании с головокружением у 1, гипотонии и плохой переносимости у 1, головной боли у 1, тахикардии у 1, отеков голеней у 1). Еще два случая расценены как нежелательные явления, но доза препарата не менялась (1 – головокружение, плохое самочувствие; 1 – слабость, увеличение ЧСС).

Обсуждение

Программа ПОТЕНЦИАЛ в условиях реальной клинической практики позволила продемонстрировать высокую эффективность перехода на терапию с применением фиксированной комбинации периндоприла аргинина и амлодипина у больных АГ с предшествующей неэффективной терапией на основе свободных комбинаций. Достижение целевого АД к 3-му месяцу отмечено у 90,8% пациентов. Снижение САД составило в среднем 33 мм рт.ст. (21%), ДАД 15 мм рт.ст. (17%). Важно, что у пациентов, относящихся к категории, у которой сложно достигать целевых уровней АД (пожилой возраст, наличие ИБС, СД, изолированная систолическая АГ), подобная тактика позволила достичь целевых уровней АД в 83–87% случаев. Полагают, что именно этот срок (от 1 до 6 мес.) достижения целевого АД следует рассматривать как оптимальный для снижения риска развития



* $p < 0,00001$ по сравнению с исходным

Здесь и на рис. 3–6: АД – артериальное давление.

Рисунок 2. Динамика АД при изменении исходной тактики лечения на использование фиксированной комбинации периндоприла А и амлодипина

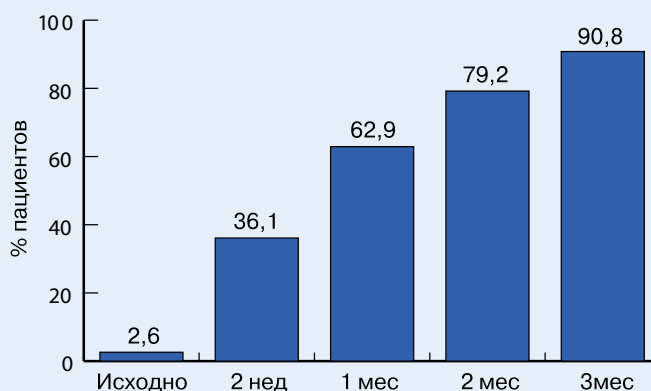


Рисунок 3. Частота достижения целевого АД <140/90 мм рт.ст. при изменении исходной тактики лечения на использование фиксированной комбинации периндоприла А и амлодипина

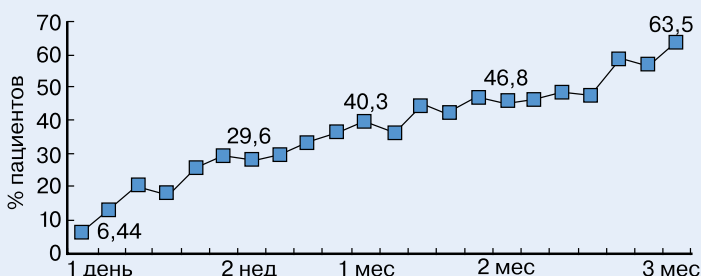


Рисунок 4. Частота достижения АД <135/85 мм рт.ст., по данным самостоятельного домашнего измерения АД

сердечно-сосудистых осложнений [5]. Данная тактика лечения обеспечивала также значительное (практически двукратное) улучшение самочувствия больных, оцененного по визуальной аналоговой шкале.

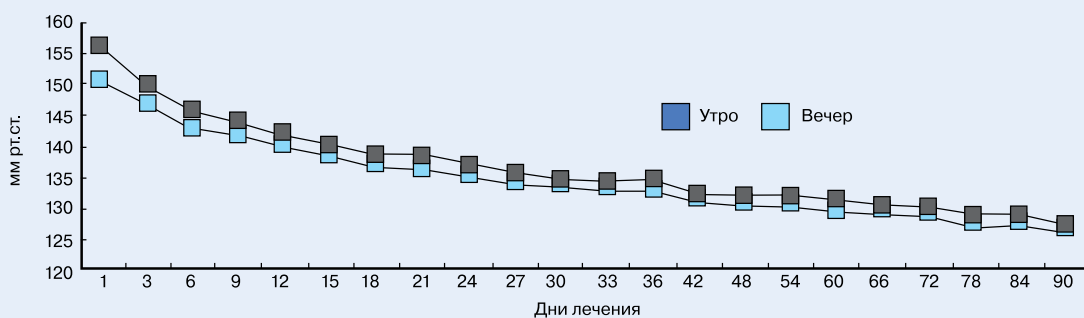


Рисунок 5. Динамика систолического АД, по данным дневников пациентов

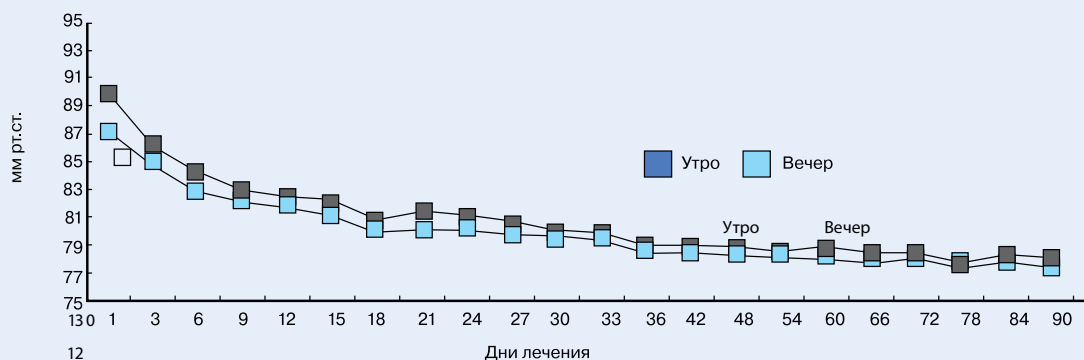


Рисунок 6. Динамика диастолического АД, по данным дневников пациентов

Опубликованные в последние годы исследования указывают, что подобная тактика лечения (с применением фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов) обеспечивает не только более выраженное снижение АД и более быстрое достижение его целевых уровней, но и снижение частоты развития неблагоприятных явлений [6–11].

Полагают, что позитивные эффекты применения фиксированных комбинаций обусловлены упрощением режима приема препаратов и увеличением приверженности больных лечению [6, 12]. Действительно, по данным этой Программы, приверженность больных лечению, оцененная по шкале Мориски-Грина, достоверно увеличивалась (в среднем с $2,95 \pm 1,22$ до $3,59 \pm 0,94$ балла).

Важно, что эффективность лечения с применением фиксированной комбинации периндоприла А и амлодипина подтверждена и путем анализа индивидуальных данных об уровне АД по данным дневников пациентов. Считают, что домашний контроль АД может быть важным как для уменьшения терапевтической инертности врачей, так и выраженности снижения АД [13]. Важно, что данные, полученные при домашнем измерении АД, коррелируют со значениями, полученными при суточном мониторинговании АД, и лучше отражают поражение органов-мишеней, чем офисные показатели АД [13, 14].

Понимая возможные неточности в самостоятельном измерении АД пациентами, следует, тем не менее, отметить довольно большое число (63,5%) пациентов,

у которых САД и ДАД достигли уровня менее 135 и 85 мм рт.ст. Следует отметить, что эта частота достижения целевых уровней АД, по данным домашнего измерения АД, выше, чем сообщается при использовании других комбинаций.

Важно, что достигнуто уменьшение различий между утренними и вечерними уровнями АД – это свидетельствует о снижении его вариабельности в течение дня к 3-му месяцу наблюдения. Следует отметить, что уменьшение различий между утренними и вечерними уровнями АД в последние годы используют в качестве самостоятельного индикатора эффективности антигипертензивной терапии [15–17].

На российской популяции больных АГ получены доказательства безопасности применения данной тактики лечения – число неблагоприятных реакций было небольшим – 1,16%. При этом частота развития гипотонии составила 0,67%. Можно полагать, что более тщательный подбор начальных дозировок помог избежать возникновения и этих случаев.

Одним из важных моментов, имеющих не только клиническое, но и социально-экономическое значение, является значительное снижение частоты возникновения гипертонических кризов, потребности в госпитализациях, дополнительных посещениях врача.

Таким образом, тактика использования фиксированных комбинаций должна быть распространена более широко в клинической практике для улучшения результатов лечения АГ.

Результаты Программы ПОТЕНЦИАЛ близки к ранее опубликованным данным Программы КОНСТАНТА [18], в которую были включены различные категории пациентов с АГ и неэффективным использованием моно- и комбинированной терапии.

Есть еще несколько моментов, которые следует обсудить в рамках данной публикации. Первое – в данном исследовании показано значительное расхождение между началом терапии и началом заболевания – 4 (2–8) года. Аналогичные данные были получены нами в исследовании АФИНА, в котором среднее время задержки между установлением диагноза и началом лечения составило около 2 лет [19]. Это свидетельствует о необходимости повышения и информированности населения о важности своевременного начала терапии. Кроме того, врачи должны проявлять большую настойчивость в вовлечении пациентов в лечение, так как отсутствие симптоматики не стимулирует больных к регулярной терапии, и приверженность у пациентов с АГ терапии, особенно вначале, низкая. Временная задержка начала терапии приводит к поражению органов-мишеней и возникновению осложнений, что в дальнейшем затрудняет проведение эффективной терапии. Доказательством служит то, что многие пациенты к началу Программы имели и поражение органов-мишеней, и сочетанные с АГ заболевания. Так, гипертрофия левого желудочка выявлена более чем у 50% больных, диастолическая дисфункция – почти у 40%, стенокардия – у 24,9%, 7,9% перенесли инфаркт миокарда, 5,9% – инсульты. В данной Программе наблюдались пациенты, возраст которых в среднем был менее 60 лет, и 50% больных были работающими.

Второе – по-видимому, врачи могут безопасно назначать комбинацию периндоприла А с амлодипином как в утренние часы, так и в вечернее время. При вечернем приеме препарата получено более выраженное снижение АД без увеличения числа нежелательных явлений или выбывания больных из наблюдения. Ряд исследований свидетельствует в пользу вечернего приема некоторых антигипертензивных препаратов вследствие не только более выраженного снижения АД, но и уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно у пациентов, нуждающихся в многокомпонентной терапии [20, 21].

Таким образом, в программе ПОТЕНЦИАЛ продемонстрирована целесообразность более широкого использования фиксированной комбинации периндоприла А и амлодипина препарата престанс у пациентов с недостаточным контролем АД на терапии свободными комбинациями гипотензивных препаратов. Вечерний прием препарата при необходимости может быть использован для более выраженного снижения АД.

Участники Программы ПОТЕНЦИАЛ:

Ангарск: Т.А. Роднина, Л.А. Кожевникова; **Архангельск:** В.Л. Усков, Ю.А. Станулевич, М.А. Юшманова, Н.В. Анисимова, Н.Г. Дубровина; **Барнаул:** Д.С. Бубликов, Н.М. Авдоница, О.Г. Вьюн, И.Л. Борисова; **Бел-**

город: С.А. Сухаревская, М.С. Пивоварова, Л.А. Камашникова, А.В. Дьячкова, И.В. Устинова, Т.А. Усачева; **Брянск:** С.А. Кандрашина, Н.П. Лемешко, Е.А. Губина, И.В. Давыдова, С.М. Самсонова; **Великий Новгород:** Н.А. Кулик, В.Я. Сергеева, В.Е. Горицына; **Владивосток:** И.А. Харченко, Е.П. Александрович; **Волгоград:** Е.Ю. Рубежанская, О.Б. Белякова, Д.Г. Плаксицкий, О.В. Фетисова, А.П. Бондарева; **Волжский:** Н.В. Кузнецова; **Вологда:** Н.В. Забодалова, И.Ю. Рюхина, Г.В. Коновалова; **Воронеж:** С.В. Гусев, Л.А. Сухорукова, А.А. Скрыпникова, Л.И. Нечаева, Н.Б. Путилина, И.А. Морозова; **Губкин:** Я.В. Силютин; **Екатеринбург:** Е.И. Мангушева, И.Н. Нохрина, Э.Э. Керн; **Иваново:** Н.А. Садыкова, Н.В. Камбарова, Е.С. Кузнецова; **Ижевск:** А.С. Исхакова, Е.Э. Велигорская, Е.Н. Келарева; **Казань:** Д.И. Шамсутдинова, Э.Е. Назипова, Г.Ф. Мусина, С.Д. Меньшова, А.Ф. Низамова, М.З. Хасаншин, Ф.К. Галялетдинов, Е.С. Милюткина, Л.А. Сабирова, Л.И. Горнаева, О.Л. Чернова, Н.А. Данилова; **Калининград:** О.В. Лаврова, О.А. Николаев, Ю.В. Покаместова; **Калуга:** В.В. Подстреха, Н.Н. Рагулина, В.А. Ноговицин; **Кемерово:** Н.В. Корнилова, Д.Г. Лунегов, Н.Г. Кудрявцева, О.А. Еремина; **Киров:** Л.В. Грехова, А.В. Манылова, О.А. Братухина; **Кочубеевское:** К.В. Коптева; **Краснодар:** Т.Е. Раменская, И.А. Маркушина, М.А. Кипарисов, Ю.С. Хапсирокова, И.В. Маликова, В.Г. Ананенко; **Красноярск:** И.Ю. Шумейко, И.В. Ширяев, Т.М. Бирковская, О.В. Мариловцева, В.Е. Щербакова, М.Д. Алентьева; **Курск:** Е.А. Филаткина, Е.А. Горшкова, Т.Ю. Мясникова; **Липецк:** С.В. Букреева, Ю.Н. Чуркина, А.А. Пенкин; **Люберцы:** Ю.В. Евсеева, В.А. Дрошнева; **Михайловск:** Е.А. Наумова, С.А. Шиянова; **Москва:** Е.П. Калайджан, Ж.А. Канаева, А.В. Лазарев, А.В. Романенко, Р.А. Кошрокова, Ш.Г. Бидагаев, Н.М. Заречнева, С.С. Тлостанова, А.С. Башиева, Ю.В. Щербакова, Е.А. Шереметьева, Н.В. Киселева, Е.В. Дубаева, С.Ф. Воронина, Л.А. Мячина, В.И. Попова, Е.А. Григорьева, О.Б. Сухова, А.А. Бейтуганов, Р.Я. Тихолиз, И.В. Курганская, Е.Н. Зорина, Е.В. Балякина, Е.А. Гришина, И.Г. Сергейчук, М.М. Адамян, Е.В. Сафонова, Ю.В. Богдашкина, А.А. Климов, М.В. Гудкова, Е.В. Дорофеева, Ю.В. Малюкова, А.А. Ионова, И.А. Залем, Н.С. Лопата, Н.А. Босякова, С.В. Ермолаева, Л.П. Пинюгина, Н.Л. Вязова, А.А. Карлов, Н.В. Серебряков, П.В. Галанинский, О.О. Джха, Т.В. Юрчак, Е.П. Хохлова, К.А. Саркисова, Е.В. Калинина, Т.А. Федорова, Л.Д. Иванчикова, А.В. Петрова, Я.В. Семко; **Московская обл.:** С.В. Рогозина, Л.В. Соловьева, А.А. Федюшин; **Мурманск:** А.Т. Кожакин, Л.В. Калинина, Д.А. Добров; **Набережные Челны:** О.П. Волошина, А.М. Денщик, А.Ж. Акрамов, Г.А. Хисамиева, О.В. Нугманова, А.Р. Зиганшина, Л.С. Романова, Н.Г. Григорьева, В.В. Светчикова, В.Р. Каримов; **Нижний Новгород:** М.Б. Харитоновна, Н.Г. Кораблева, С.Ю. Казакова, Т.В. Нагичева, М.С. Воеводина, Ю.С. Костюнина; **Новокуйбышевск:** В.П. Горбунова, Г.В. Плаксина, Н.Н. Якимова; **Новосибирск:** И.В. По-



шинова, Г.А. Бояршинова, О.В. Ховякова; **Омск:** Л.Г. Бань, Н.А. Адамова, Е.А. Турушева, Ю.С. Васильева, С.Х. Кучинова, Д.В. Наумов, Л.А. Кулаева, И.В. Суворцева; **Оренбург:** Л.П. Валькевич, С.Н. Варникова; **Пенза:** С.В. Васильева, Н.Г. Рузманова, Н.Ю. Белякова; **Пермь:** Е.В. Кылосова, Е.А. Калинин, А.И. Овсянников, В.А. Антонова, Ю.Р. Хрулева, Т.Н. Тетерина, О.Н. Зданкович, Е.А. Степанова; **Петрозаводск:** О.И. Веденева, В.А. Корнева, Е.Э. Орехова. **Ростов-на-Дону:** С.А. Ляшенко, В.О. Вовк, П.В. Амбаров, А.А. Тарасов, И.А. Капустина, О.Г. Мазыкина, Т.Н. Сетежева, О.А. Осадчук, И.В. Столярова; **Рязань:** Л.П. Сергеева, Л.В. Жарикова, В.И. Кукалева; **Самара:** Е.Н. Пыркова, О.В. Галихметова, Г.А. Борзенкова; **Санкт-Петербург:** З.С. Цаболова, О.Ю. Краснов, П.В. Указов, Д.В. Смородинов, Е.Г. Смирнова, Н.А. Петроченко, Д.А. Скорюкова, Т.М. Виноградова, Д.М. Корабельникова, Ю.А. Яковлева, А.А. Жирнов, О.Е. Егорова, Т.В. Паскаленко, А.Н. Кашина, М.Б. Фёдорова, А.А. Асанова, Н.Н. Косова, Т.С. Бурляева,

Н.И. Баша; **Саратов:** О.А. Павловская, Н.А. Колесниченко, Н.А. Усова; **Симферополь:** С.И. Чистякова, О.С. Плехо, З.С. Дервишева, Е.Н. Гадамская, Л.М. Сариева, Л.Я. Ардаширова; **Смоленск:** Ю.А. Тарасова, Н.Н. Теплухина, В.В. Замула; **Старый Оскол:** Е.П. Викулова; **Сыктывкар:** Н.В. Узун, М.В. Глухих, Н.Е. Габова; **Тамбов:** Г.В. Савушкина, Е.С. Федосеева, С.П. Казинская; **Тверь:** Ю.С. Чистякова, Е.И. Червякова, Е.В. Караева; **Тихвин:** М.Н. Кошкин; **Тольятти:** М.П. Маклакова, Е.А. Севостьянова, Г.Р. Валиуллова; **Томск:** М.А. Сидякина, А.Р. Романовская, Е.В. Филимонов, Е.Ф. Сухушина; **Тула:** К.И. Юнусова, Л.О. Бочарникова, Т.В. Зарубина, О.А. Морозова; **Тюмень:** М.К. Котова, Е.Д. Кромм, А.Г. Мышьякова; **Ульяновск:** Г.Р. Валиуллова, Е.А. Севастьянова, М.П. Маклакова; **Уфа:** Г.Ф. Каримова, Л.П. Антипова, Л.А. Кулембитова, Г.М. Валитова, З.М. Алиева; **Челябинск:** И.И. Иванькова, Ю.А. Вольхина; **Череповец:** А.Г. Быстров, О.Н. Панина, Л.Ю. Боголюбов; **Ярославль:** О.С. Новосёлова, М.В. Пальшина, М.Е. Кукушкина. ■

Список литературы

1. Lewington S., Clarke R., Quizilbash N., Peto R., Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* – 2002; 360 (9349): 1903–1913.
2. Neal B., MacMahon S., Chapman N.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet.* – 2000; 356 (9246): 1955–1964.
3. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B., Bravata D.M., Dai S., Ford E.S., Fox C.S., Franco S., Fullerton H.J., Gillespie C., Hailpern S.M., Heit J.A., Howard V.J., Huffman M.D., Kissela B.M., Kittner S.J., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Magid D., Marcus G.M., Marelli A., Matchar D.B., McGuire D.K., Mohler E.R., Moy C.S., Mussolino M.E., Nichol G., Paynter N.P., Schreiner P.J., Sorlie P.D., Stein J., Turan T.N., Virani S.S., Wong N.D., Woo D., Turner M.B.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* – 2013; 127 (1): 143–152.
4. Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E., Konstantinov V.V., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Lelchuk I.N., Shalnova S.A., Deev A.D. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003–2010 federal monitoring. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* – 2011; 1: 9–13. Russian (Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Лельчук И.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная профилактика и терапия. – 2011; 1: 9–13).
5. Weir M.R., Zappe D., Orloski L.A., Sowers J.R. How early should blood pressure control be achieved for optimal cardiovascular outcomes? *J. Hum Hypertens.* – 2011; 25 (4): 211–217.
6. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* – 2010; 55 (2): 399–407.
7. Corrao G., Nicotra F., Parodi A., Zambon A., Heiman F., Merlino L., Fortino I., Cesana G., Mancia G. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension.* – 2011; 58 (4): 566–572.
8. Kaiser E., Klebs S., Lied T., Sieder C., Kostev K., Mathes J., Fuchs S. Database analysis to evaluate the risk of cardiovascular events in hypertensive patients being treated with either the single pill combination of valsartan and amlodipine or the respective free combination. *J. Hypertens.* – 2011; 29, e-Supplement A, e282, PP.15.434 PP.15.434 A.
9. Egan B.M., Bandyopadhyay D., Shaftman S.R., Wagner C.S., Zhao Y., Yu-Isenberg K.S. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension.* – 2012; 59 (6): 1124–1131.
10. Gradman A.H., Parise H., Lefebvre P., Falvey H., Lafeuille M.H., Duh M.S. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension.* – 2013; 61 (2): 309–318.
11. Hu D., Liu L., Li W. Efficacy and safety of valsartan/amlodipine single-pill combination in 11 422 chinese patients with hypertension: an observational study. *Adv Ther.* – 2014; 31 (7): 762–775.
12. Sherrill B., Halpern M., Khan S., Zhang J., Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J. Clin Hypertens (Greenwich).* – 2011; 13 (12): 898–909.

13. Bliziotis I.A., Destounis A., Stergiou G.S. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* – 2012; 30 (7): 1289–1299.
14. Mutlu S., Sari O., Arslan E., Aydogan U., Doganer Y.C., Koc B. Comparison of ambulatory blood pressure measurement with home, office and pharmacy measurements: is arterial blood pressure measured at pharmacy reliable? *J. Eval Clin Pract.* – 2015. Doi: 10.1111/jep.12424.
15. Kario K., Uehara Y., Shirayama M., Takahashi M., Shiosakai K., Hiramatsu K., Komiya M., Shimada K. Study of sustained blood pressure-lowering effect of azelnidipine guided by self-measured morning and evening home blood pressure: subgroup analysis of the At-HOME study. *Drugs RD.* – 2013; 13 (1): 75–85.
16. Aparicio L.S., Barochiner J., Cuffaro P.E., Alfie J., Rada M.A., Morales M.S., Galarza C.R., Marin M.J., Waisman G.D. Determinants of the Morning-Evening Home Blood Pressure Difference in Treated Hypertensives: The HIBA-Home Study. *Int J. Hypertens.* – 2014; 2014: 569259.
17. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R., Bilo G., de Leeuw P., Imai Y., Kario K., Lurbe E., Manolis A., Mengden T., O'Brien E., Ohkubo T., Padfield P., Palatini P., Pickering T.G., Redon J., Revera M., Ruilope L.M., Shennan A., Staessen J.A., Tisler A., Waeber B., Zanchetti A., Mancia G.; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J. Hum Hypertens.* – 2010; 24 (12): 779–785. Doi: 10.1038/jhh.2010.54.
18. Kobalava J.D., Kotovskaya J.V., Lukyanova E.A. Combination therapy of hypertension with the fixed combination of perindopril arginine/amlopidine in clinical practice: the organization and the main results of the program constants. *Cardiology.* – 2013; 53 (6): 25–34. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. *Кардиология.* – 2013; 53 (6): 25–34).
19. Glezer M.G., Saygitov R.T. Arterial hypertension in women in outpatient practice. Results of an epidemiological study of AFINA. *Problems of women's health.* – 2009; 4 (1): 5–17. Russian (Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Артериальная гипертензия у женщин в условиях поликлинической практики. Результаты эпидемиологического исследования АФИНА. *Проблемы женского здоровья.* – 2009; 4 (1): 5–17).
20. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A., Fernandez J.R. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* – 2010; 27 (8): 1629–1651.
21. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A., Fernandez J.R. Cardiovascular risk of essential hypertension: influence of class, number, and treatment-time regimen of hypertension medications. *Chronobiol Int.* – 2013; 30 (1–2): 315–327.



Состав*: Престанс® – таблетки белого цвета, активные вещества – периндоприла аргинин/амлодипина бесилат: 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг.

Показания к применению*: артериальная гипертензия, стабильная ишемическая болезнь сердца.

Способ применения и дозы*: принимают внутрь по 1 таблетке в день, желателно утром перед едой.

Побочные действия*: Часто: сонливость, головокружение, вертиго, головная боль, парестезии, дисгевзия, покраснение лица (приливы), гипотензия, тахикардия, боли в области сердца, нарушения зрения, шум в ушах, сухой кашель, прекращающийся при отмене препарата, одышка, тошнота, рвота, боль в животе, нарушения пищеварения, диспепсия, диарея или запор, кожный зуд, сыпь, мышечные судороги, отек лодыжек, периферические отеки, чувство усталости, астения. Нечасто: бессонница, гипестезия, нарушения сна, перепады настроения, тремор, временная потеря сознания (синкопа), депрессия, недомогание, заложенность носа, ринит, бронхоспазм, дизурия, ночная полиурия, нарушение функции почек, артралгии, миалгии, боли в спине и грудной клетке, аллергические реакции, пурпура, крапивница, ангионевротический отек, импотенция, гинекомастия, алопеция, депигментация кожи, повышенное потоотделение, сухость во рту, изменения в перистальтике кишечника, потеря и снижение веса. Редко: повышение уровня билирубина и печеночных ферментов в сыворотке крови, спутанность сознания. Очень редко: периферическая нейропатия, васкулит, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), инфаркт миокарда и инсульт (возможно связанные с выраженной гипотензией) у пациентов группы риска, стенокардия, эозинофильная пневмония, гипертрофический гингивит, гастрит, гепатит, холестатическая желтуха, панкреатит, повышение показателей печеночных ферментов (главным образом связанное с холестаозом), острая почечная недостаточность, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, агранулоцитоз или панцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G-6FDH), снижение гемоглобина и гематокрита, гиперкалиемия, гипотензия, периферическая нейропатия, отек Квинке, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), эксфолиативный дерматит, светочувствительность.

Противопоказания*: гиперчувствительность к активным веществам, другим ингибиторам АКФ, производным дигидропиридина и другим компонентам препарата, наследственный или идиопатический ангионевротический отек, ангионевротический отек на фоне предыдущей терапии ингибиторами АКФ в анамнезе, второй или третий триместр беременности, одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (КК < 60 мл/мин.), тяжелая гипертензия, шок, в т.ч. кардиогенный, обструкция выходного тракта левого желудочка (например, значительный стеноз аорты), гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда, одновременное использование с сакубитрилом/валсартаном, экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки.

Особые указания*: *Гиперчувствительность/ангионевротический отек.* Ангионевротический отек лица, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани, конечностей у пациентов, принимавших ингибиторы АКФ, включая периндоприл. Из-за повышенного риска развития ангионевротического отека, сакубитрил/валсартан не должен назначаться в течение 36 часов после приема последней дозы терапии периндоприлом. Терапия периндоприлом не должна начинаться в течение 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана. Одновременное использование ингибиторов АКФ с другими ингибиторами НЭП (например, рацекадотрил) может также повышать риск развития ангионевротического отека. Совместное применение ингибиторов mTOR может повышать риск ангионевротического отека. *Нейтропения/Агранулоцитоз/Тромбоцитопения.* При приеме периндоприла следует соблюдать крайнюю осторожность пациентам с сосудистыми заболеваниями и проходящими терапию иммунодепрессантами, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, или тем, у кого присутствуют все эти осложняющие факторы, в особенности, при уже имеющихся нарушениях функции почек. У некоторых из таких пациентов развились серьезные инфекции. В отдельных случаях интенсивная терапия антибиотиками оказывалась безуспешной. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется проводить периодический мониторинг подсчета лейкоцитов и проинструктировать пациентов о необходимости сообщать о любых признаках инфекции (напр., боль в горле, жар). *Гипотензия.* Ингибиторы АКФ могут вызвать падение АД, чаще у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (принимающих диуретики, находящихся на диете с ограниченным содержанием соли, пациентов на диализе, страдающих рвотой или диареей) или у пациентов с тяжелой ренин-зависимой гипертензией. У пациентов с высоким риском развития симптоматической гипотензии, с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями следует тщательно контролировать уровень АД, калия в сыворотке и функциональную активность почек. *Гиперкалиемия.* Факторы риска развития гиперкалиемии: почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (>70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные события, в частности гиповолемия, острая сердечная деком-

пенсация, метаболический ацидоз, сопутствующий прием калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), калиевые добавки или калийсодержащие заменители соли, а также другие препараты, повышающие уровень калия (например: гепарин, ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол). Сопутствующее применение периндоприла с указанными препаратами должно проводиться с осторожностью и при регулярном мониторинге уровня калия в сыворотке крови. **Другие предупреждения или меры предосторожности, связанные с применением Престанса*:** Анафилактические реакции во время проведения процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением сульфата декстрана: редко, пациенты испытывали жизнеугрожающие анафилактические реакции. Следует избегать назначения ингибиторов АКФ таким пациентам. Прием Престанса® приостанавливают за сутки до начала афереза ЛПНП. Десенсибилизирующей терапией (н-р, при проведении иммунотерапии аллергенами из яда насекомых). С целью снижения риска развития анафилактических реакций терапии Престансом® прекращают как минимум за сутки до начала курса десенсибилизирующей терапии. Вазоренальная гипертензия: повышенный риск гипотензии и почечной недостаточности у пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной функционирующей почки. Диуретики могут быть дополнительным фактором. Снижение почечной функции может проявляться (незначительные изменения уровня креатинина в сыворотке) даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена сопровождается повышением частоты нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности). Двойная блокада РААС поэтому не рекомендуется. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны использоваться совместно у пациентов с диабетической нефропатией. Первичный альдостеронизм: использование не рекомендуется у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом (не реагирующим на препараты, действующие через ингибицию ренин-ангиотензиновой системы). Беременность – ингибиторы АПФ не должны применяться во время беременности. Как только беременность установлена, немедленно прекратить прием ингибиторов АПФ и, если необходимо, начать альтернативную терапию. Как и другие ингибиторы АКФ, периндоприл следует с особой осторожностью назначать пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выходного тракта левого желудочка (стенозом аорты или гипертрофической кардиомиопатией). Нарушение функции почек: следует регулярно контролировать уровень калия и креатинина, рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов при клиренсе креатинина < 60 мл/мин. У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, принимающих ингибиторы АКФ, отмечены случаи переходящего повышения уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке. При реноваскулярной гипертензии также существует риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. Почечная недостаточность: амлодипин не является диализуемым. Нарушение функции печени: в редких случаях прием ингибиторов АКФ сопровождался развитием холестатической желтухи с прогрессирующим в фульминантный некроз печени, иногда заканчивающийся летальным исходом. Прекратить лечение, если отмечается желтуха или повышение печеночных ферментов. У пациентов с нарушением функции печени назначение амлодипина нужно начинать с низких доз и соблюдать осторожность у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Пациенты негроидной расы: ингибиторы АПФ могут быть менее эффективны и вызывать более высокую частоту ангионевротического отека, чем у пациентов негроидной расы. Кашель: сухой, непродуктивный. Хирургические вмешательства/анестезия: прекратить лечение за день до хирургических вмешательств. Пациенты с сахарным диабетом: отслеживать уровень гликемии в течение первого месяца. Гипертонические кризы: безопасность и эффективность амлодипина не установлена. Пожилые пациенты: повышать дозу с осторожностью. Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует применять при врожденной галактоземии, глюкозо-галактозном мальабсорбционном синдроме, а также при дефиците лактазы Лаппа. Литий/калийсберегающие диуретики/калиевые добавки/дантролен: не рекомендуется. **Особенности влияния на способность к управлению автотранспортом и потенциально опасными механизмами*.** Следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и работе с потенциально опасными механизмами.

Передозировка*. Имеются сообщения о выраженной и, возможно, продолжительной системной гипотензии вплоть до/и включая шок с летальным исходом. **Форма выпуска и упаковка*.** По 30 таблеток в полипропиленовые тубы, с дозирующим отверстием для постепенной выдачи таблеток.

Условия хранения*. Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения* 2 года.

Условия отпуска из аптек*. По рецепту.

ТОО «Сервье Казахстан»
050020, г. Алматы, пр-т Достык 310г, Бизнес центр, 3 этаж.
Тел.: +7 (727) 386-76-62/63/64/70/71. Факс: +7 (727) 386-76-67.
Электронная почта: kazadinfo@kz.netgrs.com. www.servier.kz.

1. Bahl VR et al. J Hypertens. 2010; 28: e 98. 2. Williams B, Lacy PS, Thom SM. et al. Circulation. 2006; 113: 1243-1225. 3. ASCOT Investigators. J Hypertens. 2009;27:876-885. 4. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E< et al. Lancet. 2010;375:895-905

Что нужно знать об артериальной гипертензии в пожилом возрасте?



Ю.В. Котовская^{1,2} – д.м.н., профессор, зав. кафедрой, руководитель лаборатории
¹ ФГКМР Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, г. Москва
² ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» «Российский геронтологический научно-клинический центр», г. Москва

Повышенное артериальное давление (АД), или артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, – занимает лидирующее место среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, приводящих к смерти, у людей пожилого возраста во всем мире. Что кроется за этой фразой? Давайте попробуем вместе разобраться.

Yu. V. Kotovskaya^{1,2}

¹ People's Friendship University of Russia, Moscow

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

What you need to know about arterial hypertension in old age?

Что такое «нормальное АД»? У взрослых нормальный уровень систолического («верхнего») давления менее 140 мм рт.ст., диастолического («нижнего») давления – менее 90 мм рт.ст. О гипертензии говорит стабильное повышение систолического («верхнего») давления от 140 мм рт.ст. и выше и/или диастолического («нижнего») давления от 90 мм рт.ст. и выше. Как и нормальный уровень давления, критерии гипертензии не зависят от возраста.

Причины гипертензии

Важнейшим фактором, который способствует повышению давления, является избыточное потребление поваренной соли. Малоактивный образ жизни также предрасполагает к развитию гипертензии и избыточной массы тела/ожирения. Необходимо отметить, что люди с избыточной массой тела и ожирением значительно чаще страдают повышенным давлением. Повышению давления способствуют курение и чрезмерное употребление алкоголя. Способностью повышать давление обладают некоторые лекарства, в том числе те, которые часто принимаются без рецепта врача (например, средства от головной боли, капли от

насморка и т.д.). К повышению давления могут привести и некоторые препараты, основанные на травах. Поэтому сообщайте врачу о всех принимаемых вами препаратах и пищевых добавках.

Еще гипертензия является проявлением так называемого сосудистого старения. Хорошо известно, что с возрастом наши артерии становятся более жесткими. Это приводит к росту систолического АД и появлению гипертензии с возрастом. Поэтому распространенность гипертензии у пожилых особенно высока, и в основном наблюдается так называемая изолированная систолическая гипертензия – ситуация, когда повышено систолическое давление, а диастолическое остается нормальным или даже снижается. Если человек курит с молодых лет, не занимается физкультурой, неправильно питается, артерии стареют быстрее, и гипертензия может развиваться раньше. На современном медицинском языке это называется «раннее сосудистое старение». Выявить его можно путем оценки сосудистого возраста. Например, в Российском геронтологическом научно-клиническом центре работает Лаборатория сердечно-сосудистого старения. Мы

располагаем современными методами исследования, которые позволяют оценить возраст артерий в течение 10–15 мин. Например, можем измерить скорость пульсовой волны в аорте – главной артерии нашего организма. Исследование абсолютно безопасно и безболезненно, является неинвазивным (т.е. не требует пункции артерий). Ультразвуковое исследование сонных артерий и сердца (эхокардиография) поможет выявить изменения, для выявления которых раньше требовались сложные инвазивные процедуры.

Опасна ли гипертензия?

Да, опасна. Повышенное давление может привести к инфаркту миокарда, нарушению мозгового кровообращения (инсульту), почечной недостаточности, сердечной недостаточности, появлению нарушений сердечного ритма. Гипертензия – это вовсе не обязательно «головная боль» или «постоянная усталость». Зачастую эти недомогания указывают на уже порожденные ею болезни. 80% людей не ощущают повышения давления. Нередко гипертензию называют «молчаливым убийцей», незаметно, годами, поражающим жизненно важные органы человека –



мозг, сердце, почки. Такое название красноречиво говорит, что повышение давления опасно, даже если оно не сопровождается ухудшением самочувствия. Однако сегодня мы располагаем всеми возможностями, чтобы вовремя выявить повышенное давление и начать своевременное лечение. Этому способствует внимательное отношение к своему здоровью – регулярное прохождение диспансеризации, измерение давления дома. Успех в лечении гипертонии прежде всего зависит от ее раннего выявления и раннего начала регулярной гипотензивной терапии.

Как выявляют гипертонию? Как измерять давление дома?

Диагноз гипертонии устанавливается на основании повторного измерения давления врачом на нескольких визитах в поликлинику до назначения лекарств, снижающих давление.

Более раннему выявлению гипертонии помогает измерение давления дома с помощью современных автоматических электронных приборов с соблюдением определенных правил. В аптеках имеется огромный ассортимент приборов для измерения давления в домашних условиях. Практически каждый покупатель может подобрать прибор, доступный для себя по цене. Немаловажным фактором является удобство аппарата при самостоятельном использовании его дома. Наиболее точными, распространенными и удобными являются электронные приборы для измерения давления на плече, которые приводятся в действие одной кнопкой. Они автоматически нагнетают воздух в манжету и стравливают его. Не следует использовать приборы, когда вы нагнетаете воздух в манжету сами – это может приводить к повышению давления на 10–15 мм рт.ст. Точность приборов для измерения давления на запястье значительно уступает приборам для его измерения на плече, и они не рекомендуются большинством специалистов. Важно правильно подобрать манжету. Измерьте окружность плеча в средней трети – если она превышает

32 см, необходима большая манжета, если менее 26 см – малая. При выборе прибора уточните возможность приобретения манжеты нужного размера. Использование слишком узкой манжеты завышает результаты измерения, слишком большой – занижает. Манжету необходимо накладывать на обнаженное плечо. Как правило, на манжете имеется метка, которая должна находиться над локтевой ямкой. Край манжеты должен быть на 2 см выше локтевой ямки. Манжета не должна быть наложена слишком туго или наоборот – свободно. Под наложенной манжетой должен проходить кончик указательного пальца.

При измерении давления дома необходимо соблюдать ряд простых правил. Предпочтительно выполнять измерения в положении сидя. Отдых перед измерением должен быть не менее 5 мин. в том положении, в котором производится измерение. Необходимо воздержаться от курения, приема пищи, кофе за 30 мин. перед измерением. Измерения всегда выполняются на одной и той же руке. Предпочтительно производить измерение давления сидя. Однако, если человек, которому предполагается измерение давления, не может сесть, возможно выполнение измерения лежа. Надо помнить, что если предполагается сравнение результатов, то надо сравнивать уровни давления, полученные в одном положении. Поэтому в дневнике при записи результатов надо сделать отметку, в каком положении выполняется измерение. Если давление измеряется сидя, то спина должна опираться о спинку стула, ноги не скрещены, опираются о пол. Предплечье руки, на которой выполняется измерение, полностью опирается о поверхность стола. Середина манжеты находится на уровне сердца. Если давление измеряется в положении лежа, то проследите, чтобы плечо руки, на которое накладывается манжета, находилось горизонтально, на уровне сердца. Рекомендуется выполнять 3 измерения с интервалом 1 мин. При этом 1-е измерение не учитывается, а для 2 и 3-го оценивается среднее значение. Такие серии

измерений выполняются утром (до приема препаратов, снижающих давление) и вечером, перед отходом ко сну. В идеале утренние и вечерние измерения должны выполняться в одно и то же время. Если различия между измерениями очень значительны (>15 мм рт.ст.), выполните еще 2 измерения через 2–3 мин. и оцените их среднее значение.

Примите во внимание, что если у вас или человека, которому вы дома измеряете давление, имеется фибрилляция предсердий, то лучше сразу выполнить не 3, а 5 измерений и посчитать среднее последних 4 значений.

Как часто надо измерять давление дома? Это зависит от конкретной ситуации. Если визит к врачу (и визит врача к вам или вашему пожилому родственнику) запланирован, то целесообразно выполнять измерения в течение недели перед визитом. Целесообразно вести дневник для регистрации результатов измерений, принимаемых препаратов и самочувствия. Вы можете самостоятельно увеличить количество измерений при необходимости (например, при плохом самочувствии, после физической или эмоциональной нагрузки и т.д.). Обсуждайте дневник давления с врачом.

Кроме того, выявив повышенное давление на визите, врач может назначить суточное мониторирование давления с использованием специального прибора, который программируется для автоматического измерения давления. Пациент уходит с ним домой, а на следующий день возвращается к врачу, который считывает результаты измерений с помощью специальной компьютерной программы.

В результате врач сопоставляет свои измерения на визите и измерения, которые делает пациент дома или которые выполняются с использованием суточного мониторирования. Это помогает более точно определить, есть ли гипертония или нет.

Как лечить гипертонию?

Сегодня трудно поверить, что совсем недавно считалось, что повышенное давление при отсутствии

каких-либо проявлений лечения не требует. Опыт многочисленных научных исследований с участием миллионов пациентов доказал, что лечить надо всех пациентов с повышенным давлением, так как нормализация давления может отсрочить или предотвратить серьезные заболевания. Современное лечение гипертонии должно быть постоянным и комплексным, т.е. включать в себя как немедикаментозные меры, так и лекарства. Но не следует принимать гипотензивные лекарства самостоятельно – это может оказаться опасным для вашего здоровья. Строго следуйте рекомендациям врача.

Общепризнано, что в любом возрасте антигипертензивные препараты следует назначить пациентам с уровнем систолического давления более 160 мм рт.ст. Если уровень систолического давления ниже, то врач на основании проведенного обследования определяет риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Оценив ваш риск, обсудив результаты обследования с вами, врач порекомендует оптимальный для вас режим лечения.

У пациентов очень пожилого возраста с синдромом старческой астении решение о начале антигипертензивной терапии принимает врач после консультации гериатра и всесторонней оценки состояния здоровья.

Назначая лечение, врач проинформирует вас об уровне давления, к которому вы вместе с ним будете стремиться, – целевом давлении. Целевое давление – это уровень, до которого надо снизить давление для максимального уменьшения риска осложнений, связанных с гипертонией. Важно не просто его достичь, но и поддерживать приемом лекарств и соблюдением правил немедикаментозного лечения. Для пожилых людей без старческой астении он составляет 140–150 мм рт.ст. для систолического давления и менее 90 мм рт.ст. для диастолического. Современные лекарства от гипертонии хорошо переносятся. Но после назначения лечения сообщайте врачу о любых изменениях в состоянии здоровья после лекарств, сни-

жающих давление. Следует очень внимательно относиться к снижению систолического давления ниже 130 мм рт.ст., и, если такой уровень выявляется при домашнем измерении, необходимо сообщить об этом врачу.

Родственникам, заботящимся о таком пожилom человеке, очень важно обращать внимание на его когнитивные функции, наличие головокружений, устойчивости при ходьбе. Помните, что лекарства от гипертонии могут повысить риск падений у пожилых людей – позаботьтесь об организации безопасного быта для пожилого человека.

Гипертония является состоянием, при котором вы во многом можете себе помочь сами. Хорошо известны факторы, повышающие АД, на которые мы часто не обращаем внимания в повседневной жизни. Это прежде всего избыточное потребление соли, курение, употребление алкоголя, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни. Именно с устранения этих факторов следует начать лечение. Но далеко не у всех людей удастся нормализовать давление без применения лекарств. На основании обследования врач назначает лекарства, снижающие давление. И вновь очень важна ваша готовность к сотрудничеству и следованию рекомендациям врача, поскольку ни одно самое новое и сильное лекарство не поможет, если вы не будете его принимать так, как предписано врачом. Успех лечения гипертонии – сотрудничество и взаимопонимание пациента и врача. Если назначены лекарства, не отказывайтесь от немедикаментозных мер лечения даже после назначения лекарств. Принимайте лекарства ежедневно и, желательно, в одно и то же время. Не меняйте дозы назначенных препаратов и не прерывайте лечение самостоятельно. Обо всех новых необычных явлениях, возникших после начала приема лекарств, сообщайте врачу.

Нередко пациенты спрашивают: как долго надо принимать лекарства? Можно ли прекратить прием лекарств, если давление нормализовалось? Лекарства от ги-

пертонии надо принимать постоянно. Современные лекарства не просто снижают повышенное давление, а препятствуют его повышению. Следовательно, если прекратить прием лекарств, когда давление нормализовалось, значит лишить себя их защиты. По этой же причине и поскольку в большинстве случаев повышение давления не сопровождается неприятными ощущениями, не следует принимать лекарства «по самочувствию».

Сегодня установлено, что по крайней мере пять классов гипотензивных препаратов снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность: тиазидные диуретики (мочегонные), антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы.

Современными тиазидными диуретиками, которые применяются для лечения большинства случаев гипертонии, являются гидрохлоротиазид, индапамид (в обычной форме или в форме с замедленным высвобождением вещества – Индапамид ретард), хлорталидон. Важно отметить, что эти лекарства не только эффективно и безопасно снижают давление у пожилого человека, но и уменьшают риск развития или прогрессирования остеопороза (снижение плотности кости). Основной механизм действия диуретиков связан с уменьшением объема жидкости, циркулирующей в сердечно-сосудистой системе. Современные диуретики применяются в очень низких дозах, которые не вызывают значительного мочегонного эффекта и связанного с этим – дискомфорта. Эффект препаратов в отношении АД развивается через 4–6 нед. после начала лечения. Усилению эффекта способствует ограничение употребления соли. При приеме тиазидных диуретиков может снизиться уровень калия крови. Поэтому врач должен оценить его до назначения этих препаратов и приблизительно через месяц после начала приема. Сообщите врачу, если в течение месяца



после начала приема препаратов у вас появились боли или судороги в мышцах. Важно отметить, что, если вы принимаете диуретик вместе с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, блокатором рецепторов ангиотензина II или β -адреноблокатором (например, в составе фиксированной комбинации), риск снижения калия крайне низок.

Основной механизм действия антагонистов кальция связан с расширением сосудов и облегчением работы сердца. Эффект развивается через несколько дней после начала лечения. Иногда при применении данного класса препаратов может появиться отечность лодыжек, для борьбы с которой рекомендуется ношение эластичных чулок или гольфов. Примеры антагонистов кальция – амлодипин, нифедипин (с замедленным высвобождением вещества), лерканидипин, фелодипин.

Механизм действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента связан с предупреждением образования ангиотензина II – вещества, обладающего мощным сосудосуживающим действием. Эти препараты нельзя применять во время беременности. Самый частый нежелательный эффект – сухой кашель, иногда может наблюдаться развитие отека лица, языка. В этих случаях следует прекратить прием препаратов и немедленно обратиться к врачу. Гипотензивный эффект препаратов развивается через 4–6 нед. после начала лечения. Никогда не следует принимать эти препараты совместно с сартанами – это опасно для почек.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (или сартаны) тоже устраняют неблагоприятные эффекты ангиотензина II. В отличие от ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента они не вызывают кашля. Гипотензивный эффект развивается через 4–6 нед. после начала лечения. В целом этот класс препаратов характеризуется хорошей переносимостью. Никогда не следует принимать данные препараты совместно с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – это опасно для почек.

β -Адреноблокаторы урежают пульс, тем самым обеспечивая работу сердца в более «энергосберегающем» режиме. Если вам назначены эти препараты, контролируйте свой пульс: он должен быть около 60 уд./мин. Эти препараты нельзя применять пациентам с бронхиальной астмой.

Как правило, за повышение давления отвечают несколько механизмов, поэтому большинству пациентов требуются 2 препарата и более для достижения стабильного контроля давления. Для того чтобы уменьшить количество принимаемых таблеток и обеспечить наиболее эффективное и безопасное сочетание препаратов, созданы комбинированные препараты, объединяющие в одной таблетке несколько средств, так называемые фиксированные комбинированные препараты. ■

Полезные советы по приему лекарств не только от гипертонии и не только в пожилом возрасте

Итак, гипертония – состояние, которое можно своевременно выявить и контролировать приемом лекарств и мерами здорового образа жизни. Но в пожилом возрасте гипертония – далеко не единственная проблема, которая требует регулярного приема лекарственных препаратов. Мы хотим дать несколько советов по приему лекарств, которые пригодятся вам на все случаи жизни:

1. Принимайте лекарства только по назначению врача, а не по совету соседей или средств массовой информации (даже если это передача о здоровье). Только лечащий врач обладает полной информацией о вашем здоровье, которая поможет подобрать эффективное и безопасное лечение.

2. Не рассчитывайте на «пилюлю от всех болезней». Некоторые проблемы со здоровьем проходят без лечения или решаются с помощью других методов лечения без лекарств. Обсудите со своим лечащим врачом, как вам лучше бороться с проблемами со здоровьем, и рассмотрите все варианты лечения, в том числе с соблюдением определенных правил вместо приема лекарств.

3. Информировать врача обо всех препаратах, которые вы принимаете, включая безрецептурные препараты, пищевые добавки и растительные лекарственные средства.

4. Информировать врача обо всех случаях аллергии или нежелательных реакций на лекарственные препараты, которые отмечались у вас в прошлом. Сообщайте врачу обо всех проблемах, которые возникли после начала приема нового для вас лекарства.

5. Если вы находились на стационарном лечении, предшествующее лечение могло быть изменено. Надо знать, какие препараты следует принимать после выписки. Эту информацию вы получите у своего лечащего врача.

6. Не прекращайте прием назначенных вам лекарств без предварительного обсуждения с лечащим врачом. Перед началом приема безрецептурного лекарства, добавки или растительного препарата проконсультируйтесь со своим лечащим врачом или фармацевтом, чтобы быть уверенным в их безопасности для вас.

7. Каждый человек должен знать о каждом принимаемом лекарственном препарате (уточните эту информацию у врача, при необходимости – запишите):

- Название препарата.
- По какому поводу вы его принимаете.
- Как следует принимать препарат (доза, время, кратность и длительность приема, влияние приема пищи).
- Каковы наиболее частые и наиболее серьезные побочные эффекты препарата.
- Что следует делать, если возникнут проблемы, связанные с приемом препарата.
- Что следует делать, если пропущен очередной прием.

DOI: 10.18087/cardio.2017.8.10020

Клинические особенности артериальной гипертензии в пожилом и старческом возрасте и обоснование применения комбинации амлодипин/индапамид ретард



Ж.Д. Кобалава – д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Е.К. Шаварова – к.м.н., доцент кафедры ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва

Доля пожилых лиц в популяции неуклонно растет, при этом % лиц старше 65 лет страдают артериальной гипертензией (АГ). С возрастом наблюдается существенный рост частоты развития изолированной систолической АГ. Взаимосвязь между повышением пульсового давления, артериальной жесткостью и процессами старения неоднократно подтверждена в популяционных эпидемиологических исследованиях. Накоплены определенные доказательства того, что лечение АГ у пожилых сопровождается снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Целевые уровни артериального давления (АД) у пожилых лиц с АГ моложе 80 лет, а также старше 80 лет при удовлетворительном физическом и когнитивном статусе с систолического АД ≥ 160 мм рт.ст. рекомендуется снижать до 140–150 мм рт.ст. С целью эффективного снижения сердечно-сосудистых осложнений в лечении АГ у пожилых к препаратам первой линии относят низкие дозы тиазидных/тиазидоподобных диуретиков и длительно действующие антагонисты кальциевых каналов (преимущественно дигидропиридиновые), их назначение в виде фиксированной комбинации является оптимальным решением при неэффективности монотерапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилые пациенты, антагонисты кальциевых каналов, тиазидоподобные диуретики.

Zh.D. Kobalava – MD, PhD, Professor, E.K. Shavarova
RUDN University, Moscow, Russia

Clinical features of arterial hypertension in the elderly and senile age and the rationale for using the combination of amlodipine/indapamide-retard

The proportion of elderly in the population is growing. The two-thirds of those over the age of 65 has arterial hypertension (AH). There is a significant increase in the incidence of isolated systolic hypertension with age. The relationship between increased pulse pressure, arterial stiffness and aging processes has been repeatedly confirmed in population epidemiological studies. Some evidence has been found that the treatment of AH in the elderly is accompanied by a reduction in the risk of cardiovascular diseases. Target levels of blood pressure (BP) in elderly people with AH younger than 80 years, as well as over 80 years with a satisfactory physical and cognitive status with systolic BP ≥ 160 mm Hg is recommended to be reduce to 140–150 mm Hg. Low doses of thiazide diuretics and long-acting calcium channels blockers (mainly dihydropyridine) are attributed to first-line drugs in order to effectively reduce cardiovascular complications in the treatment of AH in the elderly. Their prescription as a fixed-dose combination appears to be an optimal solution when monotherapy is fails.

Keywords: arterial hypertension, elderly, calcium channels antagonists, thiazide-like diuretics.

В связи с неуклонным ростом продолжительности жизни населения увеличивается доля лиц пожилого и старческого возраста. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди лиц старше 60 лет более чем в 2 раза превышает данный показатель в общей популяции [1], $\frac{2}{3}$ лиц старше 65 лет страдают АГ [2]. По данным ГНИЦПМ МЗ РФ, после 45 лет у мужчин и 55 лет у женщин наблюдается существенный рост частоты развития изолированной систолической АГ (ИСАГ) [3, 4]. Показатели распространенности ИСАГ колеблются у мужчин от 5,1% в возрасте 25–34 лет до 23,6% в возрасте 65–74 лет. Аналогичные данные для женщин составляют 2,7 и 20,4% соответственно. Мета-анализ, объединивший 1 млн. участников из 61 исследования, продемонстрировал, что смертность как от инсульта, так и от осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) удваивается в возрасте 60–69 лет при повышении систолического артериального давления (САД)



на каждые 20 мм рт.ст., диастолического артериального давления (ДАД) – на 10 мм рт.ст., начиная с уровня 115/75 мм рт.ст. [5].

Фенотипические характеристики АГ в пожилом возрасте

По сравнению с лицами молодого возраста у пожилых АГ характеризуется более высокой распространенностью повышения АД, большей частотой назначения антигипертензивной терапии (АГТ) при меньшей частоте достижения целевых уровней АД [6]. В пожилом возрасте преобладающим фенотипом становится ИСАГ, определяемая как повышение САД ≥ 140 мм рт.ст. при ДАД менее 90 мм рт.ст. [7, 8]. Рост САД при сохранении уровня ДАД обуславливает увеличение пульсового давления (ПД), которое рассчитывается как разность между САД и ДАД и в норме составляет 30–50 мм рт.ст. Взаимосвязь между повышением ПД, жесткостью артерий и процессами старения неоднократно подтверждена в популяционных эпидемиологических исследованиях [9]. Во Фрамингемском исследовании и в исследовании NHANES продемонстрировано, что САД повышается, в то время как ДАД снижается в возрасте старше 60 лет как у лиц с нормальным АД, так и у нелеченых пациентов с АГ [10, 11]. У лиц с оптимальным исходным уровнем АД (110/70 мм рт.ст. в возрасте 32 лет) не отмечено изменений ПД в возрасте от 30 до 49 лет, при этом ПД значительно увеличивалось после 60 лет, что отражает физиологический процесс сосудистого старения [12]. В недавно опубликованном исследовании Health Survey for England подобная тенденция отмечается уже с 55-летнего возраста (рис. 1) [13].

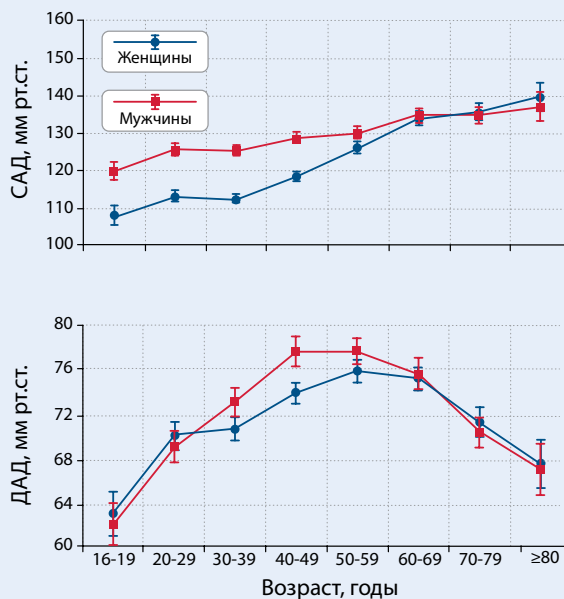
Объяснения этого феномена кроются в понимании процессов гемодинамики: при увеличении периферического сосудистого сопротивления повышаются и САД, и ДАД, а при повышении ригидности аорты и ее ветвей САД увеличивается, ДАД снижается и растет ПД. В развитии ИСАГ определяющую роль играют возрастные изменения сердечно-со-

судистой системы, процессы старения, сопровождающиеся потерей эластичности стенок артерий и отложением в них коллагена, гликозаминогликанов, кальция. Количество эластических волокон в мышечном слое стенок аорты и крупных артерий уменьшается. Повышение жесткости артерий приводит к увеличению скорости распространения ударной пульсовой волны и более раннему ее отражению. Скорость возврата отраженной волны также увеличивается. В результате волна отражения появляется в систолу, а не в диастолу, происходит наложение волны отражения на новую ударную волну. Последствиями раннего появления волны отражения становится повышение центрального САД с увеличением нагрузки на левый желудочек и снижением ДАД с потенциальным уменьшением коронарного кровотока (рис. 2). Измерение ПД может рассматриваться в качестве суррогатного способа оценки жесткости центральных артерий эластического типа [9]. Повышение ПД более 60 мм рт.ст. у пожилых лиц включено европейскими экспертами по АГ в перечень поражений органов-мишеней [14].

Повышение ригидности артерий на фоне сосудистого старения с воз-

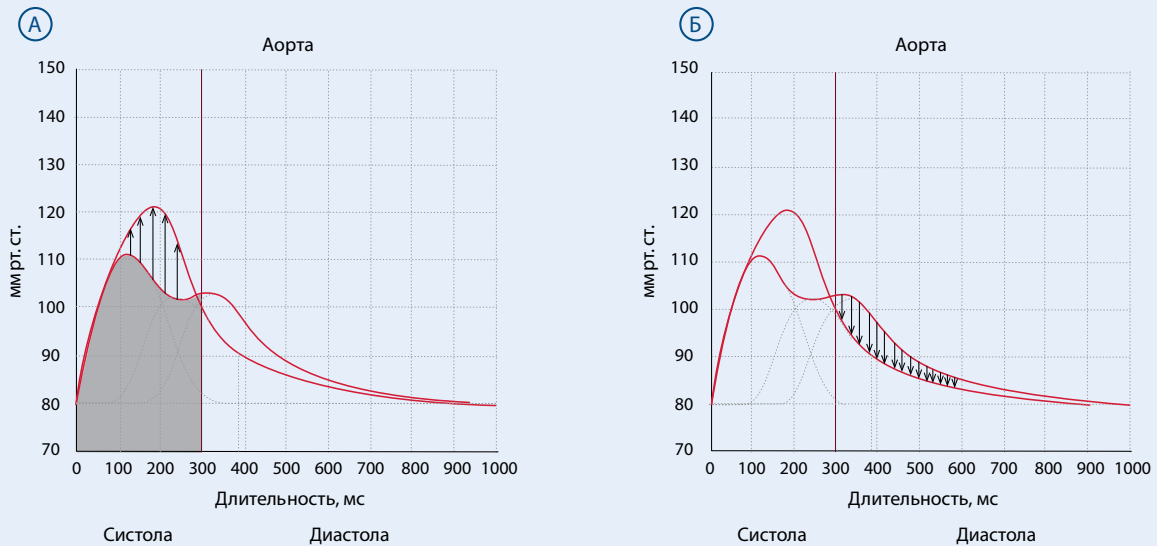
растом во многом определяет резистентность АГ к проводимой терапии. Помимо увеличения жесткости сосудистой стенки, в повышение ПД у пожилых лиц определен вклад могут вносить коморбидные состояния, сопровождающиеся повышением сердечного выброса, такие как анемия, тиреотоксикоз, аортальная недостаточность, артериовенозные фистулы, костная болезнь Педжета [15]. К факторам, влияющим на эффективность антигипертензивных препаратов (АГП) в пожилом возрасте, относятся следующие:

- наличие коморбидных состояний;
- изменение секреторной и моторной функций желудка (повышение рН, снижение скорости опорожнения и активной абсорбции);
- снижение активности печеночных ферментов микросомального окисления, приводящее к изменению метаболизма препаратов;
- снижение уровня альбумина в сыворотке крови;
- снижение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации, почечного клиренса;
- уменьшение мышечной массы,



САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Рисунок 1. Среднее САД и ДАД в зависимости от возраста участников в исследовании Health Survey for England [13]



А – повышение нагрузки на левый желудочек; Б – снижение перфузионного давления в коронарных артериях.

Рисунок 2. Последствия раннего появления отраженной волны в аорте

повышение количества жировой ткани;

- увеличение объема внутрисосудистой и уменьшение объема внесосудистой жидкости;
- снижение активности β_1 -адренорецепторов.

Возраст развития ИСАГ и систолодиастолической АГ отчетливо различается. Возможно, мы имеем дело с различными с патофизиологической точки зрения расстройствами, которые могут развиваться как одновременно, так и независимо друг от друга. Следует отметить, что скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке сосудистой системы прогрессивно увеличивается с каждым десятилетием жизни после 50–60 лет, и это повышение предшествует увеличению ПД и развитию ИСАГ [16, 17]. Причем в 60% случаев ИСАГ развивается у лиц с исходно нормальным АД и лишь в 40% – у лиц с предшествующей систолодиастолической АГ [11]. Какой же вариант АГ является наиболее неблагоприятным? ДАД определяет коронарный риск в возрасте моложе 50 лет, прогностические значения повышения САД и ДАД в возрастном диапазоне 50–59 лет сопоставимы, в возрасте старше 55 лет именно САД и ПД являются основными предикторами ИБС [18]. ИСАГ ассоциирована с 2–4-кратным повышением риска развития инфаркта миокарда (ИМ), развития гипертрофии левого желудочка, дисфунк-

ции почек, инсульта, смерти от ССО [19–21]. Следует отметить, что у пациентов с систолодиастолической АГ риск развития ССО также более тесно коррелирует с уровнем САД, а не ДАД [22].

По результатам эпидемиологических исследований, а также при анализе исходного уровня АД пациентов, включаемых в клинические исследования, выявлена отчетливая закономерность: снижение ДАД сопровождается повышением риска развития осложнений ИБС [23]. При этом подобные тенденции не подтверждаются в проспективных проектах с назначением АГТ. Так, в исследовании SHEP у лиц с АГ (средний возраст 72 года) среднее исходное АД составило 170/77 мм рт.ст., после лечения в группе активного вмешательства – 143/68 мм рт.ст. и в группе плацебо – 155/72 мм рт.ст. [24]. Несмотря на низкий уровень достигнутого ДАД, в группе терапии частота исходов была достоверно ниже, включая коронарные осложнения. Сходные уровни АД были достигнуты в группе лечения в исследовании HYVET у очень пожилых пациентов (143/78 мм рт.ст.), при этом также доказана польза лечебно-го воздействия [25].

Хотя при лечении пожилых лиц с ИСАГ нижний допустимый порог снижения ДАД четко не определен, в том же исследовании SHEP при снижении ДАД ≤ 60 мм рт.ст. достоверно повышалась частота развития

ССО в группе активного лечения [26]. В наблюдательном Роттердамском исследовании риск развития инсульта увеличивался при снижении ДАД ниже 65 мм рт.ст. [27]. В исследовании INVEST у лиц с АГ и ИБС, рандомизированных в группу атенолола или верапамила, риск развития ИМ повышался при уровне ДАД 61–70 мм рт.ст. и увеличивался в 2,5 раза при снижении ДАД ≤ 60 мм рт.ст. [28]. В мета-анализе, включившем 2 исследования ИСАГ, выявлен J-тип кривой смертности как для САД, так и для ДАД [29]. Однако J-тип кривой смертности наблюдался у леченых пациентов и в группе плацебо и не был специфичен для сердечно-сосудистой смертности. Это позволило авторам предположить, что низкий уровень АД отражал не побочные эффекты АГТ, а степень тяжести состояния пациента по совокупности коморбидных заболеваний.

Таким образом, хотя побочные реакции, связанные только с избыточным снижением АД на фоне АГТ, редки при лечении ИСАГ, снижение ДАД ниже уровня, позволяющего поддерживать оптимальную перфузию жизненно важных органов, может привести к развитию ССО. У лиц с ИСАГ допустимым снижением уровня ДАД можно считать 60–65 мм рт.ст. при наличии ИБС, в том случае если при более высоких уровнях ДАД симптомы гипоперфузии отсутствуют.



Патофизиологические характеристики АГ в пожилом и старческом возрасте

Анализ активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) не входит в повседневный алгоритм обследования пациента с АГ; между тем, научные изыскания в этой сфере, начатые в 1973 г. J.H. Laragh, позволили определить 3 возможных гуморальных профиля АГ: лишь у 60% отмечается нормальный уровень ренина, в 15% случаев АГ сопровождается повышением уровня ренина, а у 25% отмечается его снижение [30, 31]. Высокорениновая АГ чаще встречается у лиц моложе 55 лет, низкорениновый вариант характерен для пациентов старше 55 лет и представителей негроидной расы. С возрастом РААС становится менее чувствительной к различным воздействиям: к старости количество нефронов уменьшается в 2 раза, видимо, наряду с уменьшением клеток юкстагломерулярной системы, вырабатывающей ренин в афферентных артериолах [32]. При АГ количество юкстагломерулярных клеток снижается в еще большей степени. Содержание в плазме ренина, ангиотензина II, альдостерона также уменьшается с возрастом, хотя связь отклонения этих параметров с изменением АД не установлена. Секреция ренина у пожилых снижается в ответ на усиленное выделение натрия, в том числе при введении мочегонных средств и катехоламинов, что объясняется связанным с возрастом истончением коркового вещества почек, уменьшением их массы и снижением чувствительности к циркулирующим катехоламинам. Количество и плотность β -адренорецепторов не изменяются, однако их чувствительность с возрастом снижается. Уменьшение количества нефронов приводит к нарушению фильтрации и задержке натрия с последующим повышением АД и развитием гломерулярной гипертонии, что ведет к прогрессирующему гломерулосклерозу. Низкий уровень ренина у пожилых лиц с АГ может отражать тенденцию к задержке натрия с последующей ги-

перволемией и подавлением секреции ренина юкстагломерулярным аппаратом.

С возрастом увеличивается солечувствительность – феномен различного влияния солевой нагрузки на АД. Общепринятых критериев этого состояния не существует. Возможным является использование следующего критерия: если увеличение среднего клинического АД при переходе с низкосолевой на высокосолевую диету составляет более 10%, пациент расценивается как солечувствительный. Система РААС регулирует АД в зависимости от потребления натрия. В физиологических условиях потребление натрия практически равно его экскреции, при резком его увеличении возрастает экскреция натрия с мочой. При патологии нарушается связь между количеством внеклеточной жидкости и экскрецией натрия почками. В этих условиях значительное употребление поваренной соли способно вызвать объемзависимую АГ с увеличенным сердечным выбросом. Возросший объем циркулирующей крови усиливает реактивность гладких мышц сосудов на действие вазоконстрикторных гормонов. Возможно, солечувствительность служит предиктором развития АГ у лиц старшего возраста.

Данные патофизиологические особенности АГ приближают нас к пониманию различий в ответе на АГТ, наблюдаемых в разных возрастных, расовых группах. Преобладание натрий-объем-зависимой низкорениновой формы АГ у пожилых лиц объясняет отчетливую эффективность тиазидных диуретиков и антагонистов кальциевых каналов у пациентов этой категории [33–35]. Это связано с тем, что все АГП понижают АД посредством снижения концентрации натрия в организме (анти-«объем» – препараты) или через блокирование сосудосуживающего действия РААС (анти-«ренин» – препараты) [30]. К анти-«объем» – препаратам относят диуретики, блокаторы альдостероновых рецепторов, α -адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов [36–39], в то время как к анти-«ренин» – препа-

ратам – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов, прямые ингибиторы ренина, а также β -адреноблокаторы и препараты центрального действия. Такая классификация АГП позволяет не только сделать правильный выбор стартовой АГТ, но и скорректировать ее в процессе лечения. Дискуссии на тему, требуется ли включение оценки уровня ренина в алгоритм принятия решения при выборе АГП, не завершены до сих пор, необходимы дальнейшие исследования в этой сфере. Тем не менее пожилой возраст, повышение ПД и низкая эффективность принимаемых ингибиторов РААС могут служить маркерами низкоренинового варианта АГ.

Клинические особенности антигипертензивной стратегии у пожилых лиц

Накоплены доказательства того, что лечение АГ у пожилых лиц сопровождается снижением риска развития ССЗ (табл. 1) [40–42]. Инсульт является самым пагубным осложнением гипертонической болезни у пациентов старше 55 лет [43]. В пожилом возрасте инсульты развиваются значительно чаще прочих сосудистых осложнений. Так, относительный риск развития инсульта по сравнению с ИМ составляет 0,60 у мужчин в возрасте <55 лет и 2,01 у мужчин >75 лет, у женщин этот показатель увеличивается с 0,88 в возрасте <65 лет до 2,32 после 65 лет. В исследовании SHEP риск развития инсульта в группе АГТ был в 4–5 раз ниже, чем в группе плацебо, причем даже в подгруппе старше 80 лет [24]. Мета-анализ 8 исследований, включая SHEP, Syst-Eur and MRC, показал, что в среднем необходимо лечить 26 пациентов в течение 5 лет, чтобы предотвратить одно ССО. При анализе возрастных различий отмечено, что этот показатель ниже у лиц старше 70 лет (19 пациентов) по сравнению с теми, кто моложе 70 лет (39 пациентов) [44].

Специально спланированным исследованием для ответа на вопрос, показана ли очень пожилым людям АГТ, стал проект HYVET

Таблица 1. Эффективность АГТ у пожилых лиц [45]

Показатель	Исследование			
	HYVET	SHEN	Syst-Eur	STOP
Среднее снижение САД/ДАД, мм рт.ст.	-29/-13	-27/-9	-23/-7	-29/-17
Процент снижения риска развития				
Инсульта	-30	-32	-42	-47
ИБС	-23*	-27	-30	-13
СН	-64	-55	-29	-51

АГТ – антигипертензивная терапия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СН – сердечная недостаточность. * – процент снижения сердечно-сосудистой смертности.

(n=3845, средний возраст обследованных 84 года, исходный уровень АД 173/91 мм рт.ст., целевой уровень АД 150/80 мм рт.ст.) [25]. Различия по снижению САД/ДАД в группе активного лечения АГ на основе тиазидоподобного диуретика индапамида ретард по сравнению с плацебо составили 15/6 мм рт.ст., что было ассоциировано с достоверным снижением риска развития фатального инсульта (6,5% против 10,7%). Смертность от всех причин уменьшилась с 59,6 на 1000 пациенто-лет в группе плацебо до 47,2 на 1000 пациенто-лет в группе активного лечения. Таким образом, лечение индапамидом ретард в виде монотерапии или в сочетании с периндоприлом приводит к снижению риска смерти от инсульта на 39% и от ССЗ на 23%.

Лечение АГ должно включать и немедикаментозные мероприятия. Ограничение употребления поваренной соли, снижение массы тела при ожирении дают положительный эффект, в том числе у пожилых, что было убедительно продемонстрировано в исследовании TONE [46]. Эффективность снижения АД на фоне низкосолевого диеты объясняется повышением антигипертензивной эффективности ограничения поваренной соли с возрастом [47].

Целевой уровень АД несколько отличается у пожилых по сравнению с общей популяцией. Это связано с тем, что доказательства в отношении улучшения прогноза у данной категории лиц имеются только для пациентов с исходным уровнем САД 160 мм рт.ст. или выше при его сни-

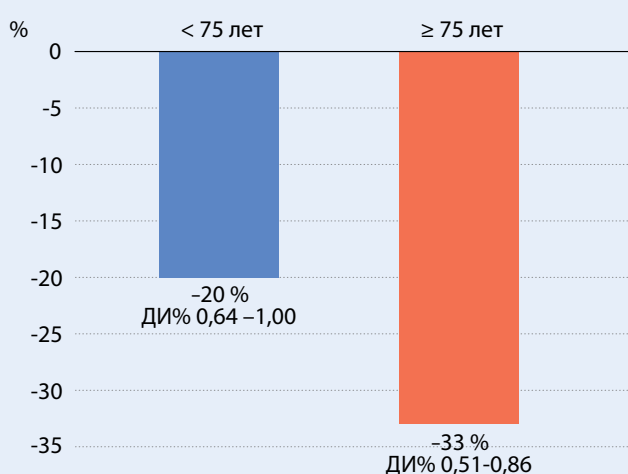


Рисунок 3. Различия в снижении относительного риска развития ССО в зависимости от возраста в исследовании SPRINT

жению до 150 мм рт.ст. [48]. Действующие Европейские рекомендации по лечению АГ, опубликованные в 2013 г., допускают возможность рассмотрения в качестве цели лечения уровень АД 140 мм рт.ст. у лиц моложе 80 лет при хорошей переносимости АГТ (см. далее) [14].

Рекомендации Европейского общества кардиологов по целевым уровням АД у пожилых лиц:

1. У пожилых лиц моложе 80 лет с САД ≥ 160 мм рт.ст. рекомендуется снижать АД до 140–150 мм рт.ст. (класс доказательности IA).
2. У соматически сохранных больных моложе 80 лет САД может быть снижено до менее 140 мм рт.ст., у пожилых больных со старческой астенией целевой уровень АД подбирается индивидуально (класс IIbC).
3. У лиц старше 80 лет с САД ≥ 160 мм рт.ст. рекомендуется снижать АД до 140–150 мм рт.ст. при удовлетворительном физическом и

когнитивном статусе (класс IB).

4. Рекомендуемый целевой уровень ДАД менее 90 мм рт.ст., исключение – менее 85 мм рт.ст. при наличии сахарного диабета. Уровень ДАД 80–85 мм рт.ст. является безопасным и хорошо переносимым (класс IA).

Подтверждение подобной тактики получено в недавно опубликованном рандомизированном исследовании SPRINT (n=9361, ≥ 50 лет, пациенты с АГ с повышенным риском развития ССО), в котором сравнивались интенсивный и стандартный режим терапии с достижением целевого систолического АД < 120 мм рт.ст. и < 140 мм рт.ст. соответственно. Исследование было прекращено досрочно (медиана длительности наблюдения 3,3 года) в связи с отчетливыми преимуществами интенсивного подхода – относительный риск смерти от всех причин оказался ниже на 27% (p=0,003). При



анализе возрастных различий выявлено, что наиболее выраженное снижение относительного риска развития ССО наблюдалось у пациентов в возрасте ≥ 75 лет (рис. 3) [49]. В группе интенсивной терапии был несколько выше риск побочных эффектов.

Помимо особого подхода к выбору целевого уровня АД существует целый ряд особенностей лечения АГ в пожилом возрасте. У некоторых пациентов стартовая АГТ может осуществляться меньшими дозами для уменьшения риска побочных эффектов [20]. У пожилых пациентов может нарушаться церебральная ауторегуляция АД и снижаться активность барорецепторов, поэтому в отсутствие гипертонического криза АД должно снижаться постепенно в течение нескольких недель или месяцев, а не часов или дней, для минимизации риска развития ишемических осложнений, особенно у пациентов с ортостатическими реакциями. Ортостатическая гипотония определяется как снижение САД ≥ 20 мм рт.ст., ДАД ≥ 10 мм рт.ст. через 3 мин. после перехода из положения сидя в положение стоя и встречается у 20% пожилых с ИСАГ [50]. Лица, у которых обнаруживается подобная реакция, гораздо чаще теряют равновесие, что приводит к падениям [51]. В первые 2 мес. после начала АГТ повышается риск перелома бедренной кости у лиц с АГ пожилого возраста [52]. Таким образом, всем пациентам старшего возраста до начала АГТ и в процессе ее необходимо контролировать АД сидя, а затем через 1 и 3 мин. стоя для выявления ортостатической гипотонии [20].

Особая осторожность требуется в подборе стартовых доз и темпа титрации у очень пожилых пациентов. В наблюдательных исследованиях отмечено, что у очень пожилых пациентов, которые не могут пройти расстояние 6 м за 8 с. (так называемые «хрупкие пациенты»), более высокое АД ассоциировалось с меньшим риском смерти [53, 54]. Тем не менее в исследовании SPRINT приняла участие большая когорта лиц старше 75 лет как с сохранным когнитивным и двигательным статусом, так и со сни-

женными интеллектуальными и/или двигательными возможностями. Как у сохранных, так и у немощных пациентов достигнута очевидная польза контроля АГ.

Таким образом, результаты рандомизированных исследований свидетельствуют, что снижение риска неблагоприятных исходов отмечается у пожилых лиц как с систолической АГ, так и с ИСАГ [25, 55].

Обоснование комбинированного лечения пожилых лиц с АГ тиазидными/тиазидо-подобными диуретиками и дигидропиридиновыми антагонистами кальциевых каналов

С целью эффективного снижения частоты развития ССО при лечении пожилых с АГ как европейские, так и американские эксперты относят к препаратам первой линии низкие дозы тиазидных диуретиков и длительно действующие антагонисты кальциевых каналов (преимущественно дигидропиридиновые) [14, 56]. Подобную стратегию выбрали в качестве оптимальной и российские эксперты в национальных рекомендациях по лечению АГ [21]. Британские кардиологи снизили возрастную планку и рекомендуют тиазидные диуретики и антагонисты кальциевых каналов в качестве приоритетной стартовой терапии при лечении АГ у лиц старше 55 лет [57].

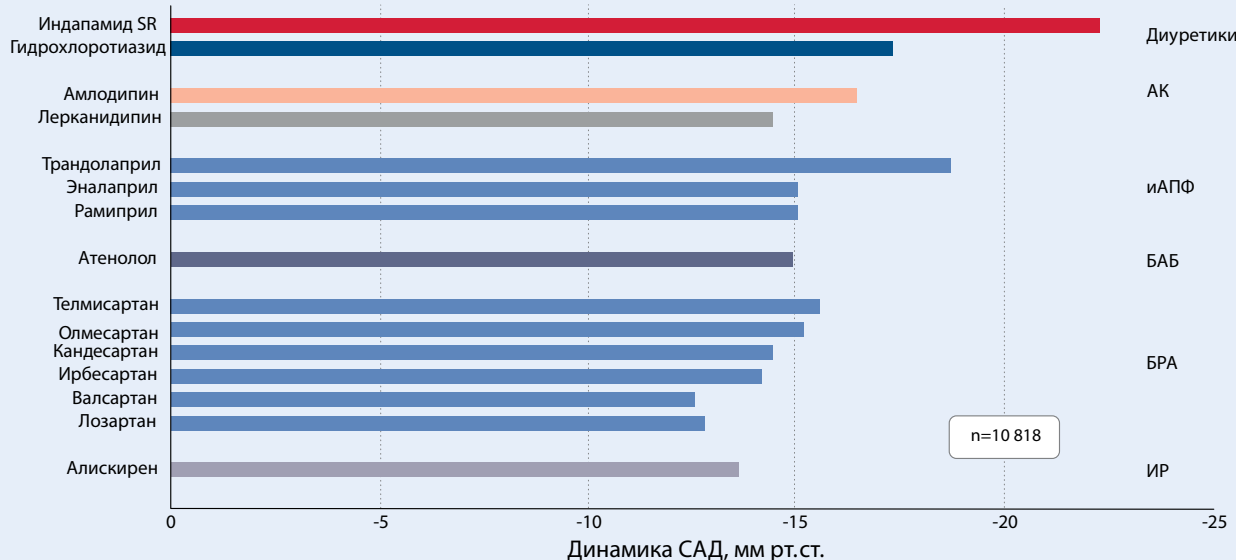
Степень снижения АД остается основной детерминантой уменьшения сосудистых рисков как у молодых, так и у пожилых пациентов [58, 59]. Диуретики доказали свою максимальную эффективность среди прочих классов препаратов для снижения АД в режиме монотерапии [60]. Наблюдаемые различия в исходах при применении того или иного препарата связаны, как правило, с большим антигипертензивным потенциалом лекарственного средства (например, тиазидный диуретик по сравнению с амлодипином и лизиноприлом в исследовании ALLHAT).

Длительно действующие антагонисты кальциевых каналов многократно продемонстрировали

эффективность и безопасность применения у пожилых пациентов с АГ, особенно ИСАГ, в частности, в исследованиях ALLHAT [61], Syst-Eur [62], STOP Hypertension-2 [63], Syst-China [64], ACCOMPLISH [65]. По результатам опубликованного в 2007 г. мета-анализа (80 исследований, 10818 пациентов, среднее снижение САД/ДАД в группе индапамида SR было максимальным и составило $-22,2/-11,7$ мм рт.ст., в группе гидрохлоротиазида – $-17,3/-10,7$ мм рт.ст., в группе амлодипина – $-16,4/-11,2$ мм рт.ст.), они занимают второе место по антигипертензивной активности после тиазидных диуретиков у пациентов с АГ [38, 66] (рис. 4).

Антагонисты кальциевых каналов, помимо мощного антигипертензивного эффекта, обладают выраженным протективным потенциалом в снижении риска развития инсультов, сопоставимым с таковым у диуретиков и ингибиторов АПФ, а по данным мета-анализа, опубликованного в 2015 г., превосходящим прочие классы АГП по данному показателю на 17% [67, 68].

В отсутствие эффекта монотерапии комбинация тиазидного диуретика и длительно действующего антагониста кальция является рациональной альтернативой. В исследовании FEVER у лиц с АГ 1–2-й степени ($n=9800$, возраст 50–79 лет) при сравнении низкодозовой комбинированной терапии тиазидным диуретиком и дигидропиридиновым антагонистом кальциевых каналов с монотерапией малыми дозами гидрохлоротиазида различия в снижении САД/ДАД составили $4,2/2,1$ мм рт.ст. При этом в группе комбинированной терапии частота развития фатального и нефатального инсультов снижалась на 27% ($p=0,001$). Уменьшение частоты развития вторичных конечных точек также было более значительным в группе комбинированной терапии: на 27% снизилась частота развития всех ССО ($p<0,001$), на 31% – общая смертность ($p=0,006$), на 33% – сердечно-сосудистая смертность ($p=0,019$), на 32% – риск развития коронарных осложнений ($p=0,024$) при хорошей переносимости обоих



ИР – ингибиторы ренина; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БАБ – β-адреноблокаторы; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АК – антагонисты кальциевых каналов.

Рисунок 4. Сравнительная эффективность различных АГП

режимов терапии [69]. Мета-анализ исследований ELSA, VALUE, FEVER и COPE (n=30 791) подтвердил, что сочетанное применение антагониста кальциевых каналов и тиазидного диуретика является самой эффективной комбинацией для уменьшения риска развития инсульта и ИМ, снижая эти показатели соответственно на 27 и 17% по сравнению с другими комбинациями, и сравнимо с прочими по влиянию на снижение общей смертности (рис. 5) [70].

Предполагается, что протективный эффект АГТ зависит не только от достигнутой величины снижения АД, но и от того, насколько стабилен контроль АД в течение длительного времени. В исследованиях ASCOT, MRC-elderly частота развития тяжелых ССО (ИМ, инсульт, смерть от ССЗ) была выше у пациентов с высокой вариабельностью АД. В исследовании X-CELLENT монотерапия индапамидом ретард и амлодипином сопровождалась достоверным снижением вариабельности АД в течение 24 ч. по данным суточного мониторирования АД по сравнению с кандесартаном и плацебо [71].

Таким образом, антагонисты кальциевых каналов и тиазидные диуретики остаются препаратами первой линии в лечении пожилых больных АГ, что во многом объясняется превалированием натрий-объем-зависимого механизма повышения АД

у лиц этой категории. При назначении комбинированной терапии предпочтение часто отдается фиксированным комбинациям, что является одним из лучших способов повышения приверженности лечению. Появление фиксированной комбинации индапамида ретард и амлодипина значительно упростило режим дозирования АГТ у пациентов пожилого возраста с АГ. Эти препараты обладают максимальной антигипертензивной эффективностью среди имеющихся на рынке средств, доказана их способность достоверно улучшать исходы, они обладают эффективным фармакокинетическим профилем. Как индапамид ретард (арифон ретард, оригинальный препарат, Лаборатории «Сервье», Франция), так и амлодипин демонстрируют высокую конечную эффективность по сравнению с максимальной (степень снижения АД через 24 ч. по сравнению с эффектом на пике действия лекарственного средства). Данный показатель составляет 89% для индапамида ретард и 83% – для амлодипина, что является дополнительным преимуществом у пожилых пациентов с когнитивным дефицитом и варьирующим временем приема препарата. Арифам – первая фиксированная комбинация двух препаратов, содержащая индапамид в ретардированной форме и амлодипин, зарегистрированная в России.

Эффективность фиксированной комбинации индапамида ретард 1,5 мг и амлодипина 5 мг в лечении пациентов с АГ оценивалась в исследовании EFFICIENT [72]. В него включены 196 пациентов (средний возраст 52 года), исходное среднее АД регистрировалось на уровне 160/98 мм рт.ст., 55% составили нелеченные, 45% – находившиеся ранее на монотерапии антагонистами кальциевых каналов и не достигшие целевого АД. За 45-дневный период наблюдения среднее САД/ДАД снизилось на 29/16 мм рт.ст., при этом целевого уровня АД достигли 85% всей популяции, 87% ранее нелеченных, 82% получавших ранее монотерапию. Подтверждение высокой антигипертензивной эффективности комбинации индапамид SR/амлодипин получено и в ретроспективном анализе исследования NESTOR [73]. У пациентов с АГ преимущественно 1–2-й степени, не достигших целевых уровней АД на фоне монотерапии индапамидом SR (n=135, средний возраст 61 год) или эналаприлом (n=156, средний возраст 60 лет), к терапии добавлялся амлодипин 5 мг с возможностью титрации до 10 мг. Через 52 нед. САД снизилось на 26±13 мм рт.ст. по сравнению с исходным в группе индапамида SR/амлодипина и на 21±14 мм рт.ст. в группе эналаприла/амлодипи-

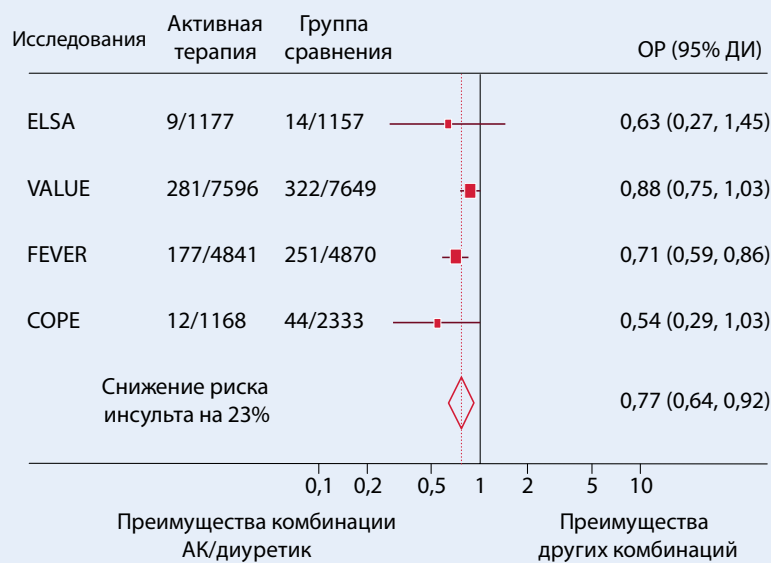


Рисунок 5. Относительный риск развития инсульта на фоне терапии антагонистом кальциевых каналов/тиазидоподобным диуретиком по сравнению с другими комбинациями

гипертония является фенотипом артериальной гипертензии, преобладающим среди пожилых. Пожилым больным, как и людям молодого и среднего возраста, следует рекомендовать немедикаментозные меры по контролю артериального давления, включая ограничение употребления поваренной соли и снижение массы тела при наличии ожирения. Снижение артериального давления должно осуществляться постепенно, с учетом повышенного риска ортостатических реакций в этом возрасте. В связи с высокой антигипертензивной эффективностью и потенциалом в отношении снижения риска развития инсульта, инфаркта миокарда, общей смертности в качестве монотерапии предпочтительны тиазидные/тиазидоподобные диуретики в низких дозах, длительно действующие антагонисты кальциевых каналов, в связи с их максимальной эффективностью в этой популяции. При необходимости усиления терапии оптимальной является их комбинация в отсутствие специальных показаний к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/сартанов или β -адреноблокаторов. ■

на индапамида ($p=0,006$). Различий между группами по частоте развития отеков, динамике метаболических показателей, скорости клубочковой фильтрации получено не было, в группе диуретика ожидаемо несколько чаще отмечалось снижение уровня калия в крови.

эффективном и хорошо переносимом режиме фиксированной комбинации, позволяющем достичь целевого АД у большинства пациентов с АГ.

Таким образом, двухкомпонентная терапия может быть назначена в

Заключение

Распространенность артериальной гипертензии у пожилых лиц составляет 60–80%. Изолированная систолическая артериальная

Список литературы

1. Yoon S.S., Fryar C.D., Carroll M.D. Hypertension Prevalence and Control among Adults: United States, 2011–2014. NCHS Data Brief no. 220. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2015.
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update. Circulation 2015; 131: e29–e322.
3. Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. et al. The role of systolic and diastolic blood pressure for predicting mortality from cardiovascular diseases. Cardiovascular therapy and prevention 2002; 1: 10–15. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1: 10–15).
4. Vishnevskiy A., Andeev E., Timonin C. et al. Mortality from cardiovascular diseases and life expectancy in Russia. Demographic Review 2016; 3 (1): 6–34. Russian (Вишневский А., Андреев Е., Тимонин С. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. Демографическое обозрение 2016; 3 (1): 6–34).
5. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903–1913.
6. Egan V.M., Zhao Y., Axon R.N. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. JAMA 2010; 303: 2043.
7. Aronow W.S., Fleg J.L., Pepine C.J. et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation 2011; 123 (21): 2434–506.
8. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Aseeva O.A. et al. Clinicodemographic characteristics of various variants of arterial hypertension in elderly patients (according to the results of the Russian scientific and practical program ARGUS). Therapeutic archive 2002; 2: 47–51. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Асеева О.А. и др. Клинико-демографические характеристики различных вариантов артериальной гипертензии у пожилых пациентов (по результатам Российской научно-практической программы АРГУС). Терапевтический архив 2002; 2: 47–51).
9. Nilsson P.M., Olsen M.H., Laurent S. Early Vascular Aging (EVA): New Directions in Cardiovascular Protection. Elsevier, 2015. 343 p. English.
10. Kannel W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996; 275: 1571.
11. Franklin S.S., Pio J.R., Wong N.D. et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. Circulation 2005; 111: 1121–7.

12. Franklin S.S., Gustin W. 4th, Wong N.D. et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308–15.
13. Falaschetti E., Mindell J., Knott C. et al. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet* 2014; 383: 1912–1919.
14. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2013; 34: 2159–2219.
15. Chobanian A.V. Clinical practice. Isolated systolic hypertension in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 789.
16. Mitchell G.F., Wang N., Palmisano J.N. et al. Hemodynamic correlates of blood pressure across the adult age spectrum: noninvasive evaluation in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 122: 1379–86.
17. Kaess B.M., Rong J., Larson M.G. et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA* 2012; 308: 875–81.
18. Franklin S.S., Larson M.G., Khan S.A. et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245.
19. Izzo J.L. Jr, Levy D., Black H.R. Clinical Advisory Statement. Importance of systolic blood pressure in older Americans. *Hypertension* 2000; 35: 1021.
20. Young J.H., Klag M.J., Muntner P. et al. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2776.
21. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (fourth revision). Moscow, 2010. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). – М., 2010).
22. Neaton J.D., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316 099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 56.
23. Protogerou A.D., Safar M.E., Iaria P. et al. Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease. *Hypertension* 2007; 50: 172.
24. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255.
25. Beckett N., Peters R., Fletcher A. et al. the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–98.
26. Somes G.W., Pahor M., Shorr R.I. et al. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2004.
27. Vokó Z., Bots M.L., Hofman A. et al. J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension* 1999; 34: 1181.
28. Messerli F.H., Mancia G., Conti C.R. et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 884.
29. Boutitie F., Gueyffier F., Pocock S. et al. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 438.
30. Mulatero P., Verhovez A., Morello F., Veglio F. Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2007; 67: 324–34.
31. Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 733–742.
32. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Moiseev V.S. Arterial hypertension. The keys to diagnosis and treatment. – Moscow: Geotar-Media, 2009. – 864 p. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. – М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 864 с.).
33. Alderman M.H., Cohen H.W., Sealey J.E. et al. Pressor responses to antihypertensive drug types. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23 (9): 1033–37.
34. Furberg C.D. Renin-guided treatment of hypertension: time for action. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23 (9): 929–930.
35. Brown M.J. Heterogeneity of blood pressure response to therapy. *Am. J. Hypertens.* 2010; 2: 926–928.
36. Krusell L.R., Jespersen L.T., Christensen C.K. et al. Acute natriuresis induced by inhibition of proximal tubular reabsorption of sodium and water in hypertensives following acute calcium entry blockade with nifedipine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1987; 10 (Suppl 10): 162–163.
37. Yokoyama S., Kaburagi T. Clinical effects of intravenous nifedipine on renal function. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1983; 5: 67–71.
38. Laragh J.H., Sealey J.E. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 2011; 24: 1164–1180.
39. Turner S.T., Schwartz G.L., Chapman A.B. et al. Plasma renin activity predicts blood pressure responses to betablocker and thiazide diuretics as monotherapy and add-on for hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23 (9): 1014–22.
40. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
41. Neal B., MacMahon S., Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955–1964.
42. Psaty B.M., Smith N.L., Siscovick D.S. et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: asystematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739–745.
43. Gentil A., Bejot Y., Lorgis L. et al. Comparative epidemiology of stroke and acute myocardial infarction: the Dijon Vascular project (Diva). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009; 80: 1006–1010.



44. Whelton P.K., Appel L.J., Espeland M.A. et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279: 839.
45. Appel L.J., Espeland M.A., Easter L. et al. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 685.
46. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865.
47. Burney B., Bakris G. Hypertension and its management in the elderly. *Semin. Nephrol.* 2009; 29: 604.
48. Chaudhry S.I., Krumholz H.M., Foody J.M. Systolic hypertension in older persons. *JAMA* 2004; 292: 1074.
49. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2103–2116.
50. Vanhanen H., Thijs L., Birkenhager W. et al. Associations of orthostatic blood pressure fall in older patients with isolated systolic hypertension. *Syst-Eur Investigators. J. Hypertens.* 1996; 14: 943.
51. Tinetti M.E., Han L., Lee D.S. et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern. Med.* 2014; 174: 588.
52. Butt D.A., Mamdani M., Austin P.C. et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 1739.
53. Benetos A., Labat C., Rossignol P. et al. Treatment With Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern. Med.* 2015; 175: 989.
54. Odden M.C., Peralta C.A., Haan M.N. et al. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 1162.
55. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al., SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J. Hypertens.* 2003; 21: 875–86.
56. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 evidence-based guide-line for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507.
57. NICE guidelines. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults [CG127]. Published August 2011. Updated 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/chapter/Introduction>.
58. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F., Neal B. et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121.
59. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. 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.
60. Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M. et al. Hypertension and Its Treatment in Postmenopausal Women Baseline Data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36: 780–789.
61. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981.
62. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757.
63. Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751.
64. Liu L., Wang J.G., Gong L. et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1823.
65. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417.
66. Baguet J.P., Legallicier B., Auquier P. et al. Updated meta-analytical approach to efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clinical Drug Invest* 2007; 27: 735–753.
67. Chen G.J., Yang M.S. The effects of calcium channel blockers in the prevention of stroke in adults with hypertension: a meta-analysis of data from 273 543 participants in 31 randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8 (3): e57854.
68. Mukete B.N., Cassidy M., Ferdinand K.C. et al. Long-term antihypertensive therapy and stroke prevention. A Meta-analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2015; 15 (4): 243–257.
69. Liu L., Zhang Y. et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *Journal of Hypertension* 2005; 23 (12): 2157–72.
70. Rimoldi S.F., Messerli F.H., Chavez P. et al. Efficacy and Safety of Calcium Channel Blocker/Diuretics Combination Therapy in Hypertensive Patients: A Meta-Analysis. *J. Clin. Hypertens.* 2015; 17: 193–199.
71. Mancia G., Facchetti R., Parati G. et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Carotid Atherosclerosis, and Cardiovascular Events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *Circulation* 2012; 126: 569–578.
72. Jadhav U., Hiremath J., Namjoshi D.J. et al. Blood Pressure Control with a Single-Pill Combination of Indapamide Sustained-Release and Amlodipine in Patients with Hypertension: The EFFICIENT Study. *PLoS ONE* 2014; 9 (4): e92955.
73. Hanon O., Bouilly C., Caillard L. et al. Treatment of Hypertensive Patients With Diabetes and Microalbuminuria With Combination Indapamide SR/Amlodipine: Retrospective Analysis of NESTOR. *Am. J. Hypertens.* 2015; 28 (8): 1064–7.

Впервые опубликовано в журнале «Кардиология», №57 (8), 2017 г., стр. 60–70.

Профилактика когнитивных нарушений при артериальной гипертензии: потенциал антагониста кальция нитрендипина



Ю.В. Котовская¹, Н.В. Котовская²

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», г. Москва

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования РФ, г. Москва

Масштабы деменции определяют ее медицинское, социальное и экономическое значение. Старение населения и рост продолжительности жизни являются современными мировыми демографическими тенденциями, которые, к сожалению, сопровождаются ростом частоты когнитивных нарушений и деменции. В 2000 г. число пациентов с деменцией в мире составляло приблизительно 25 млн. человек, что составляло 6,1% от популяции людей старше 65 лет и 0,5% всего населения. Прогнозируемый рост числа пожилых людей с деменцией – до 63 млн. человек к 2030 г., а к 2050 г. – до 114 млн. [1].

Деменция: определение, классификация, диагностика

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

На сегодняшний день выделяют три типа деменции – нейродегенеративные заболевания, сосудистую деменцию и смешанный тип. Болезнь Альцгеймера – наиболее распространенное нейродегенеративное

заболевание, на долю которого приходится до 65% всех случаев деменции [2]. Сосудистая деменция составляет 15–20% среди всех случаев деменции [3], при этом необходимо отметить, «сосудистая деменция» является в большей степени концепцией, включающей в себя разнообразные механизмы и состояния, такие как ишемические, ишемические-гипоспические, геморрагические повреждения головного мозга вследствие цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, нежели нозологической формой [4].

Существует ряд тестов и шкал, позволяющих выявить наличие и степень когнитивных нарушений, многие из которых валидированы на русском языке. Самым простым в использовании является тест Mini-Cog (Мини-Ког) включающий в себя задание на память (запоминание и воспроизведение 3 слов – лимон, ключ, шар), тест рисования часов (пациенту предлагают нарисовать круглые часы со стрелками, указывающими десять минут двенадцатого). Если пациент не может воспро-

извести хотя бы одно из 3 слов или допускает существенные ошибки при рисовании часов, считают, что когнитивные функции нарушены. Тест Mini-Cog может использоваться как для диагностики сосудистых, так и первичных дегенеративных когнитивных нарушений, так как включает пробы на память и лобные функции (тест рисования часов). Однако данный тест, ввиду низкой чувствительности, выявляет лишь выраженные расстройства когнитивных функций, при этом пациенты с легкими и умеренными когнитивными нарушениями в большинстве случаев справляются с тестом без затруднений, небольшое число пациентов допускают ошибки в рисовании часов.

Рекомендуемая большинством экспертов Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию.



Этот тест может применяться для диагностики как сосудистых, так и первичных дегенеративных когнитивных нарушений. Чувствительность теста MoCA значительно выше, чем теста Mini-Cog, она пригодна для выявления не только выраженных, но и умеренных когнитивных нарушений. Однако, как и предыдущий тест, данная шкала не предусматривает градацию деменции, а лишь выявляет функциональные нарушения в современной жизни. Для оценки когнитивных нарушений могут использоваться и другие нейропсихологические тесты.

Артериальное давление и риск когнитивных нарушений

Взаимосвязь между артериальным давлением (АД) и когнитивной функцией изучается на протяжении долгого времени. Направление этой взаимосвязи во многом определяется возрастом. В отличие от пациентов молодого и среднего возраста, у которых когнитивная дисфункция, как правило, ассоциирована с повышением АД, у пожилых лиц наблюдается обратная зависимость: к выраженным когнитивным нарушениям приводит снижение АД, особенно у пациентов с длительным анамнезом АГ [5–8].

Негативную роль повышенного АД для развития когнитивных нарушений у пациентов среднего возраста подтверждают многочисленные данные поперечных и долгосрочных исследований. В исследовании Skoog et al. впервые было продемонстрировано влияние повышенного АД на развитие деменции и расстройства когнитивных функций: при 15-летнем наблюдении за пациентами старше 70 лет деменция после 79 лет возникала чаще у пациентов с исходно высоким уровнем АД (178/101 мм рт.ст. против 164/92 мм рт.ст.) [9]. Анализ данных наблюдения 1695 пациентов с АГ в возрасте от 55 до 88 лет в течение 12–15 лет показал наличие достоверной обратной связи между уровнем систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), дли-

тельностью АГ и показателями слуховой и зрительной памяти (Фраммингемское исследование [10]). Также существуют данные о том, что у лиц среднего возраста с умеренными когнитивными нарушениями повышенное АД ассоциировалось с более быстрым снижением когнитивной функции [11].

Наиболее значимым предиктором когнитивной дисфункции в большинстве исследований является уровень САД, согласно исследованию Honolulu-Asia Aging Study [12], где в течение почти 30 лет наблюдалось около 5000 больных АГ. Повышение САД в среднем возрасте оказалось независимым фактором риска развития когнитивных нарушений у пожилых больных. Повышение систолического давления на каждые 10 мм рт.ст. увеличивало риск умеренных когнитивных нарушений на 7%, тяжелых – на 9%.

Данные относительно влияния АД на деменцию у пациентов пожилого и старческого возраста противоречивы: одни исследования подтверждают негативную роль повышенного АД [10], другие – не подтверждают наличие каких-либо взаимосвязей [13–14], а третьи обсуждают U-образную зависимость [15]. Эти противоречия отражают многофакторность развития когнитивных нарушений и их прогрессирования, сложность взаимосвязей между уровнем АД и исходами у пациентов старческого возраста и подчеркивают роль раннего (в среднем и «молодом пожилом» возрасте) контроля АД для профилактики когнитивных нарушений.

В настоящее время активно изучается взаимосвязь между уровнем АД и риском развития болезни Альцгеймера. Мета-анализ модифицируемых факторов риска, ассоциированных с болезнью Альцгеймера, с включением данных более 5000 пациентов показал важную роль предсуществующих состояний, в том числе, АГ, низкого диастолического АД, каротидного атеросклероза, старческой астении, как предрасполагающих факторов для развития этого заболевания [16].

Антигипертензивная терапия и когнитивная функция

Согласно современным данным крупных рандомизированных исследований по влиянию антигипертензивной терапии на риск развития деменции, на данный момент известно: у пациентов, перенесших инсульт, нормализация АД снижает риск развития последующей деменции (Класс доказательств I, уровень доказанности B); снижение АД у пациентов молодого и среднего возраста позволяет предотвратить развитие деменции в пожилом возрасте (Класс доказательств IIa, уровень доказанности B); польза от снижения АД у лиц старше 80 лет для предотвращения развития деменции не доказана (Класс доказательств IIb, уровень доказанности B) [17]. Из недавно завершившегося исследования HOPE-3 следует, что у пациентов 70 лет и старше с промежуточным риском, по сравнению с плацебо, антигипертензивная терапия комбинацией кандесартан/гидрохлоротиазид, липидснижающая терапия розувастатином или комбинированное вмешательство в течение 5,6 лет не приводят к достоверным изменениям когнитивных функций [18].

Мета-анализ восьми РКИ [19] показал, что снижение АД во всех исследованиях не уменьшало риск развития деменции. Тем не менее в исследованиях, в которых активное лечение включало в себя диуретик или дигидропиридиновый АК, снижение риска составило 18%, тогда как в работах, основанных на лечении блокаторами РААС, отмечалось его увеличение на 1%. Авторы объяснили разницу между классами препаратов степенью снижения АД (при проведении мета-регрессионного анализа снижение АД объясняло 41% ($p=0,08$) снижения риска).

Мета-анализ 14 РКИ у больных исходно без деменции или когнитивных нарушений (32 658 пациентов, получающих антигипертензивную терапию, и 36 905 без антигипертензивной терапии) показал, что антигипертензивная терапия снижает риск деменции на 13% за счет снижения риска сосудистой

деменции, однако не влияет на риск возникновения болезни Альцгеймера [20]. В то же время известны данные, указывающие на то, что антигипертензивная терапия, наряду со статинами, эстрогенами и нестероидными противовоспалительными средствами, является сильным защитным фактором в отношении болезни Альцгеймера [17].

В последние несколько лет была опубликована серия работ, подтверждающих влияние блокаторов AT_1 -рецепторов к ангиотензину II (БРА) на когнитивную функцию [20, 21]. Согласно популяционному исследованию по тайваньской национальной базе данных, включающей 1 000 000 человек (возраст на момент включения 61,8 лет, 50,5% женщины, АГ у 68,6%, срок наблюдения период с 1997 по 2009 г.), достоверное снижение риска любой деменции для трех классов антигипертензивных препаратов – БРА, антагонистов кальция (АК) и тиазидных диуретиков (ТД) [22].

На данный момент взаимосвязь между риском когнитивных нарушений и АД хорошо документирована и получены доказательства того, что при оптимальной антигипертензивной терапии снижается риск развития деменции.

Нитрендипин: потенциал антагониста кальция для снижения риска деменции

Возможное снижение риска деменции на фоне терапии дигидропиридиновыми АК может быть объяснено АД-зависимыми и АД-независимыми механизмами. Благодаря доказанной возможности данных препаратов снижать риск инсульта, снижается возможность возникновения когнитивных нарушений и деменции. Дигидропиридиновые АК являются самыми эффективными препаратами для снижения центрального систолического АД и снижения артериальной ригидности [23], что особенно важно ввиду накопления данных о независимой ассоциации артериальной ригидности и центрального АД с развитием когнитивных нарушений и риском инсульта [24, 25].

Также важным фактором развития когнитивных нарушений является нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция, который приводит к повреждению и смерти клеток мозга, а, следовательно, и к когнитивным нарушениям у пожилых людей.

Липофильные АК, проникая через гематоэнцефалический барьер, ингибируют нейрональный ток кальция, тем самым играя защитную роль в отношении когнитивных функций [26].

Данные экспериментальных исследований позволяют рассматривать АК как препараты, обладающим потенциалом в отношении предупреждения болезни Альцгеймера. Одним из основных факторов, приводящих к болезни Альцгеймера, является накопление бета-амилоида (пептида $A\beta_{42}$). Именно этот пептид может образовывать амилоидные бляшки в ткани мозга пациента, страдающего болезнью Альцгеймера. *In vitro* получены данные о способности дигидропиридиновых АК снижать синтез бета-амилоида и трансцитоз пептида $A\beta_{42}$ через гематоэнцефалический барьер. Нитрендипин в большей степени, чем другие АК (нилвадипин, нимодипин, никардипин и лерканидипин), снижает продукцию бета-амилоида в клетках яичников китайских хомячков, трансфицированных человеческим APP751, а также повышает его клиренс в отличие от фелодипина и амлодипина. Важно отметить, что эти свойства АК не зависят от способности блокировать кальциевые каналы [27, 28]. Клиническое значение этих механизмов получило и клиническое подтверждение [29, 30], в том числе защитный АД-независимый потенциал АК подтвержден и у пациентов старческого возраста, точнее – 85 лет и старше [32].

Важные доказательства потенциального защитного эффекта нитрендипина в отношении развития деменции предоставило исследование Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) [32, 33]. Напомним, в исследовании было включено 4695 пациентов старше 60 лет без деменции

с САД 160–219 мм рт.ст. и ДАД менее 95 мм рт.ст. Срок наблюдения составил 2 года в двойной слепой рандомизированной и 3,9 года – открытой части исследования. Пациенты рандомизировались для терапии плацебо или активной терапии. Активная терапия предполагала начало лечения с нитрендипина (10–40 мг/сутки) с возможным добавлением эналаприла (5–20 мг/сутки), гидрохлоротиазида (12,5–25 мг/сутки). Первичная конечная точка была представлена фатальным и нефатальным инсультом, вторичная – внезапная смерть, ИМ, сердечная недостаточность. Исследование было прекращено досрочно, поскольку в ходе 4 промежуточных анализов в группе активной терапии было выявлено статистически значимое снижение частоты развития инсульта.

В ходе исследования клиническое САД снизилось со 173,8 до 151,3 мм рт.ст. в группе нитрендипина и до 161,7 мм рт.ст. в группе плацебо. Среднее снижение САД в группе активной терапии составило 23 мм рт.ст., ДАД 7 мм рт.ст. по сравнению со снижением, соответственно, на 13/2 мм рт.ст. в группе плацебо, различия составили 10/5 мм рт.ст. Снижение риска инсульта (первичной конечной точки) на фоне активной терапии составило 42% ($p=0,03$), кардиальных событий – на 26% ($p=0,03$), сердечно-сосудистых событий – на 31% ($p<0,001$) [32]. Еще более убедительными оказались результаты у больных СД 2 типа, у которых риск инсульта снизился на 61% ($p=0,01$), риск всех сердечно-сосудистых событий на 62% ($p=0,01$), риск смерти от сердечно-сосудистых причин на 70% ($p=0,01$) [34]. Следует отметить, что способность терапии, основанной на нитрендипине, снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность была подтверждена в сходном по дизайну исследовании Systolic Hypertension in China. В этом исследовании 2394 пациента старше 60 лет с ИСАГ были рандомизированы для лечения нитрендипином 10–40 мг/сут. (при необходимости с добавлением каптоприла 12,5–50 мг/сут. и/или



гидрохлоротиазида 12,5–50 мг/сут.) или плацебо. Режим терапии, основанный на нитрендипине, привел к достоверному снижению риска инсульта на 38% ($p=0,01$), общей смертности на 39% ($p=0,003$), сердечно-сосудистой смертности на 39% ($p=0,03$), смертности от инсульта на 58% ($p=0,02$), всех сердечно-сосудистых событий на 37% ($p=0,004$) [35].

Особый интерес представляют результаты наблюдения после прекращения основного исследования Syst-Eur и перевода пациентов в открытую фазу наблюдения. В открытую фазу длительного наблюдения были включены 3517 пациентов-участников основного исследования Syst-Eur, которым была назначена активная терапия, соответствующая ступени лечения на момент окончания исследования [36]. При продолжении наблюдения у больных, которые в ходе основного исследования Syst-Eur получали активную терапию, отмечено дальнейшее снижение САД до 141,3 мм рт.ст., а в группе больных, ранее получавших плацебо – до 142,1 мм рт.ст. Результаты обобщенного анализа фаз исследования Syst-Eur подтверждают сохранение раннего положительного эффекта активной терапии, основанной на нитрендипине: на протяжении всего периода наблюдения выявлялось статистически значимое снижение частоты развития инсульта на 28% ($p=0,01$), несмотря на то что в открытую фазу после перехода всех пациентов на активную терапию различия были недостоверны. Такая направленность сохранения различий отмечалась для всех исходов, а также в зависимости от на-

личия СД 2 типа. Иными словами, более раннее лечение предотвращало 17 инсультов или 25 крупных сердечно-сосудистых событий на 1000 пациентов в течение 6 лет.

Важнейшим результатом исследования Syst-Eur стала демонстрация того, что активная терапия, основанная на нитрендипине, снижает риск развития деменции [36]. Оценка когнитивных функций в исследовании выполнялась с использованием MMSE. При MMSE <23 баллов проводились диагностические тесты для выявления деменции (DSM-III-R). Причина деменции устанавливалась по шкале Хачински и модифицированной MPT-шкале ишемии. Исходный MMSE в обеих группах составил 29. В группе плацебо отмечено снижение балла по MMSE, в группе активной терапии – тенденция к повышению. В ходе двойной слепой фазы исследования риск развития деменции на фоне активной терапии был на 50% ниже, чем в группе плацебо, составляя 7,7 против 3,8 случаев на 1000 пациенто-лет (21 против 11 пациентов, $P=0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение 1000 пожилых пациентов с использованием терапии, основанной на нитрендипине, позволит предотвратить 19 случаев деменции, а количество пациентов, которых для этого необходимо пролечить, составляет 112 [36].

В период открытого наблюдения число пациентов с деменцией удвоилось с 32 до 64, при этом у 41 из них была выявлена болезнь Альцгеймера. Длительная терапия нитрендипином сопровождалась на 55% более низким риском деменции. Частота

деменции составляла 3,3 случаев на 1000 пациенто-лет в группе нитрендипина против 7,4 случаев на 1000 пациенто-лет в группе контроля (21 случай против 43, $P<0,001$) [36]. После коррекции по полу, возрасту, уровню образования и АД при включении, относительный риск деменции на фоне нитрендипина по сравнению с плацебо составил 0,38 (95% ДИ 0,23–0,64; $P<0,001$).

Согласно вышеупомянутым клиническим и экспериментальным данным, мы можем рассматривать нитрендипин как препарат, обладающий выраженными АД-зависимыми и АД-независимыми церебропротективными эффектами, эффективно снижающий риск инсульта, деменции и возникновения болезни Альцгеймера. Следовательно, необходимо рассматривать нитрендипин как важный компонент в лечении АД, особенно у пациентов с предрасположенностью к развитию болезни Альцгеймера или цереброваскулярных событий.

Заключение

Артериальная гипертензия – фактор риска развития когнитивных нарушений, который может быть модифицирован эффективным и своевременным контролем АД у пациентов пожилого возраста. Свою эффективность в различных исследованиях (в т.ч. Syst-Eur) среди потенциально эффективных дигидропиридиновых антагонистов кальция для снижения риска развития деменции по АД-зависимым и АД-независимым механизмам продемонстрировал нитрендипин. ■

Список литературы

1. Wimo A., Winblad B., Aguero-Torres H., von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* – 2003; 17 (2): 63–7.
2. Hendrie H.C. Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* – 1998; 6 (2 Suppl 1): S3–18.
3. Ruitenberg A., Ott A., van Swieten J.C., Hofman A., Breteler M.M. Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging.* – 2001; 22 (4): 575–80.
4. Roman G.C. Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. *Med Clin North Am.* – 2002; 86 (3): 477–99.
5. Shehab A., Abdulle A. Cognitive and autonomic dysfunction measures in normal controls, white coat and borderline hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* – 2011; 11: 3.
6. Mahoney J.R., Verghese J., Goldin Y., Lipton R., Holtzer R. Alerting, orienting, and executive attention in older adults. *J. Int Neuropsychol Soc.* – 2010; 16 (5): 877–89.
7. Richmond R., Law J., Kay-Lambkin F. Higher blood pressure associated with higher cognition and functionality among centenarians in Australia. *Am J Hypertens.* – 2011; 24 (3): 299–303.
8. Szwieczek J., Dulawa J., Gminski J., Kurek A., Legierska K., Francuz T., et al. Better cognitive and physical performance is associated

- with higher blood pressure in centenarians. *J. Nutr Health Aging*. – 2011; 15 (8): 618–22.
9. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al. 15 year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. – 1996; 347 (9009): 1130.
 10. Elias M.F., Elias P.K., Sullivan L.M., Wolf P.A., D'Agostino R.B. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J. Obes Relat Metab Disord*. – 2003; 27 (2): 260–8.
 11. Goldstein F.C., Levey A.I., Steenland N.K. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J. Am Geriatr Soc*. – 2013; 61 (1): 67–73.
 12. Launer L.J., Hughes T., Yu B., Masaki K., Petrovitch H., Ross G.W., et al. Lowering midlife levels of systolic blood pressure as a public health strategy to reduce late-life dementia: perspective from the Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*. – 2010; 55 (6): 1352–9.
 13. Wilson R.S., Morris M.C., et al. Blood pressure and late-life cognitive function change: a biracial longitudinal population study. *Neurology*. – 2004; 62 (11): 2021–4.
 14. Tervo S., Kivipelto M., Hanninen T., Vanhanen M., Hallikainen M., Mannermaa A., et al. Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2004; 17 (3): 196–203.
 15. Bohannon A.D., Fillenbaum G.G., Pieper C.F., Hanlon J.T., Blazer D.G. Relationship of race/ethnicity and blood pressure to change in cognitive function. *J. Am Geriatr Soc*. – 2002; 50 (3): 424–9.
 16. Xu W., Tan L., Wang H.-F., et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2015; 86 (12): 1299–306.
 17. Bosch J., Lonn E., Yusuf S. HOPE-3 Investigators. The effect of blood pressure and cholesterol lowering on cognition. Program and abstracts of the American Heart Association 2016 Scientific Sessions; November 13, 2016; New Orleans, Louisiana. Abstract LBCT-01.
 18. Staessen J.A., Thijs L., Richart T., Odili A.N., Birkenhager W.H. Placebo-controlled trials of blood pressure-lowering therapies for primary prevention of dementia. *Hypertension*. – 2011; 57: e6–7.
 19. Chang-Quan H., Hui W., Chao-Min W. et al. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J. Clin Pract*. – 2011; 65 (12): 1295–305.
 20. Petrella R.J., Shlyakhto E., Konradi A.O., Berrou J.P., Sedefdjian A., Pathak A. Blood pressure responses to hypertension treatment and trends in cognitive function in patients with initially difficult-to-treat hypertension: a retrospective subgroup analysis of the Observational Study on Cognitive Function and SBP Reduction (OSCAR) study. *J. Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2012; 14 (2): 78–84.
 21. Kume K., Hanyu H., Sakurai H., Takada Y., Onuma T., Iwamoto T. Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. – 2012; 12 (2): 207–14.
 22. Chiu W.C., Ho W.C., Lin M.H. et al. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. *J. Hypertens*. – 2014; 32: 938–947.
 23. Manisty C.H., Hughes A.D. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. *Br J. Clin Pharmacol*. – 2012; 75 (1): 79–92.
 24. Pase M.P., Beiser A., Himali J.J., Tsao C., Satizabal C.L., Vasani R.S., Seshadri S., Mitchell G.F. Aortic Stiffness and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke*. – 2016; 47: 2256–2261.
 25. Mattace-Raso F., van der Cammen T.J.M., Hofman A., van Popele N.M., Bos M.L., Schalekamp M.A.D.H., Asmar R., Reneman R.S., Hoeks A.P.G., Breteler M.M.B., Witteman J.C.M.. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke. The Rotterdam Study. *Circulation*. – 2006; 113: 657–663.
 26. Toescu E.C., Xiong J. Metabolic substrates of neuronal aging. *Ann N. Y Acad Sci*. – 2004; 1019: 19–23.
 27. Bachmeier C., Beaulieu-Abdelahad D., Mullan M., Paris D. Selective dihydropyridine compounds facilitate the clearance of beta-amyloid across the blood-brain barrier. *Eur. J. Pharmacol*. – 2011; 659: 124–129.
 28. Paris D., Bachmeier C., Patel N., Quadros A., Volmar C.H., Laporte V., Ganey J., Beaulieu-Abdelahad D., Ait-Ghezala G., Crawford F., Mullan M.J. Selective antihypertensive dihydropyridines lower abeta accumulation by targeting both the production and the clearance of abeta across the blood-brain barrier. *Mol. Med*. – 2011; 17: 149–162.
 29. Corbett A., Pickett J., Burns A., Corcoran J., Dunnett S.B., Edison P., Hagan J.J., Holmes C., Jones E., Katona C., Kearns I., Kehoe P., Mudher A., Passmore A., Shepherd N., Walsh F., Ballard C. Drug repositioning for Alzheimer's disease. *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2012; 11: 833–846.
 30. Watfa G., Rossignol P., Kearney-Schwartz A., Fay R., Bracard S., Felblinger J., et al. Use of calcium channel blockers is associated with better cognitive performance in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *J. Hypertens*. – 2010; 28 (12): 2485–93.
 31. Trompet S. et al. Use of calcium antagonists and cognitive decline in old age. The Leiden 85-plus study. *Neurobiol Aging*. – 2008; 29 (2): 306–8.
 32. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*. – 1997; 350: 757–64.
 33. Thijs L., Staessen J.A., Beleva S. et al. How well can blood pressure be controlled? Progress report on the Systolic Hypertension in Europe Follow-Up Study (Syst-Eur 2). *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. – 2001; 2: 298–306.
 34. Tuomilehto J. et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N. Engl J. Med*. – 1999; 340: 677–84.
 35. Liu L., Wang J.G., Gong L., Liu G., Staessen J.A. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J. Hypertension*. – 1998; 16: 1823–1829.
 36. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. – 1998; 352 (9137): 1347–51.

Роль дефицита магния в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние проблемы



Д.Э. Майлян – ассистент, В.В. Коломиец – д.м.н., профессор, зав. кафедрой
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

В обзоре представлены данные о влиянии дефицита магния на компоненты патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Особое внимание отдавалось его роли в регуляции сосудистого тонуса, эндотелиальной функции, процессов атерогенеза и атеротромбоза, а также функции проводящей системы сердца, нарушение которых обуславливает инициацию и прогрессирование таких заболеваний, как эссенциальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца. Также были систематизированы данные о роли коррекции гомеостаза данного элемента в профилактике и лечении указанных патологий.

Ключевые слова: дефицит магния, сердечно-сосудистые заболевания, патогенез.

D.E. Maylian, V.V. Kolomiets

M. Gorky Donetsk National Medical university, Donetsk

Magnesium deficiency in pathogenesis of cardiovascular diseases: recent developments

The review focuses on the influence of magnesium deficiency on a variety of cardiovascular pathogenetic chains. The issues especially considered are vessel tone regulation, endothelial function, atherogenesis and atherothrombosis, as the functioning of cardiac conduction system. These mechanisms, disordered, lead to initiation and progression of the disorders as essential hypertension, chronic heart failure and coronary heart disease. Also, the data systematized, on the role of magnesium homeostasis correction for prevention and treatment of these pathologies.

Keywords: *magnesium deficiency, cardiovascular diseases, pathogenesis.*

Ca – кальций, Mg – магний, NYHA – (New York Heart Association) Нью-Йоркская ассоциация сердца, RDA – рекомендованная норма потребления, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХС – холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин летальных исходов населения среднего и пожилого возраста [1]. Разработке методов профилактики и лечения этой группы заболеваний уделяется много внимания. Известно, что четкую этиологию большинства из них выделить невозможно. Потому существует необходимость изучения патогенетических механизмов возникновения, прогрессирования и поиска точек приложения, влияние на которые позволило бы остановить развитие ССЗ. В условиях высокой коморбидности в последнее время внимание уделяется изучению состояния обмена электролитов, таких как магний (Mg) и кальций (Ca), обеспечивающих функционирование многих систем организма. Традиционно обмен Mg рассматривается как в отношении патологии костной ткани, почек, так и сердечно-сосудистой системы

в качестве одного из звеньев патогенетической цепи. Установлено, что дисгомеостаз Mg может оказывать влияние на сосудистый тонус, агрегацию тромбоцитов, систему коагуляции, эндотелиальную функцию, липидный обмен и проводящую систему сердца [2], что обуславливает актуальность данной проблемы для практического здравоохранения.

Основные причины дефицита Mg

Mg-дефицитные состояния могут возникать по нескольким причинам. Первой является дефицит экзогенного поступления Mg, чаще всего обусловленный потреблением малого количества фруктов и овощей, а также наличие патологий желудочно-кишечного тракта, вызывающих синдром мальабсорбции [3]. Кроме того, диеты, богатые продуктами животного происхождения, приводят к ацидозу и увеличивают экскрецию дан-

ного элемента с мочой. Главные пищевые источники Mg – зеленые овощи, хлопья, орехи, бобы сои, моллюски, а также пищевые добавки и витамины.

Институт медицины национальной академии наук США в рекомендациях по питанию Dietary Reference Intakes предложил использовать три основных показателя, отражающих состояние потребления Mg с пищей:

- рекомендованная норма потребления (RDA), которая устанавливает среднесуточное потребление, достаточное для обеспечения потребности в данном макроэлементе для всех здоровых людей;
- адекватное потребление, которое определяет величину потребления для поддержания адекватного алиментарного статуса в группах определенного возраста и пола;
- максимальное переносимое потребление, которое указывает на максимальное безопасное суточное потребление элемента.

Было установлено, что RDA Mg составляет 420 мг для мужчин и 320 мг для женщин старше 31 года, а в ситуациях с повышением потребности, таких как беременность или физический рост, рекомендуется дополнительно 300 мг в день. При сравнении уровня реального потребления Mg гражданами США в 21 веке и соответствующими показателями в конце 20-го, было выявлено значимое снижение этого показателя с 430 до 150–170 мг/сут., что составляет всего 35–40% RDA [3, 4]. Такого аргумента достаточно для поиска путей оптимизации диагностики дисгомеостаза данного элемента и определения показаний к заместительной терапии с целью коррекции риска сердечно-сосудистых осложнений, а также подтверждения важности соответствующих исследований в пределах стран Содружества Независимых Государств, в том числе Российской Федерации.

Второй причиной является повышенное потребление Mg тканями, возникающее при беремен-

ности и физиологическом росте организма в подростковом возрасте. Также не менее важным является увеличение потерь данного элемента, возникающее при кровотечениях, усиленном потоотделении и применении медикаментозных препаратов, таких как петлевые и тиазидные диуретики, аминогликозиды, дигоксин и стероиды. Увеличение магнийуреза может быть вызвано повышением сывороточного уровня адреналина вследствие нервно-психического перенапряжения. Сахарный диабет также связан с дефицитом Mg, главным образом из-за его повышенной экскреции [3]. Другими патологиями, которые вызывают дефицит данного элемента, являются цирроз печени, заболевания щитовидной железы, паразитарные заболевания и патология почек. У пожилых пациентов, особенно с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или хронической сердечной недостаточностью (ХСН), причины снижения уровня Mg являются многофакторными.

Дефицит Mg характеризуется многими клиническими симптомами, включая тремор, головокружение, атаксию, тетанию, конвульсии и органический мозговой синдром.

Способы оценки гомеостаза Mg

В организме человека с массой 70 кг содержится 20–24 г Mg (60% в костях [3]), 1/3 которого является взаимозаменяемой и входит в резервуар обеспечения его высокого потребления. Почти 35% этого элемента расположено в тканях с высокой метаболической активностью, таких как мышцы, мозг, сердце, почки и печень, при этом 1% всего Mg тела находится в экстрацеллюлярной жидкости и всего лишь 0,3% – в сыворотке крови, причем 35% неспецифически связано с альбумином, в то время как 65% находится в форме ионов [5]. В норме существует равновесие между абсорбцией данного элемента в тонком кишечнике и его элиминацией почками. Приблизительно 35–40% потребления Mg

происходит в тонком кишечнике, а выводится главным образом через почки. Более 65% почечной реабсорбции Mg происходит в толстом сегменте восходящего колена петли Генле.

Поскольку только 0,3% всего Mg в организме человека находится в сыворотке, измерение его концентрации не может достоверно оценивать состояние гомеостаза данного элемента. В то время как гипомagneзиемия отражает низкое общее содержание элемента в организме, нормомagneзиемия не обязательно является маркером его нормального или высокого содержания [6].

Более точной мерой Mg, которая также отражает содержание элемента в кардиомиоцитах, являются его интралимфоцитарный (более точный) и интраэритроцитарный (менее точный и зависит от возраста клетки) уровни. Наиболее точным тестом, результаты которого высоко коррелируют с интрамиокардиоцитарным содержанием Mg, является EXAtm, который заключается в определении концентрации данного элемента в клетках буккального эпителия. Этот метод невыгоден, поскольку возможность его выполнения существует только в лаборатории IntraCellular Diagnostics Inc., Калифорния (США). Кроме того, электроды для измерения свободного содержания Mg доступны, но до сих пор нет консенсуса относительно референсных значений и не проведена стандартизация [3].

Еще одним методом оценки гомеостаза Mg является тест на определение задержки Mg после пероральной или внутривенной нагрузки. Он достаточно точно определяет состояние обмена данного элемента, но включает в себя необходимость сбора мочи до нагрузки и в течение нагрузочного теста и как минимум двукратный забор крови перед введением нагрузки и к моменту ее полного выведения у здоровых людей [3, 7]. Результаты могут указать на нарушение состояния обмена Mg, такие как снижение его депо и нарушение

эксекреции. Несмотря на информативность, как выполнение, так и интерпретация результатов нагрузочного теста вызывает сложности, что оставляет возможность его проведения только для научно-исследовательских центров. Следует отметить, что результаты теста являются неинформативными у пациентов с хронической болезнью почек и у пациентов с тяжелой коморбидностью [8].

Роль Mg в регуляции сосудистого тонуса и эндотелиальной функции

Mg является физиологическим блокатором кальциевых каналов. Он уменьшает высвобождение Ca из саркоплазматического ретикулума и защищает клетки от перегрузки Mg в условиях ишемии [9]. Вследствие этого, Mg уменьшает системное и легочное сосудистое сопротивление с последующим уменьшением системного АД и небольшим увеличением сердечного индекса, а также препятствует кальцификации сосудов [10].

Повышение уровня внеклеточного Mg снижает тонус артериол, большинства артерий [10] и потенцирует дилатирующее действие некоторых эндогенных (аденозина, калия и некоторых простагландинов) и экзогенных (изопроterenола и нитропрусида) вазодилаторов. Таким образом, Mg оказывает умеренный гипотензивный эффект [3], может уменьшать постнагрузку и, таким образом, разгружать ишемизированный миокард левого желудочка. Применение данного элемента также может быть эффективным в купировании стресс-индуцированной стенокардии у пациентов с вариантной стенокардией, по всей вероятности, в результате улучшения регионального миокардиального кровотока, которое связано с дилатацией коронарных артерий.

Отдельного внимания заслуживает влияние Mg на процессы кальцификации гладкомышечных клеток, которые ведут к снижению эластичности сосудов. В экспериментальном исследовании

Montes A.O. et al. (2014) [11] было выявлено, что Mg в концентрации 1,4–3,0 ммоль/л ингибировал кальцификацию и остеотрансформацию гладкомышечных клеток сосудов *in vitro*, причем добавление ингибитора клеточного транспорта Mg 2-аминоэтоксидифенилбората приводило к повторной индукции внутриклеточного отложения Ca. Помимо этого, было выявлено, что высокие концентрации Mg приводили к снижению транскрипции остеогенных факторов Cbfa-1 и Osterix, и, наоборот, увеличивали экспрессию ингибиторов кальцификации остеопротегерина и матриксного Gla-протеина. Также дефицит Mg через потенцирование увеличения активности клеточного Mg может быть ответственным за артериальную гипертензию, которая сопровождается токсикоз беременных. Доказанная эффективность парентеральной терапии препаратами Mg при токсикозе беременных [12], вероятно, обусловлена его антагонизмом Ca.

Shechter M. et al. (2003) [13] выявили, что интралимфоцитарные уровни Mg у пациентов с ИБС после инфаркта миокарда и/или операций по коронарному шунтированию имели сильную прямую корреляционную связь с длительностью физических нагрузок, деятельностью сердца и обратную корреляцию с показателем двойного произведения (частота сердечных сокращений × систолическое артериальное давление). Также было установлено значительное увеличение толерантности к физическим нагрузкам, длительности физических нагрузок, ишемический порог и качество жизни у пациентов со стабильной стенокардией на фоне применения пероральных препаратов Mg в течение 6 месяцев. Еще одно исследование [14] подтвердило эти результаты, установив, что пероральное дополнительное потребление этого макронутриента значительно улучшает его внутриклеточные уровни, максимальное потребление кислорода, фракцию выброса левого желудочка, и сни-

жает стресс-индуцированную частоту сердечных сокращений.

Эндотелий сосудов является активным паракринным, эндокринным и аутокринным органом, который играет решающую роль в сосудистом гомеостазе, секретируя медиаторы, регулирующие тонус и диаметр сосудов, факторы коагуляции, сосудистого воспаления, пролиферацию клеток и миграцию, во взаимодействии и активности тромбоцитов и лейкоцитов, а также в формировании тромба [15]. Поэтому эндотелиальная дисфункция признана основным фактором в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности и по праву может считаться дополнением к классическим сердечно-сосудистым факторам риска [16].

Было выявлено, что эндотелиальная функция коррелирует с внутриклеточным уровнем Mg, измеренным в клетках подъязычного эпителия, при этом терапия препаратами Mg приводит к значимому ее улучшению, а также увеличению толерантности к физическим нагрузкам. Также было установлено, что гипомagneзиемия выборочно ингибирует высвобождение оксида азота (NO) из эндотелия коронарных артерий. Paravicini T.M. et al. (2009) [17] продемонстрировали значимое повышение АД при снижении внутриклеточного содержания Mg по сравнению с его нормальным гомеостазом. Низкие внутриклеточные уровни данного элемента ассоциированы со сниженной эндотелиальной функцией на фоне снижения сывороточной концентрации NO и эндотелиальной NO синтазы по сравнению с нормальными и/или высокими внутриклеточными концентрациями Mg. Поскольку NO является мощным эндогенным вазодилатором и ингибитором агрегации тромбоцитов, гипомagneзиемия может способствовать вазоконстрикции и тромбозу коронарных артерий.

Дефицит Mg активно способствует воспалительной реакции эндотелия сосудов. Потребление

данного макроэлемента обратно пропорционально маркерам системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у здоровых [18] и женщин постменопаузального возраста [19].

Роль Mg в инициации и развитии атеросклероза

Эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах, таких как США, Южная Африка, Финляндия, Франция, Англия, Канада, Германия и Нидерланды [3], продемонстрировали связь между содержанием Mg в питьевой воде и смертностью от ИБС.

Исследование риска атеросклероза [20], в котором принимали участие 11 740 изначально здоровых пациентов без ИБС, выявило, что, несмотря на коррекцию традиционных факторов риска ССЗ, самый высокий риск ИБС, а также внезапной сердечной смерти, был у испытуемых с самым низким уровнем Mg сыворотки, и наоборот.

Amighi J. et al. (2004) [21] при исследовании 323 пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий и перемежающейся хромотой в течение 2 лет, выявили увеличение риска возникновения острых цереброваскулярных событий у пациентов с низкой концентрацией Mg сыворотки крови.

Есть данные, что эффект Mg в профилактике ССЗ может быть частично связан с уменьшением воспалительного ответа. В исследованиях, проводимых на животных, экспериментально вызванный дефицит Mg индуцировал воспалительный ответ, который характеризовался активацией лейкоцитов и макрофагов, секрецией провоспалительных цитокинов и белков острой фазы в дополнение к чрезмерному высвобождению свободных радикалов [22–24]. Увеличение внеклеточной концентрации этого элемента приводило к уменьшению иммунного ответа, в то время как ее снижение – к активации фагоцитов и эндотелиальных клеток. Воспаление, индуцированное на фоне экспериментального дефицита Mg,

является механизмом, который вызывает гипертриглицеридемию и атерогенные изменения в липидном профиле. Как было указано ранее, дефицит Mg потенцирует эндотелиальную дисфункцию, что играет важную роль в атерогенезе.

Магний также играет роль в регуляции обмена липидов, хотя механизм остается до конца не изученным [3]. Он является важным кофактором двух ферментов, которые участвуют в липидном обмене: лецитинхолестеринацилтрансфераза и липопротеинлипаза. В экспериментальных исследованиях на животных было выявлено, что добавление терапевтических доз данного макроэлемента практически не влияло на изменение липидного профиля при применении гиперхолестериневой диеты, хотя в условиях нормальной диеты на фоне недостаточного потребления Mg отмечалось значимое повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов с пропорциональным снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) при сравнении с нормальным гомеостазом Mg [25]. Другими исследователями было выявлено значимое повышение антиатерогенных фракций холестерина (ХС), таких как ХС ЛПВП, ЛПВП-2, ЛПВП-3 при потреблении высоких концентраций данного макроэлемента, хотя корреляция с уровнем аполипопротеина А1 отсутствовала [26].

Отдельное внимание стоит обратить на работу, в которой определялось влияние потребления животными морской глубоководной воды, богатой неорганическими элементами, Mg в том числе. Исследователи выявили, что потребление высокой концентрации Mg отрицательно коррелировало с концентрацией общего ХС, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), а также с сывороточным уровнем вторичных продуктов перекисного окисления липидов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой у гиперхолестеринемических особей [27].

Активация тромбоцитов является основным фактором, приводящим к острому сосудистому тромбозу, который имеет главенствующее значение в патогенезе острого инфаркта миокарда и осложнениях коронарной баллонной ангиопластики и стентирования. Исследования продемонстрировали, что Mg может подавлять активацию тромбоцитов за счет ингибирования тромбоксана А₂ или потенцирования синтеза антитромбоцитарных факторов, таких как простагландин (PGI₂). Взаимодействие фибриногена и гликопротеина IIb–IIIa регулируется двухвалентными катионами. Повышение сывороточного уровня Mg может препятствовать соединению фибриногена и гликопротеина IIb–IIIa за счет изменения структуры рецептора. Это может быть вызвано антагонизмом ионов Mg и Ca на кальций-связывающей субъединице гликопротеина IIb. Так как связывание фибриногена с оболочкой тромбоцитов и поверхностная экспрессия Р-селектина требует предварительной клеточной активации, ингибирующее действие Mg, по видимому, связано с прямым вмешательством катиона во взаимодействие рецептора и агониста или во внутриклеточную трансдукцию сигнала [3].

Внутривенное введение Mg здоровым волонтерам подавляло как АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов (на 40%), так и связывание фибриногена или поверхностную экспрессию GMP 140 и гликопротеина IIb–IIIa на 30% [28]. Таким образом, фармакологические концентрации данного элемента эффективно ингибируют функцию тромбоцитов *in vitro* и *ex vivo*.

Rukshin V. et al. (2002) [29] продемонстрировали, что внутривенное введение сульфата Mg приводило к время-зависимому ингибированию острого тромбоза стента без каких-либо гемостатических или значительных гемодинамических осложнений *ex vivo*. Другая группа исследователей выявила, что дефицит Mg был

ассоциирован с острыми коронарными событиями, в том числе вследствие ретромбоза, у пациентов с инфарктом миокарда после имплантации стента с лекарственным покрытием [30].

Роль Mg в проводящей системе сердца

Дефицит Mg также ассоциирован с внутриклеточной гипокалиемией, гипернатриемией и увеличением возбудимости клеток. Он оказывает незначительное влияние на электрофизиологические процессы: удлиняет фактическое и скорректированное время восстановления функции синусового узла, атриовентрикулярное проведение, относительный и эффективный рефрактерные периоды, несколько увеличивает продолжительность QRS. Было установлено, что дефицит Mg увеличивает риск возникновения фибрилляции предсердий после кардиохирургических интервенционных вмешательств и может быть рекомендован для применения у данной группы пациентов. Mg успешно использовался для купирования резистентной желудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолии, индуцированной токсическим действием препаратов наперстянки и эпизодов желудочковой тахикардии типа *torsade de pointes* [31].

Mg также может быть эффективным при купировании эпизодов наджелудочковой аритмии, таких как мультифокусная предсердная тахикардия. Не так давно препараты Mg были рекомендованы Американской ассоциацией сердца, как средство третьей линии (после амиодарона и лидокаина) для возвращения к жизни пациентов с беспульсовой желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков [3]. Терапия препаратами Mg может увеличить эффективность коррекции гипокалиемии, так как данный элемент является кофактором молекулы АТФ [32].

Роль Mg в развитии ХСН

У пациентов с ХСН также отмечается дефицит Mg. Причем,

было выявлено, что возникновение ХСН при Mg-дефицитных состояниях у пациентов с ССЗ встречается в 2,5 раза чаще, и в 1,66 раза чаще при наличии факторов риска развития ССЗ. Кроме вышеперечисленных патогенетических механизмов, которые могут оказывать комплексное влияние на риск инициации ХСН, дисгомеостаз Mg у данной группы пациентов усугубляет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и применение диуретиков, которые совместно или по отдельности приводят к повышенным потерям калия и Mg [32]. Дефицит данного элемента стимулирует синтез и секрецию альдостерона, в то время как избыточное поступление Mg ингибирует поступление Ca в клетку и тем самым уменьшает синтез альдостерона [33]. Кроме того, нарушение обмена Mg играет решающую роль в нарушении синтеза и метаболизма витамина D, дефицит которого в последнее время рассматривается в качестве самостоятельного фактора риска развития ССЗ, в том числе ХСН [34]. Активность 25-гидроксилазы, 1 α -гидроксилазы и 24-гидроксилазы, которые регулируют концентрацию 25-гидрокси-витамина D, а также связывающий белок витамина D, являются Mg-зависимыми. Поэтому дефицит Mg может приводить к снижению концентрации 1,25-дигидрокси-витамина D и потенцировать общепринятые факторы риска развития ХСН [35]. При этом, 1,25-гидрокси-витамин D непосредственно регулирует как всасывание, так и экскрецию Mg.

Кроме того, в исследовании на животных было выявлено, что краткосрочный дефицит Mg индуцирует оксидативное повреждение кардиомиоцитов, увеличивает образование 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина, а также повышает экспрессию нейтральной сфингомиелиназы и p53 на мышечных клетках аорты и сердца [36], что может приводить к дисфункции левого желудочка. Имеющиеся данные позволяют предположить, что комбинация механизмов мо-

жет действовать совокупно или даже синергически, обеспечивая протекцию кардиомиоцитов, что может объяснить необходимость использования Mg в комбинированной терапии у пациентов с ССЗ, в том числе для первичной и вторичной профилактики ХСН [3, 37]. Назначение экзогенного Mg призвано предотвратить истощение внутриклеточного Mg, калия и высокоэнергетических фосфатов, улучшить миокардиальный метаболизм, предотвратить внутримитохондриальное накопление Ca и, соответственно, уменьшить уязвимость от кислород-зависимых свободных радикалов. Также в одном из исследований было выявлено, что коррекция гомеостаза Mg может потенцировать улучшение эндотелиальной функции и диастолической функции левого желудочка у пациентов с эссенциальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью, получающих в составе комплексной терапии диуретик торасемид [38].

Также было выявлено [39], что у пациентов с ХСН III функционального класса (ФК) по классификации New York Heart Association (NYHA) низкий сывороточный уровень Mg (≤ 2 мЭкв/л) был связан с увеличением сердечно-сосудистой смертности, хотя не имел связи с количеством госпитализаций по поводу ХСН, по сравнению с пациентами контрольной группы, у которых Mg сыворотки крови находился в референсных пределах. Причем, было замечено, что большинство летальных исходов имели аритмическую природу. Кроме того, Steapura O.V. et al. (2009) [40] продемонстрировали, что применение препаратов Mg в комбинированной терапии пациентов с ХСН IV ФК по NYHA увеличивало показатель годичной выживаемости, а также улучшало клинические симптомы и качество жизни по сравнению с группой плацебо. В недавнем исследовании, в котором принимали участие пациенты с ЭГ и ХСН III-IV ФК по NYHA, удалось выявить не только улучшение качества жизни, клинических симптомов и толерант-

ности к физическим нагрузкам, но и значимое снижение маркера прогрессирования ХСН NT-pro-BNP на фоне терапии оротатом Mg. Данный показатель снизился с 4761 ± 2284 до 3516 ± 2114 пг/мл ($p < 0,01$) в течение 1 недели [41, 42]. Исходя из вышеперечисленных данных можно предположить, что терапия препаратами Mg у пациентов с тяжелой ХСН возможна в комбинации со стандартной терапией и может увеличивать выживаемость пациентов, улучшать

клинические симптомы и качество жизни. Открытым остается вопрос о необходимости и эффективности коррекции дисгомеостаза данного элемента у пациентов с ХСН I–II ФК по NYHA, что несомненно открывает перспективы для дальнейших исследований.

Заключение

Магний играет важную роль в патогенетических механизмах развития ССЗ, оказывая влияние на сосудистый тонус, эндотелиальную

функцию, процессы атерогенеза, агрегацию тромбоцитов, систему коагуляции и проводящую систему сердца. Представленные данные указывают на необходимость оценки гомеостаза данного элемента в условиях практического здравоохранения и его коррекции с целью оптимизации профилактики и лечения ССЗ. Несмотря на обширность имеющихся данных, остаются нерешенные вопросы, что открывает перспективы для дальнейших исследований. ■

Список литературы

1. Russia in figures. 2016: Statistical handbook. Moscow: Rosstat, 2016. – P. 545. Russian (Россия в цифрах. 2016: Краткий статистический сборник. Москва: Росстат, 2016. – 545 с.)
2. Starostin I.V. Place of Magnesium Salts in the Treatment of Cardiovascular Disease. *Cardiology*. – 2012; 52 (8): 83–8. Russian (Старостин И.В. Место магния в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. – 2012; 52 (8): 83–8).
3. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. – 2015; 7 (9): 8199–226.
4. Nielsen F.H., Johnson L.A. Data from Controlled Metabolic Ward Studies Provide Guidance for the Determination of Status Indicators and Dietary Requirements for Magnesium. *Biol Trace Elem Res*. – 2016; published online 24 oct. 2016. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12011-016-0873-2>. DOI: 10.1007/s12011-016-0873-2.
5. Jahnen-Dechent J., Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J*. – 2012; 5: 3–14.
6. Gröber U. Magnesium. In *Micronutrients: Metabolic Tuning-Prevention-Therapy*, 1st ed. Stuttgart, Germany: MedPharm Scientific Publishers. – 2009. – P. 159–66.
7. Cohen L. Physiologic assessment of magnesium status in humans: a combination of load retention and renal excretion. *IMAJ*. – 2006; 2: 938–9.
8. Gröber U. Interactions between drugs and micronutrients. *Med Monatsschr Pharm*. – 2006; 29: 26–35.
9. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Yudina N.V. et al. Magnesium Deficiency and Dysregulation of Vascular Tone. *Cardiology*. – 2014; 7: 66–72. Russian (Громова О.А., Торшин И.Ю., Юдина Н.В. и др. дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов. *Кардиология*. – 2014; 7: 66–72).
10. Kircelli F., Peter M.E., Ok E.S., et al. Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner. *Nephrol Dial Transplant*. – 2012; 27 (2): 514–21.
11. Montes A.O., Guerrero F., Martinez-Moreno J.M., et al. Magnesium Inhibits Wnt/ β -Catenin Activity and Reverses the Osteogenic Transformation of Vascular Smooth Muscle Cells. *PLoS One*. – 2014; 9 (2): e89525.
12. Das M., Ray Chaudhuri P., Mondal B.C., et al. Assessment of serum magnesium levels and its outcome in neonates of eclamptic mothers treated with low-dose magnesium sulfate regimen *Indian J. Pharmacol*. – 2015; 47 (5): 502–8.
13. Shechter M., Bairey Merz C.N., Stuehlinger H.G., et al. Oral magnesium supplementation improves exercise duration and quality of life in patients with coronary artery disease. *Am J. Cardiol*. – 2003; 91: 517–21.
14. Pokan R., Hofmann P., von Duvillard S.P., et al. Oral magnesium therapy, exercise heart rate, exercise tolerance, and myocardial function in coronary artery disease patients. *Br J. Sports Med*. – 2006; 40: 773–8.
15. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function cardiac events. *Circulation*. – 2005; 111: 363–8.
16. Shechter M., Sherer Y. Endothelial dysfunction: a crystal ball prediction for enhanced cardiovascular risk? *Isr Med Assoc J*. – 2003; 5: 736–8.
17. Paravicini T.M., Yogi A., Mazur A., Touyz R.M. Dysregulation of vascular TRPM7 and annexin-1 is associated with endothelial dysfunction in inherited hypomagnesemia. *Hypertension*. – 2009; 53: 423–9.
18. Song Y., Li T.Y., van Dam R.M., et al. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J. Clin Nutr*. – 2007; 85: 1068–74.
19. Chacko S.A., Song Y., Nathan L., et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care*. – 2010; 33: 304–10.
20. Kieboom B.C., Niemeijer M.N., Leening M.G., et al. Hoorn serum magnesium and the risk of death from coronary heart disease and sudden cardiac death. *J. Am Heart Assoc*. – 2016; 5 (1): e002707.
21. Amighi J., Sabeti S., Schlager O., et al. Low serum magnesium predicts neurological events in patients with advanced atherosclerosis. *Stroke*. – 2004; 35: 22–7.
22. Pachikian B.D., Neyrinck A.M., Deldicque L., et al. Changes in intestinal bifidobacteria levels are associated with the inflammatory response in magnesium-deficient mice. *J. Nutr*. – 2010; 140: 509–14.
23. Lin C.Y., Tsai P.S., Hung Y.C., Huang C.J. L-type calcium channels are involved in mediating the anti-inflammatory effects of magnesium sulphate. *Br J. Anaesth*. – 2010; 104: 44–51.

24. King D.E. Inflammation and elevation of C-reactive protein: does magnesium play a key role? *Magnes Res.* – 2009; 22: 57–9.
25. Kieboom B.C., Niemeijer M.N., Leening M.G., et al. Hoorn Inadequate dietary magnesium intake increases atherosclerotic plaque development in rabbits. *J. Am Heart Assoc.* – 2016; 5 (1): e002707.
26. Fu Z.Y., Yang F.L., Hsu H.W., Lu Y.F. Drinking deep seawater decreases serum total and low-density lipoprotein-cholesterol in hypercholesterolemic subjects. *J. Med Food.* – 2012; 15 (6): 535–41.
27. Chen Y., Wang X., Shen Z. et al. Effects of dietary components on high-density lipoprotein measures in a cohort of 1,566 participants. *Lipids Health Dis.* – 2015; 20: 14–34.
28. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., 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.
29. Rukshin V., Shah P.K., Cercek B., et al. Comparative antithrombotic effects of magnesium sulfate and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors tirofiban and eptifibatid in a canine model of stent thrombosis. *Circulation.* – 2002; 105: 1970–5.
30. An G., Du Z., Meng X., et al. Association between low serum magnesium level and major adverse cardiac events in patients treated with drug-eluting stents for acute myocardial infarction. *PLoS One.* – 2014; 9 (6): e98971.
31. Vierling W., Liebscher D.H., Micke O., et al. Magnesium deficiency and therapy in cardiac arrhythmias: Recommendations of the German Society for Magnesium Research. *Deutsch. Med. Wochenschr.* – 2013; 138: 1165–71.
32. Elin R.J. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res.* – 2010; 23: 194–8.
33. Gao X., Peng L., Adhikari C.M., et al. Spironolactone reduced arrhythmia and maintained magnesium homeostasis in patients with congestive heart failure. *J. Card Fail.* – 2007; 13: 170–7.
34. Povoroznyuk V.V., Snezhitskiy V.A., Yankouskaya L.V., et al. Extraskeletal effects of vitamin D: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Journal of the Grodno State Medical university.* – 2015; 2 (50): 6–15. Russian (Поворознюк В.В., Снежницкий В.А., Янковская Л.В. и др. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2015; 2 (50): 6–15.)
35. Rosanoff A., Dai Qi, Shapses S.A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? *American Society for Nutrition. Adv Nutr.* – 2016; 7: 25–43.
36. Shah N.C., Shah J.G., Li Z., et al. Short-term magnesium deficiency downregulates telomerase, upregulates neutral sphingomyelinase and induces oxidative DNA damage in cardiovascular tissues: relevance to atherogenesis, cardiovascular diseases and aging. *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2014; 7: 497–514.
37. Shechter M., Shechter A. Magnesium and myocardial infarction. *Clin Calcium.* – 2005; 11: 111–5.
38. Kolomiyets V.V., Mailian D.E., Tretyak L.A., et al. Influence of renal calcium and magnesium egestion optimization on diuretics antihypertensive and cardioprotective properties. *Belgorod State university Scientific Bulletin Medicine Pharmacy.* – 2015; 10 (207): 63–9. Russian (Коломиец В.В., Майлян Д.Э., Третьяк Л.А. и др. Влияние оптимизации почечной экскреции кальция и магния на антигипертензивные и кардиопротекторные свойства диуретиков. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. серия: Медицина. Фармация.* – 2015; 10 (207): 63–9).
39. Adamopoulos C., Pitt B., Sui X., et al. Low serum magnesium and cardiovascular mortality in chronic heart failure: A propensitymatched study. *Intern J. Cardio.* – 2009; 136: 270–7.
40. Stepura O.B., Martynow A.I. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH). *Intern J. Cardiol.* – 2009; 131: 293–5.
41. Kisters K., Gremmler B., Gröber U. Natriuretic peptides, hypertension, heart insufficiency and magnesium. *Adv Tech Biol Med.* – 2015; 3: 134.
42. Kisters K., Gremmler B., Gröber U. Magnesium deficiency in hypertensive heart disease. *J. Hypertens.* – 2015; 33: e273.

Впервые опубликовано в «Российском кардиологическом журнале», №6 (146), 2017 г., стр. 167–172.

Выбор антитромбоцитарной терапии у пациентов со стабильной стенокардией



М.В. Архипов
ФГБОУ ВО «УГМУ» МЗ РФ, г. Екатеринбург

История открытия и применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) насчитывает более 120 лет. Открытая в качестве жаропонижающего и обезболивающего средства на сегодняшний день АСК наиболее широко используется для профилактики осложнений атеросклеротического поражения коронарных и периферических артерий. Несмотря на большое количество исследований, проведенных с АСК у пациентов для первичной и вторичной профилактики ССЗ, в практике остается целый ряд нерешенных вопросов: выбор дозы препарата из диапазона рекомендуемых, продолжительность антитромботической терапии, диагностика и терапия резистентности к АСК, а также проблема профилактики желудочно-кишечных кровотечений на фоне терапии АСК.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, стабильная стенокардия, кишечнорастворимая форма, переносимость.

M.V. Arkhipov
Ural State Medical University, Ekaterinburg

Selection of antiplatelet therapy for patients with stable angina

Acetylsalicylic acid (ASA) has a 120-years long history. First ASA was used as an antipyretic and anesthetic medicine, nowadays it is widely prescribed to patients with coronary arteries disease as antithrombotic cure for prevention of major adverse cardiovascular events (MACE). Though there are a lot of trials about usage of ASA for first and secondary MACE prevention still there are unmet clinical needs – dosage choice, the therapy length, diagnostic and management of ASA resistance, and also the prophylaxis of gastroenteric hemorrhages.

Keywords: acetylsalicylic acid, stable angina, enterosoluble form, tolerability.

Аспирин является краеугольным камнем в фармакологической профилактике артериального тромбоза [1]. Большинство рекомендаций гласят, что у пациентов со стабильной стенокардией показана терапия АСК неопределенно долго при самом высоком классе рекомендаций и уровне доказательности – 1А [1–3]. Однако в последнее время все чаще возникает вопрос о целесообразности неопределенно длительного применения АСК у пациентов со стабильной стенокардией¹. Так, согласно Российским рекомендациям по ведению пациентов с ХСН (2016), которая часто сопутствует ИБС, терапия АСК может быть рассмотрена лишь у пациентов, перенесших ОКС не более 8 недель назад и подвергнутых процедурам чрескожного внутрисосудистого воздействия (Ib, B) в связи с отсутствием влияния на прогноз, а также нивелированием

эффектов препаратов, влияющих на основные средства лечения ХСН [4]. Также длительная терапия может вызывать целый ряд проблем – желудочно-кишечные нарушения, бронхиальную астму, подагру и др.

Основой антиагрегантного действия АСК, принимаемой в дозах, используемых в кардиологии для вторичной профилактики ССЗ (40–325 мг), является ее способность необратимо ингибировать фермент циклооксигеназу1 (ЦОГ-1), блокируя таким образом каскад превращения арахидоновой кислоты в простагландины и тромбоксан А2 (ТхА2) – мощный индуктор тромбоцитарной активности [5]. В настоящее время наиболее часто используемыми дозами АСК в РФ являются 75 и 100 мг, что обосновано рекомендуемым диапазоном доз в современных кардиологических руководствах по ведению пациентов. Однако прямого сравнения эф-

¹ Paul M. Ridker, MD, MPH; John G.F. Cleland, MD Aspirin Advocate vs Skeptic: Any Common Ground? <http://www.medscape.com/viewarticle/833672>

фективности и безопасности этих доз в рандомизированных клинических исследованиях не проводилось.

Первоначально считалось, что дозы более 500 мг могут иметь некоторые преимущества перед более низкими дозами [6]. Тем не менее эта точка зрения не получила подтверждения. Так, в 2002 г. Antithrombotic Trialists' Collaboration проанализировали 287 исследований с включением 135 тыс. пациентов и пришли к выводу, что применение АСК в диапазоне доз 75–150 мг, по крайней мере, столь же эффективно, как и 325 мг, в то время как эффективность доз менее 75 мг вызывает сомнения [7, 8]².

Попытка сравнения безопасности различных доз АСК была проведена в опубликованном в 2005 г. мета-анализе, включавшем результаты применения препарата у 192 036 пациентов из 31 рандомизированного исследования. Согласно выводам данного исследования, статистически значимых различий в количестве больших кровотечений между дозами АСК <100 мг и 100–200 мг не было установлено, но при этом выявлена разница в случае учета всех кровотечений – минимальное количество всех кровотечений было определено в группе <100 мг [9]. Вместе с тем в 2005 г. в том же журнале был опубликован комментарий Matt Fisher и Volker Knappertz, который поставил под сомнение саму методику данного мета-анализа и, соответственно, правомерность его результатов [10]. Кроме того, результаты исследования Primary Prevention Project (PPP), вошедшего в мета-анализ, учитывались в группе принимавших АСК в дозе <100 мг, однако из публикации результатов данной работы известно, что пациенты принимали АСК в дозе 100 мг в сутки [11].

В действующем руководстве Европейского общества кардиологов по ведению пациентов со стабильной стенокардией применение АСК рекомендуется паци-

ентам в диапазоне доз 75–150 мг в сутки [1]. Основой данной рекомендации послужили результаты анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002 г., где был сделан вывод об отсутствии различий по количеству больших кровотечений для доз АСК <325 мг [7].

Практическую трудность представляет поддержание приверженности к назначенному лечению у пациентов, принимающих АСК с профилактической целью. Так, по данным российского проспективного фармакоэпидемиологического исследования ФОРПОСТ, 74,9% пациентов после ОКС сообщали, что самостоятельно приостанавливали или полностью прекращали прием АСК. При этом до 25% больных полностью прекращали терапию препаратом по причине нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [12]. Таким образом, одним из способов повышения эффективности профилактического применения АСК является повышение приверженности за счет улучшения переносимости АСК со стороны ЖКТ.

Хорошо известно, что механизм повреждающего действия АСК на стенку желудка включает два компонента: системный и местный.

Системное воздействие обусловлено механизмом действия АСК – после всасывания она блокирует синтез простагландинов, в том числе простагландинов E₂ (PGE₂), которые участвуют в синтезе защитной слизи желудка. Это, в свою очередь, приводит к постепенному разрушению бикарбонатного слоя слизистой желудка и увеличивает риск повреждения его стенки агрессивной средой желудка [13, 14].

Данное отрицательное действие пытались уменьшить путем снижения применяемых доз АСК. Однако это дало эффект только до определенного момента – оказалось, что различия по количеству больших кровотечений для доз АСК <325 мг отсутствуют. Данный феномен может объясняться тем, что воздей-

ствие на синтез простагландинов проявляется даже при использовании минимальных доз, а именно 10 мг в сутки. Тем самым, было показано, что дальнейшее снижение дозы АСК не приводит к клинически значимым выгодам по показателям безопасности. Тем не менее для доз ниже 150 мг отмечалась тенденция к более редким кровотечениям, поэтому верхней границей диапазона доз стало значение 150 мг в сутки.

С другой стороны, как было отмечено выше, эффективность доз менее 75 мг вызывает сомнения, т.к. недостаточна доказательная база.

Таким образом, возможности коррекции системного действия АСК на сегодняшний день исчерпаны.

Механизм местного повреждающего действия, в свою очередь, также обусловлен двумя причинами.

С одной стороны, учитывая, что АСК практически не растворяется в кислом содержимом желудка (при pH среды <3,5 большая часть молекул АСК не растворяется) [15], при попадании таблетки внутрь желудка происходит прямой контакт частично фрагментированной АСК со слизистой, что приводит к повреждению стенки механическим путем (оседание кристаллов АСК на слизистой). Действительно, прием «незащищенной» АСК ведет к эндоскопически наблюдаемым острым повреждениям слизистой желудка, отмечающимся в пределах 1 часа от момента приема таблетки [13, 14].

Отдельно стоит отметить, что АСК практически не всасывается в желудке (максимальное всасывание при предварительном растворении составляет 10%) [15], поэтому чем дольше препарат находится в желудке, тем к большим повреждениям он может привести.

С другой стороны, молекулы АСК обладают липофильными свойствами, что придает им сродство к мембране клеток и позволяет проникнуть внутрь клетки слизистой стенки желудка. Внутри-

² Здесь и далее по тексту выделено АО «БАЙЕР»

клеточное содержимое при этом обладает нейтральной кислотностью, в которой молекула АСК легко диссоциирует на ионы. В ионизированном состоянии АСК не может покинуть пределов клетки и поэтому происходит процесс ее постепенного накопления во внутриклеточном пространстве, что в конечном итоге приводит к гибели клеток слизистой желудка. Этот механизм получил название «ионного захвата» или «ионной ловушки» [13, 16].

Учитывая эти данные, был принят ряд попыток для уменьшения местного повреждающего действия АСК.

Первым и наиболее многообещающим подходом к улучшению толерантности ЖКТ к АСК являлась кишечнорастворимая (КР) форма [5, 17]. Обоснование использования КР оболочки состоит в том, что, с одной стороны, абсорбция АСК в желудке незначительная (10%), а с другой стороны, доказано, что для повреждения желудка необходим прямой контакт активного вещества АСК и слизистой желудка. При использовании КР оболочки АСК попадает в наиболее благоприятную для растворения и всасывания среду – щелочную.

В двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании влияния разных форм АСК на слизистую оболочку желудка было продемонстрировано, что уже на 1-е сутки после начала приема препаратов на эндоскопии отмечалось статистически значимое снижение степени повреждения желудка и 12-перстной кишки в группе принимавших Аспирин Кардио по сравнению с получавшими незащищенную АСК. Эта разница дополнительно увеличивалась на 7-е сутки приема препарата [18].

Самым крупным опубликованным исследованием на сегодняшний день является проспективное эпидемиологическое исследование переносимости препарата Аспирин Кардио [16]. В рамках данного исследования более 1,5 тысяч пациентов, принимавших незащищенную АСК, перевели на

Аспирин Кардио и продолжили наблюдение за ними в течение 2 лет. Уже через 3 месяца отмечалось выраженное снижение количества жалоб на такие симптомы, как дискомфорт в желудке или изжога. Через 2 года количество упомянутых жалоб снизилось на 85 и 78% соответственно.

Второй путь уменьшения местного повреждающего действия АСК – это использование лекарственных форм, содержащих буферный компонент. Добавление буфера в таблетку АСК направлено на то, чтобы ускорить ее эвакуацию из полости желудка, ограничив тем самым продолжительность прямого повреждающего контакта слизистой ткани и АСК. И тем не менее эти формы не исключают прямого эрозивного действия, а также опосредованного ионным захватом повреждения слизистой желудка [15].

В то же время остается открытым вопрос: обладает ли АСК, особенно в кишечнорастворимой оболочке, повреждающим действием на слизистую тонкого кишечника (дистальнее 12-перстной кишки)?

Прежде всего стоит отметить, что любая форма АСК всасывается в тонком кишечнике [8].

Есть ряд публикаций, освещающих проблему влияния АСК в КР оболочке на тонкий кишечник. Однако все эти исследования имели ряд серьезных ограничений:

- не оценивалась причинно-следственная связь (т.е. не подтверждено отрицательное действие АСК в кишечнорастворимой оболочке, так как не исключались другие причины);
- небольшое число пациентов, включенных в исследование;
- во всех исследованиях проводился прицельный поиск поражений тонкого кишечника на фоне АСК. При этом нет данных о клиническом значении полученных результатов.

Таким образом, надежность результатов этих исследований вызывает сомнения и на сегодняшний день отсутствуют основания предполагать наличие повышенного риска кишечных энтеропатий при

применении АСК в той или иной форме.

Остается нерешенным вопрос о целесообразности назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП). В существующих российских и международных руководствах по ведению пациентов со стабильной ИБС отсутствуют рекомендации по назначению или «неназначению» этого класса препаратов. ИПП рекомендованы пациентам после ОКС, получающим двойную антиагрегантную терапию и имеющим повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений (класс рекомендаций I, уровень доказанности B) [19–22], а также у пациентов с фибрилляцией предсердий и ОКС в случае назначения «тройной» терапии – антикоагулянт и двойная антиагрегантная терапия [23]. Во всех остальных клинических ситуациях этот вопрос решается индивидуально лечащим врачом.

По данным мета-анализа (2015) рандомизированных исследований, назначение ИПП снижает риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ на 74% по сравнению с плацебо. В то же время авторы одной из последних публикаций (от 13 июня 2017 г.), представляя результаты своего популяционного когортного исследования, направленного на оценку риска развития геморрагических осложнений на фоне терапии АСК у пациентов различных возрастных групп, рассуждают о целесообразности назначения ИПП для профилактики больших кровотечений из верхних отделов ЖКТ с учетом возраста, а также о необходимости дальнейшего изучения этого вопроса [24]. С этой точки зрения определенный интерес представляет собой ожидаемое рандомизированное клиническое исследование COMPASS, одной из задач которого является оценка эффективности назначения пантопразола пациентам с ИБС и/или заболеванием периферических артерий на фоне терапии АСК и/или ривароксабаном. Результаты подисследования по ИПП ожидаются в 2018 г. [25].

Согласно действующим рекомендациям блокаторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов также могут применяться у пациентов со стабильным течением ИБС [1, 3]. Тиенопиридины необратимо ингибируют АДФ-вызванную агрегацию тромбоцитов. Доказательной базой для применения данных лекарств у больных стабильной ИБС послужило исследование CAPRIE [26]. В этом исследовании, включавшем больных высокого риска (недавно перенесших ИМ, инсульт и страдающих перемежающейся хромотой), клопидогрел оказался эффективнее АСК в дозе 325 мг в отношении профилактики сосудистых осложнений и имел сопоставимый профиль безопасности. Тем не менее анализ подгрупп показал преимущества клопидогрела только у больных с атеросклеротическим поражением периферических артерий. Поэтому клопидогрел следует считать препаратом 2-й линии, назначаемым при непереносимости АСК, или в качестве альтернативы АСК у больных с распространенным атеросклеротическим поражением.

Комбинированная антитромбоцитарная терапия, включающая АСК и тиенопиридин (клопидо-

грел), является стандартом лечения для больных, переживших ОКС, а также для пациентов со стабильной ИБС, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам.

В крупном исследовании CHARISMA, включавшем стабильных пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов или множественными сердечно-сосудистыми ФР, добавление клопидогрела к АСК дополнительной пользы не принесло [27]. Анализ подгрупп этого исследования обнаружил положительный эффект комбинации АСК и клопидогрела лишь у больных с подтвержденным ИМ, ишемическим инсультом или заболеванием периферических артерий [28].

Таким образом, двойная антитромбоцитарная терапия имеет преимущества лишь у отдельных категорий пациентов с высоким риском развития ишемических событий. Рутинное назначение этой терапии больным стабильной ИБС не рекомендовано.

Еще одним серьезным вопросом, требующим обсуждения, является резистентность к терапии АСК. Обсуждению данной проб-

лемы будет посвящена отдельная публикация.

Выводы

- Терапия АСК показана пациентам со стабильной ИБС на неопределенно долгий срок.
- Прекращение терапии АСК часто возникает по причине нежелательных явлений со стороны ЖКТ.
- Снижение количества нежелательных явлений со стороны ЖКТ может способствовать повышению приверженности пациентов к лечению АСК.
- Кишечнорастворимая оболочка, например, препарата Аспирин® Кардио позволяет минимизировать случаи прямого контакта АСК со слизистой желудка, что может привести к снижению количества жалоб пациентов.
- Вопрос о целесообразности назначения ИПП пациентам с ИБС, получающим терапию АСК, требует дальнейшего изучения.
- Рутинное назначение двойной антитромбоцитарной терапии больным стабильной ИБС не рекомендовано. ■

Список литературы

1. 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. *European Heart Journal*. 2013; 34 (38): 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
2. Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Еганын Р.А., Кисляк О.М. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (6 S2): 2–64. [Britov A.N., Pozdnyakov Yu.M., Volkova E.G., Drapkina O.M., Eganyan R.A. National recommendations of cardiovascular prevention. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011; 10 (6 S2): 2–64.]
3. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am Coll Cardiol*. 2012; 60 (24): e44–164. DOI: 10.1016/j.jacc. 2012.07.013
4. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А. и др. Хроническая СН (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017; 18 (1): 3–40. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian heart failure journal*. 2017; 18 (1): 3–40.]. DOI: 10.18087/rhjf. 2017.1.2346
5. Аспирин Кардио – официальная инструкция по применению, аналоги [Internet]. medi.ru. [cited 2018].
6. Hart R.G., Leonard A.D., Talbert R.L., Pearce L.A., Cornell E., Bovill E. et al. Aspirin dosage and thromboxane synthesis in patients with vascular disease. *Pharmacotherapy*. 2003; 23 (5): 579–84. PMID:12741431
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324 (7329): 71–86. PMID:11786451
8. Cooke A.R., Hunt J.N. Absorption of acetylsalicylic acid from unbuffered and buffered gastric contents. *Am J. Dig Dis*. 1970; 15 (2): 95–102. PMID:4905590
9. Serebruany V.L., Steinhubl S.R., Berger P.B., Malinin A.I., Baggish J.S., Bhatt D.L. et al. Analysis of risk of bleeding com-

- plications after different doses of aspirin in 192 036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J. Cardiol.* 2005; 95 (10): 1218–22. DOI: 10.1016/j.amjcard. 2005.01.049
10. Fisher M., Knappertz V. Comments in response to «Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192 036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials». *Am J. Cardiol.* 2005; 96 (10): 1467. DOI: 10.1016/j.amjcard. 2005.06.013
 11. Sacco M., Pellegrini F., Roncaglioni M.C., Avanzini F., Tognoni G., Nicolucci A. et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care.* 2003; 26 (12): 3264–72. PMID:14633812
 12. Багликов А.Н., Рафальский В.В. Значение приверженности пациентов к лечению при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у пациентов, перенесших ОКС: результаты исследования. *Кардиология.* 2012; 52 (9): 22–8. [A.N. Baglikov, V.V. Rafalsky. The Value of Compliance During Chronic Administration of Acetylsalicylic Acid in Patients With Acute Coronary Syndrome: Results of The Study «FORPOST»].
 13. Schrr K. *Acetylsalicylic Acid* [Internet]. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA; 2008 Nov 12 [cited 2018].
 14. Cryer B., Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology.* 1999; 117 (1): 17–25. PMID:10381905
 15. Levy G., Hayes B., «Physiochemical basis of the buffered acetylsalicylic acid controversy. *New Engl. J. Med.* 262: 1053–1058 (1960)» – the backstory. *AAPS J.* 2011; 13 (3): 320–2. DOI: 10.1208/s12248-011-9280-y
 16. Darius H. *Pharmazeutische Zeitung online: Aspirin protect: Anwendungsbeobachtung dokumentiert gute Verträglichkeit* [Internet]. 2006 [cited 2018].
 17. Рафальский В.В., Крикова А.В., Багликов А.Н. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромботического препарата. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009; 8 (7): 102–7. [Rafalskiy V.V., Krikova A.V., Baglikov A.N. Features of the clinical pharmacology of aspirin as antithrombotic drug. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2009; 8 (7): 102–7.]
 18. Dammann H.G., Burkhardt F., Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13 (8): 1109–14. PMID:10468689
 19. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G., Casey D.E., Ganiats T.G., Holmes D.R. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014; 130 (25): e344–426. DOI: 10.1161/CIR. 0000000000000134
 20. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., Bates E.R., Green L.A., Hand M. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004; 110 (9): e82–292. PMID:15339869
 21. Hamm C.W., Bassand J.-P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011; 32 (23): 2999–3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr236
 22. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blömstrom-Lundqvist C. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012; 33 (20): 2569–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215
 23. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal.* 2016; 37 (38): 2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
 24. Li L., Geraghty O.C., Mehta Z., Rothwell P.M., Oxford Vascular Study. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet.* 2017; 390 (10093): 490–9. DOI: 10.1016/S0140–6736 (17) 30770–5
 25. Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease – Full Text View – ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018].
 26. 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. PMID:8918275
 27. Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl J. Med.* 2006; 354 (16): 1706–17. DOI: 10.1056/NEJMoa060989
 28. Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E. et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J. Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (19): 1982–8. DOI: 10.1016/j.jacc. 2007.03.025



 АСПИРИН КАРДИО®

СЕРДЕЧНЫЙ АСПИРИН

Для профилактики инфарктов и инсультов



Торговое название: Аспирин Кардио®. **Международное непатентованное название:** Ацетилсалициловая кислота. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 100 мг или 300 мг. **Показания к применению:** Для снижения риска развития острого инфаркта миокарда при наличии сердечно-сосудистых факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст), для снижения риска заболеваемости и смертности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, для вторичной профилактики инсульта, для снижения риска развития транзиторной ишемической атаки, для снижения заболеваемости и смертности при стабильной и нестабильной стенокардии, для профилактики тромбоза после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, ангиопластика, аортокоронарное шунтирование, артериовенозное шунтирование), для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии при длительной иммобилизации (например, после большого хирургического вмешательства). **Способ применения и дозы:** Для приема внутрь. Таблетки Аспирина кардио следует принимать перед едой, запивая большим количеством жидкости. 100–300 мг/сутки. **Побочные эффекты:** диспепсия, абдоминальные боли и боли в гастроинтестинальной области, воспаление ЖКТ, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, крайне редко приводящие к желудочно-кишечным кровотечениям и перфорациям; кожная сыпь, крапивница, отеки, кожный зуд, головокружения и звон в ушах. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к АСК и другим салицилатам, или к любому из вспомогательных веществ препарата, бронхиальная астма в анамнезе, индуцированная приемом салицилатов и НПВП, острые язвы ЖКТ, геморрагический диатез, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая сердечная недостаточность, сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более, последний триместр беременности, период лактации, детский возраст (до 18 лет). **Применять с осторожностью при следующих состояниях:** при гиперчувствительности к анальгетикам, противовоспалительным, противоревматическим средствам и при других видах аллергии, при наличии в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, при совместном применении с антикоагулянтами, при нарушении функции почек или кровообращения, при нарушении функции печени. Факторами риска являются наличие бронхиальной астмы в анамнезе, сенной лихорадки, полипоза носа, хронических заболеваний дыхательной системы, а также аллергических реакций на другие вещества. **Форма выпуска и упаковка:** По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 2 или 3 контурных упаковки вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку. **Условия отпуска из аптек:** Без рецепта. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия.

PK-LC-5N°013404 от 17.02.2014. PK-LC-5N°013405 от 17.02.2014.

Разрешение № KZ66VBV00000352 от 05.08.2014

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

За информацией обращайтесь по адресу:
ТОО «Байер КАЗ»

ул. Тимирязева, 42, бизнес-центр «Экспо-Сити», пав. 15
050057 Алматы, Республика Казахстан, тел.: +7 727 258-80-40,
факс: +7 727 258 80 39, e-mail: kz.claims@bayer.com



Science For A Better Life

10.21518/2079-701X-2017-5-178-185

Гидролизаты плаценты человека в реконструктивной терапии соединительной ткани хряща и суставов



О.А. Громова¹ – д.м.н., И.Ю. Торшин² – к.ф.-м.н., Е.А. Диброва³ – к.э.н., А.В. Гилельс^{1,2}, В.И. Демидов¹ – к.м.н.

¹ Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Иваново

² Московский физико-технический институт (государственный университет), г. Долгопрудный

³ Медицинская корпорация RHANA, г. Москва

Одним из перспективных направлений клинического применения препаратов на основе гидролизатов плаценты человека (ГПЧ) является лечение ревматоидного артрита. Показано, что пептидные компоненты ГПЧ могут способствовать существенному ускорению восстановления соединительной ткани за счет противовоспалительного и трофического действия. Представлены результаты экспериментальных исследований препаратов на основе ГПЧ для терапии моделей артрита. Рассмотрены перспективы клинического применения препаратов ГПЧ для лечения артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеоартроз, пептиды, регенеративная терапия.

O.A. Gromova¹ – MD, I.Y. Torshin² – Mathematics Physics PhD, E.A. Dibrova³ – PhD in Economics, A.V. Gilel's^{1,2}, V.I. Demidov¹ – PhD in Medicine

¹ Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ivanovo

² Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Dolgoprudny

³ RHANA, Moscow

Human placenta hydrolyzates in reconstructive therapy of connective tissue of cartilage and joints

Treatment of rheumatoid arthritis is one of the promising directions for the clinical application of human placenta hydrolyzates (HPH). HPH peptide components can contribute to a significant acceleration of recovery of connective tissue due to antiinflammatory and trophic effects. The results of experimental studies of HPH-containing medications for the treatment of arthritis models are presented. The prospects for clinical applications of HPH-containing preparations for the treatment of arthritis are discussed.

Keywords: rheumatoid arthritis, osteoarthritis, peptides, regenerative therapy.

Введение

Препараты на основе гидролизатов плаценты человека (ГПЧ) используются в современной клинической медицине начиная с первой четверти XX в. Во многом клиническое использование ГПЧ стало возможным благодаря результатам, полученным известнейшим российским офтальмологом и хирургом В.П. Филатовым (1875–1956) [1]. С 1940-х гг. ГПЧ все более активно начинают исследоваться и в других странах (Германия, Япония, Индия, Франция) [2]. К настоящему времени опубликовано более 4500 статей по эффектам ГПЧ. Результаты проведенных исследований указали на широкий спектр возможного клинического применения ГПЧ: иммуномодуляция, ранозаживление,

нейротрофические эффекты, нормализация пигментации кожи, гепатопротекция и др. (рис. 1).

Одним из перспективных направлений использования препаратов на основе ГПЧ представляется лечение ревматоидного артрита – хронического воспалительного заболевания, приводящего к прогрессирующей деструкции хрящевой ткани суставов и эрозии костной ткани. У пациентов с ревматоидным артритом, особенно у женщин и пациентов с депрессией, все большее распространение получают методы комплементарной и альтернативной медицины, включающие, в частности, инъекции ГПЧ [3].

Экспериментальные [4, 5] и клинические [6, 7] исследования, проведенные в 1950–1960-х гг., по-

казали эффективность использования плацентарных препаратов при лечении артритов [8]. На моделях остеоартроза у кроликов, вызванного моноиодоацетатом, применение ГПЧ ингибировало деградацию протеогликана в суставном хряще, подавляло активность матричных коллагеназ 2 и 9, избыточная активность которых приводит к ускоренной деградации коллагеновых волокон соединительной ткани. Показано, что применение ГПЧ оказывало проекторный эффект на хрящевую ткань коленных суставов [9].

Далее последовательно рассмотрены молекулярно-физиологические механизмы действия ГПЧ на регенерацию соединительной ткани, результаты экспериментальных исследований ГПЧ на моделях артрита



и перспективы клинического применения препаратов на основе ГПЧ для терапии артрита и других патологий костно-мышечной и костно-связочной систем.

Молекулярно-физиологические механизмы действия ГПЧ на регенерацию соединительной ткани

Использование ГПЧ для ускорения процессов регенерации тканей (например, ранозаживления) основано на противовоспалительном, трофическом и антитромботическом эффектах ГПЧ. В эксперименте на модели резаной раны (выполнена биопсия эпителия длиной 8 мм) ГПЧ применялись топически и внутривенно (2,5 мл/кг). При обоих путях введения использование ГПЧ соответствовало значительному сокращению размера раны ($p < 0,05$), индекса тяжести состояния раны ($p < 0,05$), уменьшению среднего количества дней, необходимых для полного заживления ($p < 0,01$), значительному приросту эластичности рубца и прочности на растяжение ($p < 0,01$), заметному увеличению общего тканевого содержания ДНК и белков (в частности, коллагена) [10].

Важным компонентом регенеративного действия ГПЧ является противовоспалительный эффект. В эксперименте введение препарата, стандартизированного ГПЧ в/в достоверно снижало уровни ФНО- α и фермента синтеза простагландинов ЦОГ-2 при избыточно повышенных уровнях/активности этих белков. На моделях артрита отмечены снижение воспаления и повышение болевого порога [11].

Следует отметить, что ГПЧ также характеризуются выраженным противоболевым эффектом. В эксперименте ГПЧ значительно ингибировал выработку фактора некроза опухоли альфа и циклооксигеназы-2, синтезирующей провоспалительные простагландины. В модели хронического артрита применение ГПЧ ослабляет отек, снижает образование гранулемы, увеличивает болевой порог в тесте Рэндалл-Селитто и продлевает время реакции крыс при нагреве поверхности кожи инфракрасными лучами [11].

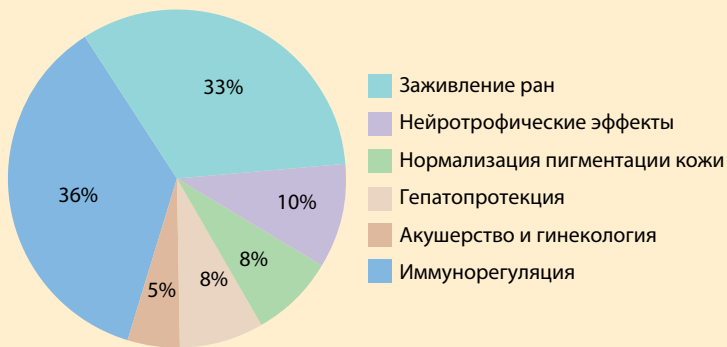


Рисунок 1. Использование плацентарных препаратов в мировой практике. Указан % исследований по соответствующей тематике

Регенеративный, противовоспалительный и противоболевой эффекты ГПЧ обусловлены компонентами пептидного состава. К настоящему времени было предложено несколько различных молекулярных и физиологических механизмов, объясняющих ранозаживляющий эффект ГПЧ: увеличение уровней ростовых факторов фибробластов (ФРФ) [12], быстрая миграция нейтрофилов к ране [13], синтез NO, важнейшего клеточного медиатора в заживлении ран [14]. В частности, в составе некоторых препаратов на основе ГПЧ был найден противовоспалительный дипептид JBP485 (цикло-транс-4-гидроксипролилсерин), который снижает уровни секреции и ФНО-альфа и проявляет антиапоптотический эффект (снижение уровней и активности каспазы-3 – фермента-активатора апоптоза клеток [15]).

В работе [16] представлены результаты комплексного анализа пептидного состава одного из препаратов ГПЧ. В «легкой» фракции препарата (до 3000 Да) были найдены активный пептид нейромедина N и фрагмент активного пептида кокальцитенина. Было показано, что в состав данного препарата ГПЧ входят пептидные фрагменты факторов роста фибробластов (ФРФ), фактора роста гепатоцитов (ФРГ, англ. HGF), инсулиноподобного фактора роста (ИФР, англ. IGF), эпидермальный фактор роста (ЭФР, англ. EGF), фактор роста нервов (ФРН, англ. NGF) и др. Эти ростовые факторы значительно ускоряют процессы регенерации поврежденных тканей и в то же время не оказывают существенного воздействия на здоровые ткани.

Результаты проведенных исследований указали на широкий спектр возможного клинического применения ГПЧ: иммуномодуляция, ранозаживление, нейротрофические эффекты, нормализация пигментации кожи, гепатопротекция и др.

Для регенерации соединительной ткани наиболее важна активность факторов роста фибробластов, которые индуцируют клеточное деление фибробластов, хондроцитов, остеоцитов и других видов клеток соединительной ткани. Белки ФРФ связываются рецепторами ФРФ (FGFR) 4-х различных типов. Связываясь с одноименными рецепторами, ФРФ активируют несколько путей передачи сигнала, в т.ч. с участием таких широко известных сигнальных белков, как Mg-зависимые MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы), ERK (внеклеточно регулируемые киназы), фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), фосфолипаза-C-гамма, JNK (Jun N-терминальная киназа) и PKC (протеинкиназа-C). Активация рецепторов вызывает фосфорилирование определенного тирозинового остатка белка FRS2, который затем взаимодействует с сигнальными белками Grb2, SOS, GAB1 и др. Эти начальные события способствуют устойчивой активации сигнального белка Ras, который, в свою очередь, активирует MEK-MAPK путь, ведущий к изменениям в транскрипции генов, отвечающих, в частности, за структуру соединительной ткани (рис. 2).

В составе препарата ГПЧ достоверно установлено присутствие пептида с аминокислотной последо-

вательностью КРҮҮІ [16], соответствующего биологически активному пептиду нейромедина N, характеризующемуся анальгезическим эффектом [17]. Низкоаффинные рецепторы типа NTS2 играют важную роль в осуществлении антиноцицептивных свойств нейромедина. В экспериментальном исследовании [18] было показано, что связывание NTS2-рецепторами активного пептида нейромедина приводит к интернализации рецептора внутри клетки с последующей активацией внутриклеточного сигнального каскада внеклеточно-регулируемых киназ 1/2 (ERK1/2), который, как известно, вовлечен в выживание клеток (нейронов, гепатоцитов, клеток эндотелия и др.). Интернализация рецептора (т.е. перемещение рецептора внутрь клетки) и активация сигнальных путей ERK1/2 относятся к числу молекулярно-клеточных механизмов осуществления анальгезии (рис. 3).

Заметим, что помимо анальгетического действия пептида нейромедина противоположное действие ГПЧ также осуществляется путем ингибирования передачи сигналов по сигнальному каскаду MAPK внутри клеток микроглии. Хорошо известно, что активация воспалительных реакций микроглии тесно взаимосвязана с нейропатической болью [19]. Клетки микроглии в культуре были предварительно обработаны 50 мкМ ГПЧ в течение 2 ч. до обработки клеток провоспалительными липополисахаридами (ЛПС, 2 мкг/мл). ГПЧ снижал индуцированную ЛПС гибель клеток на 24% и тормозил вызванную ЛПС индукцию проапоптотического белка JNK-киназы на 23% [20]. Экспрессия ЦОГ-2 была увеличена после обработки клеток ЛПС, в то время как ГПЧ снижал экспрессию ЦОГ-2 в клетках (рис. 4), что способствовало снижению интенсивности воспаления, поддерживаемого микроглиальными клетками.

В одном из препаратов ГПЧ был найден фрагмент активного пептида кокальцигенина с аминокислотной последовательностью QKRAC, соответствующий фрагменту 79–83 активного пептида кокальцигенина [16]. Кокальцигенин, известный также как «относящийся к гену

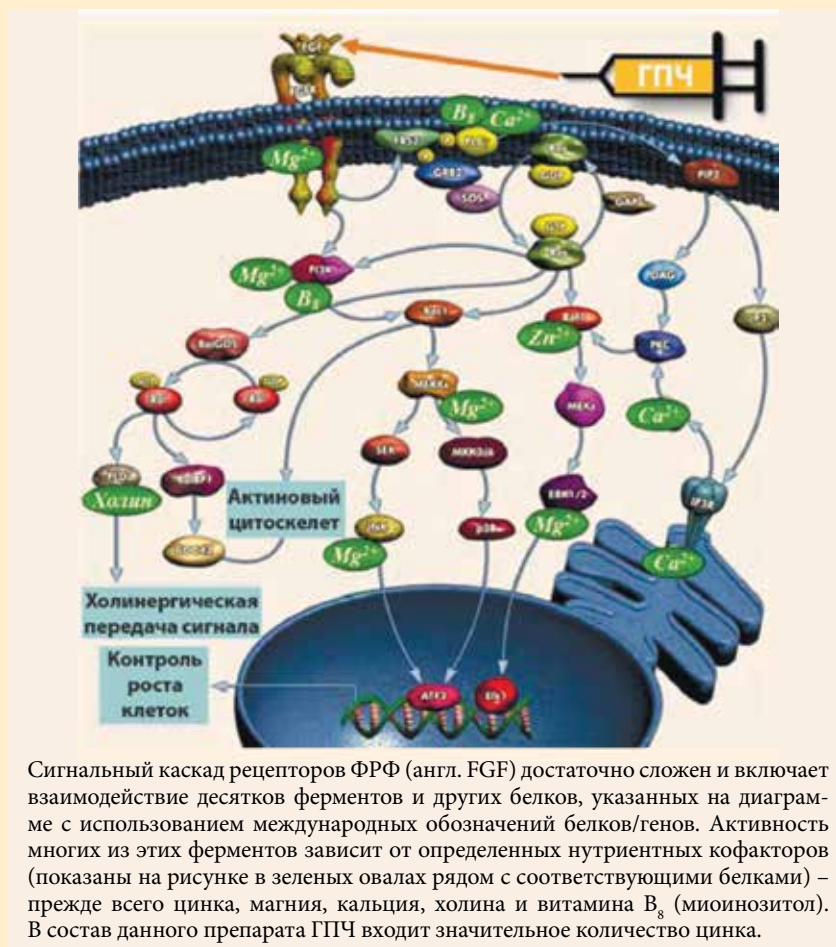


Рисунок 2. Сигнальные каскады рецепторов факторов роста фибробластов и кофакторы соответствующих белков

кальцитонина пептид» (calcitonin gene-related peptide, CGRP), способствует более полноценному и быстрому заживлению ран и переломов. Клинические и экспериментальные исследования показывают, что более высокая скорость зарастания перелома ассоциирована с более высокими уровнями пептида CGRP в сыворотке [21], снижается уровень провоспалительного белка ФНО-альфа [22].

Экспериментальные исследования ГПЧ при артрите

Стандартизированный ГПЧ проявляет противовоспалительное и обезболивающее действие в моделях артрита и отека. В частности, ГПЧ достоверно ингибирует выработку ФНО-альфа и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в макрофагах, стимулированных провоспалительными липополисахаридами. Внутривентральные инъекции ГПЧ в дозах 0,33, 1, 3 и 6 мл/кг дозозависимо уменьшали

образование гранулемы в каррагинановой модели отека и моделировании хронического артрита задней лапы адьювантом Фрейнда. ГПЧ также увеличил порог болевой чувствительности в тесте Рэндалла-Селитто, латентность в тесте «горячая пластина» и время реакции в тесте «отдергивание хвоста» [23].

ГПЧ оказывает защитное действие на деградацию хряща в модели остеоартрита (внутриартикулярное введение 3 мг моноодацетата). Начиная с 14-х сут. после создания модели ГПЧ вводили внутрь сустава 1 раз в день в течение 14 сут. Посредством рентгенографии, гистологии и оценки активности фермента деградации хряща MMP-2 (желатиназы) показано, что ГПЧ тормозил деградацию протеогликана суставного хряща, значительно снижал деформации суставов и подавлял гистологические изменения, характерные для остеоартрита. В частности, активность металлопротеиназы MMP-2 дозозависимо снижалась [24] (рис. 5).

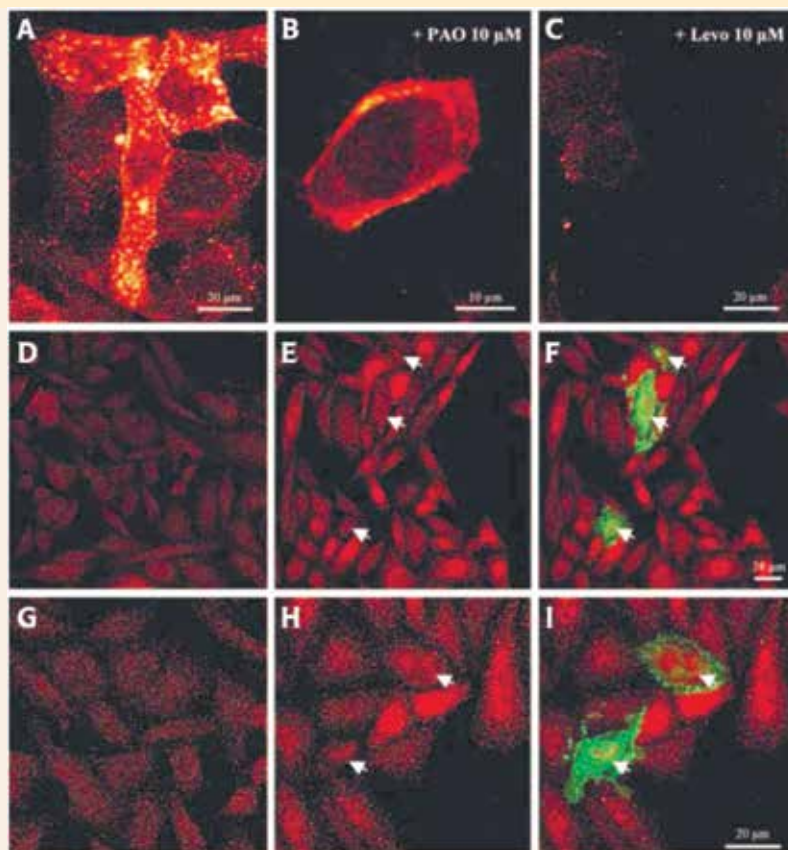


Помимо анальгетического действия пептида нейромедина противовоспалительное действие ГПЧ также осуществляется путем ингибирования передачи сигналов по сигнальному каскаду MAPK внутри клеток микроглии. Хорошо известно, что активация воспалительных реакций микроглии тесно взаимосвязана с нейропатической болью

На 28-е сут. после создания модели было проведено рентгенографическое обследование. Такие неблагоприятные морфологические изменения, как острые углы хряща и кости сустава, лизис и смещение суставов были достоверно меньше после курса лечения с использованием ГПЧ (рис. 6).

Ревматоидный артрит характеризуется хроническим воспалением синовиальной оболочки сустава, что приводит к проградентному разрушению суставного хряща, связок и костей. Такие цитокины, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-1-бета (ИЛ-1 β) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) вовлечены в механизмы деградации синовиальной ткани, суставов и апоптоза клеток хряща при ревматоидном артрите. В частности, цитокин ИЛ-1 β участвует в разрушении хряща сустава при хроническом артрите, а не в начале опухания суставов; экспрессия ИЛ-1 β постепенно увеличивается с возрастом. Цитокин ФНО- α , наоборот, участвует в разрушении хряща сустава на ранних стадиях артритического опухания суставов [25].

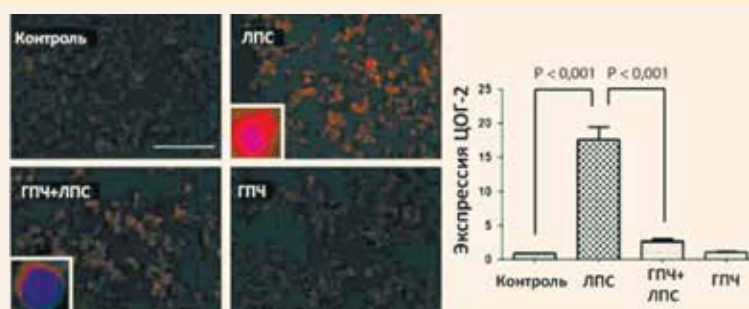
Применение ГПЧ оказывает терапевтическое воздействие на воспалительные реакции в субхондральной области кости на модели артрита у крыс. Модель ревматоидного артрита создавалась посредством подкожного введения высушенных клеток микобактерий туберкулеза, эмульгированных в сквалене. После формирования модели полиартрита (11-е сут. после инъекции) ГПЧ ежедневно вводили в акупунктурную точку ST36 («Дзу-сан-ли», т.е. точка, расположенная в переднебоковой проекции, снаружи от коленного сустава задней лапы) в течение 2-х нед.



А–С, активация рецепторов различными лигандами: нейротензин/нейромедин (А), ингибитор PAO (В); левокабастин (С). Яркость свечения точек отражает интенсивность активации рецепторов.

Д–I, прокрашивание для установления активации каскада ERK1/2 нейротензином/нейромедином. Д и G, базальный уровень активации каскада, Е–Н, начинают появляться активные формы рецепторов, F и I, зеленые точки указывают на присутствие фосфорилированной формы ERK1/2, т.е. активацию всего каскада ERK1/2.

Рисунок 3. Роль интернализации рецептора NTS2 в активации сигнального каскада ERK1/2 [18]



Предварительная обработка ГПЧ подавляла повышенную экспрессию ЦОГ-2, вызываемую обработкой клеток ЛПС. Масштабная линейка – 200 мкм.

Рисунок 4. Влияние ГПЧ на ЛПС-индуцированную экспрессию ЦОГ-2 в клетках линии *bv2*, наблюдаемых с помощью флуоресцентной микроскопии

После лечения отмечена нормализация массы тела, объема лап, которые были восстановлены почти до уровня интактного контроля. Уровни цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в клетках субхондральной области кости сустава значительно снижались после обработки ГПЧ по сравнению

с плацебо [25].

На 25-е сут. (середина хронической стадии адьювантного артрита у крыс) количество клеток, иммунопозитивных на ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, значительно возрастало в клетках, расположенных между утолщениями трабекулярной части субхон-

дральной кости, по сравнению с интактным контролем (рис. 7). Лечение посредством ГПЧ резко снижало уровни экспрессии этих провоспалительных цитокинов, что совпадало по времени с улучшением массы тела, объема лапы и индекса состояния суставов [25].

Потенцирование регенеративных процессов хряща и эффективности лечения адьювантного артрита препаратом ГПЧ

Приведенные выше результаты фундаментальных и клинических исследований препаратов на основе ГПЧ показывают перспективность использования препарата ГПЧ для реконструктивной терапии хряща и суставов. В настоящем разделе представлены результаты исследования эффектов препарата ГПЧ на модели экспериментального артрита у кроликов.

Так называемый «адьювантный артрит», вызываемый введением адьюванта Фройнда, широко используется для изучения специфической противовоспалительной и противоревматоидной активности препаратов. Адьювантный артрит во многом схож с ревматоидным артритом: для него также характерны развитие отека околосуставных тканей, деградация хряща, потеря функциональной активности сустава, лимфоцитарная инфильтрация внутрисуставной полости и др. [26, 27].

Терапевтическая эффективность препарата ГПЧ оценивалась на модели адьювантного артрита у кроликов. Эксперимент проводился на 12 однополых беспородных кроликах массой тела 4,0–4,5 кг. Животные содержались в индивидуальных клетках при естественном освещении, температуре воздуха около 20–22°C и свободном доступе к пище и воде.

Для индукции артрита в плантарную поверхность задней лапы вводили полный адьювант Фройнда (CFA, complete Freund adjuvant, пр-во Sigma-Aldrich) в объеме 250 мкл. На протяжении всего эксперимента (4 нед.) ежедневно, с перерывом на выходные, проводили клинический осмотр животных с оценкой тяжести

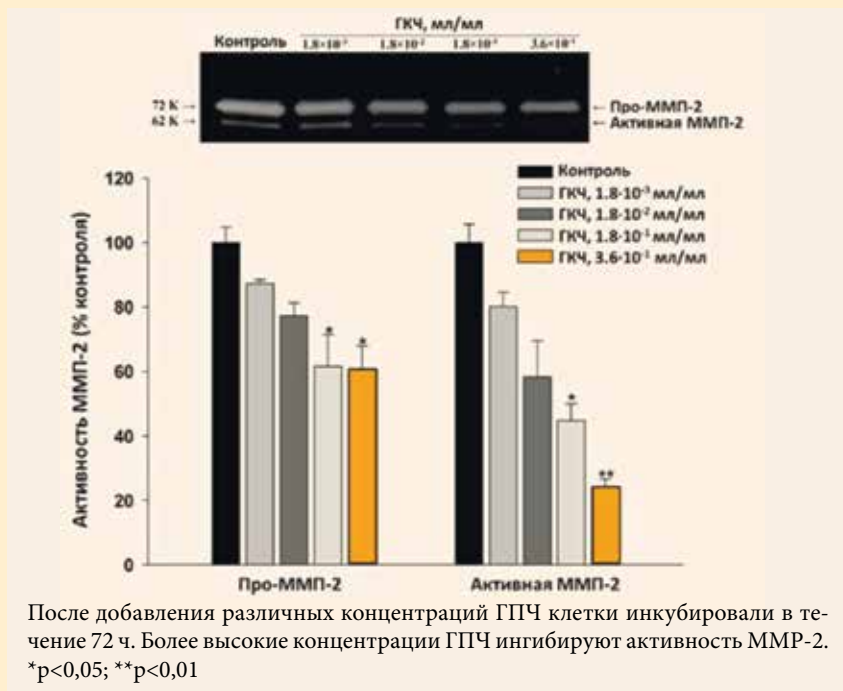


Рисунок 5. Активность металлопротеиназы MMP-2 (желатиназа А) в остеобластах линии MG-63

развития патологии в баллах. При отсутствии изменений инъектированной лапы присваивалась оценка «0», при наличии слабовыраженного отека – «1», при наличии отека и слабовыраженного покраснения – «2», при наличии значительного отека и сильно выраженного покраснения – «3», при наличии сильно выраженного отека и покраснения, затрагивающих все суставы инъектированной лапы, и/или при генерализации процесса (вовлечение суставов контрлатеральной лапы, суставов в основании хвоста, передних лап) – оценка «4» [28].

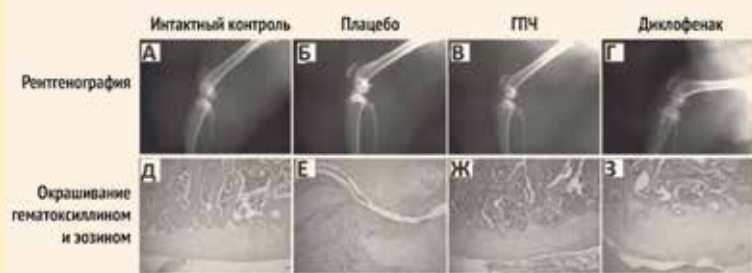
На 7-й день после создания модели животные были рандомизированы на две экспериментальные группы по 6 животных так, чтобы степень тяжести развития заболевания минимально различалась между группами. Далее одна из групп с 7-го дня эксперимента получала инъекции препарата ГПЧ (в/м по 0,2 мл на 1 кг массы тела), а другая – инъекции плацебо (физ. р-р) в течение 4 нед. по 3 раза в неделю.

По окончании эксперимента суставы были подвергнуты гистологическому исследованию. Для этого образцы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали и заливали в парафин.

Критериями гистологической оценки служили изменения околосуставного аппарата, наличие воспалительного инфильтрата, состояние суставного хряща и костной ткани [29]. Состояние хряща по каждому из этих критериев оценивали в баллах так, что при максимальной выраженности патологического процесса балльная оценка для одного животного составляет 30 баллов по шкале проф. В.Г. Макарова (2015) [30].

В результате проведения эксперимента установлена положительная клиническая и гистологическая динамика, ассоциированная с использованием препарата ГПЧ. С 23-х сут. эксперимента после создания модели балл клинической оценки тяжести был достоверно ниже в группе, в которой проводилась терапия препаратом ГПЧ (табл. 1).

Гистологический анализ показал, что создание модели приводило к усиленной пролиферации синовиоцитов, гиперплазии соединительной ткани, отечности. Оценка гистологического качества ткани сустава по компонентам 30-балльной шкалы показала достоверно более высокое качество соединительной ткани хряща в случае терапии препаратом ГПЧ по всем изученным гистологическим показателям (табл. 2).



Увеличение $\times 100$. Очевидно отсутствие повреждений в интактном контроле (А). В группе плацебо (Б) наблюдаются сильное повреждение сустава с неровными краями вокруг голени и бедра, указывающими на лизис кости, отек, смещение надколенника. Эти повреждения снижались при лечении 0,4 мл/кг ГПЧ (В) или 3 мг/кг диклофенака (Г). Гистологический анализ показывает отсутствие негативных особенностей строения ткани в интактном контроле (Д), сильно поврежденный хрящ с повсеместным некрозом клеток, воспалением и потерями хряща в группе плацебо (Е). Лечение с помощью 0,4 мл/кг ГПЧ (Ж) или 3 мг/кг диклофенака (З) значительно снижало гистологические повреждения хряща.

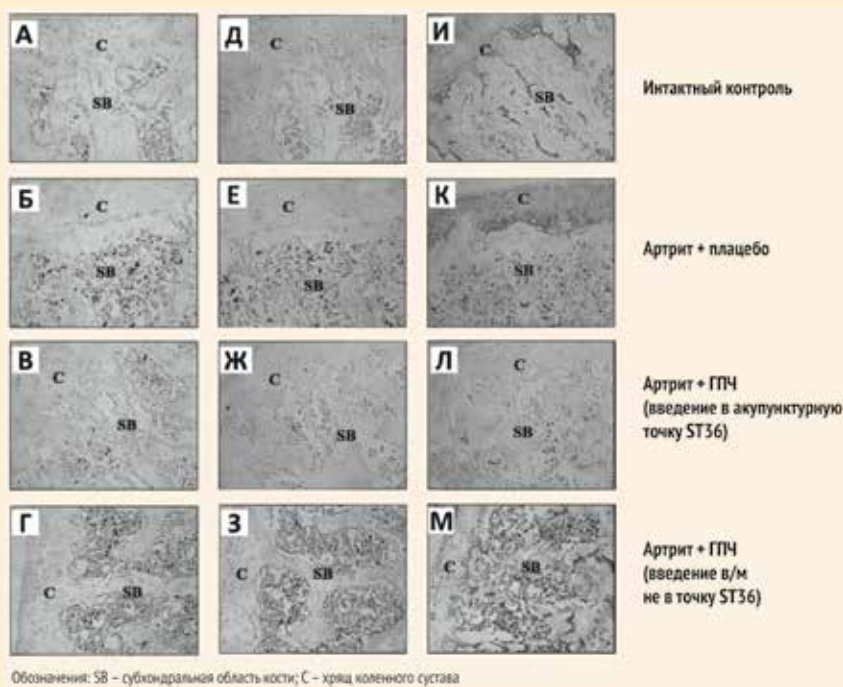
Рисунок 6. Рентгенографические и гистологические признаки остеоартритического поражения коленного сустава через 28 сут. после создания модели

Таким образом, гистологическое исследование показало, что у животных, получавших препарат ГПЧ, достоверно снижалось общее воспаление соединительной ткани, устранялось сужение суставной полости, предотвращались патологические изменения костной ткани и синовиальной оболочки, устранялась дегенерация хряща.

О клинических исследованиях препаратов на основе ГПЧ при артрите

Наиболее интенсивно клинические исследования эффектов ГПЧ проводились в 1950-х гг. Были получены обнадеживающие клинические результаты лечения ревматоидного артрита и артроза посредством как внутрисуставных [31], так и чрескожных инъекций ГПЧ [32, 33]. Например, в опубликованном в 1954 г. исследовании было показано, что имеются свидетельства улучшения состояния пациентов со II степенью ревматоидного артрита после подкожной имплантации ткани плаценты человека. При этом улучшение сохранялось на протяжении по меньшей мере 6 мес. после окончания терапии [34].

Современные клинические исследования эффективности стандартизированных ГПЧ только начинают проводиться. Имеющиеся результаты клинических исследований показывают, что при практическом лечении болевого синдрома при заболеваниях костно-мышечной системы лечение ГПЧ может быть проведено



Обозначения: SB – субхондральная область кости; С – хрящ коленного сустава

Рисунок 7. Иммуногистологическое исследование провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в субхондральной области кости на 25-й день после создания модели адъювант-индуцированного артрита

Таблица 1. Динамика балла клинической оценки развития патологии

День	1-й	7-й	11-й	15-й	19-й	23-й	27-й	30-й
Контроль	2,82	3,14	2,52	2,76	2,92	2,94	3,08	2,91
Препарат ГПЧ	3,07	3,04	2,88	3,11	2,81	2,54*	2,33*	2,23*

* $p < 0,05$ – достоверное отличие (U-тест).

Таблица 2. Балльные оценки развития патологии суставов

Гистологический показатель	Контроль	Препарат ГПЧ
Общее воспаление	3,46	1,70*
Сужение суставной полости	3,21	0,18*
Изменения костной ткани	1,58	0,28*
Изменения синовиальной оболочки	3,58	2,08*
Формирование паннуса	3,46	2,01*
Дегенерация хряща	2,72	1,43*
Сумма	18,01	7,67*

* $p < 0,05$, достоверное отличие (U-тест).

с использованием различных зон в/м введения препарата.

Например, в клиническом случае у пациентки А., 42 года, развился комплексный региональный болевой синдром в левой верхней конечности после травматического повреждения дистальной части левого предплечья. Боль возникла немедленно, была устойчивой к пероральным анальгетикам и электромиостимуляции. Даже через 5 мес. после травмы у пациентки отмечались сильная боль, отек, покраснение, ощущение холода в левой руке и потеря ее функции. Препарат ГПЧ вводился в акупунктурные точки LI5, LU2, SI10, HT1, GB21 и SI11 (рис. 8), которые локализованы в суставах или мышцах, ответственных за движение левой верхней конечности. Инъекции ГПЧ привели к выраженному снижению интенсивности боли, опухания, к нормализации температуры, исчезновению покраснения и восстановлению двигательных функций [35].

Балл боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) уменьшался по мере проведения терапии (рис. 9). Уже после 6-й процедуры отмечены снижение балла по ВАШ до 7, уменьшение ощущений скованности, холода и отека левого сустава запястья [35].

К 22-й процедуре балл по ВАШ снизился до 3, покраснение кожи было практически полностью устранено (рис. 10).

Заключение

Ревматоидный артрит является серьезной проблемой в терапии и в ряде случаев весьма тяжело поддается лечению. ГПЧ могут являться существенным дополнением к комплексной терапии артрита, т.к. пептидные компоненты препаратов ГПЧ оказывают выраженное противовоспалительное и трофическое действие, что потенцирует процессы регенерации соединительной ткани хряща и кости.

По результатам рассмотренных исследований следует также отметить несколько принципиально разных путей введения препаратов на основе ГПЧ (для наружного применения, в/м или в/в введения, введе-

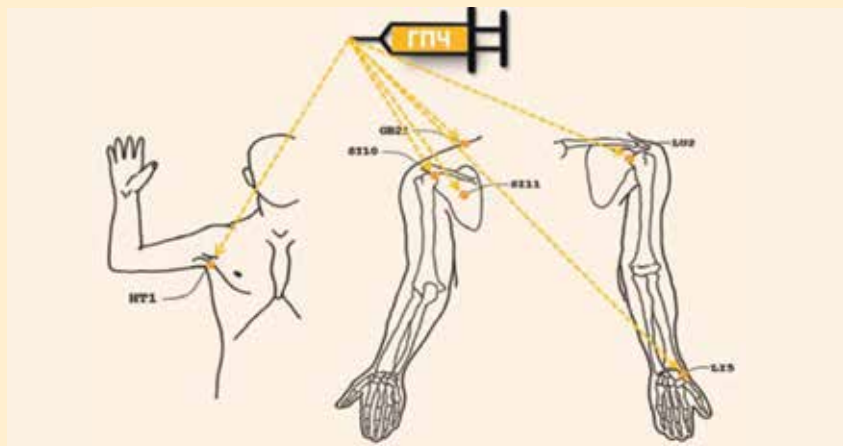


Рисунок 8. Точки введения препарата ГПЧ пациентке с травматическим повреждением дистальной части левого предплечья

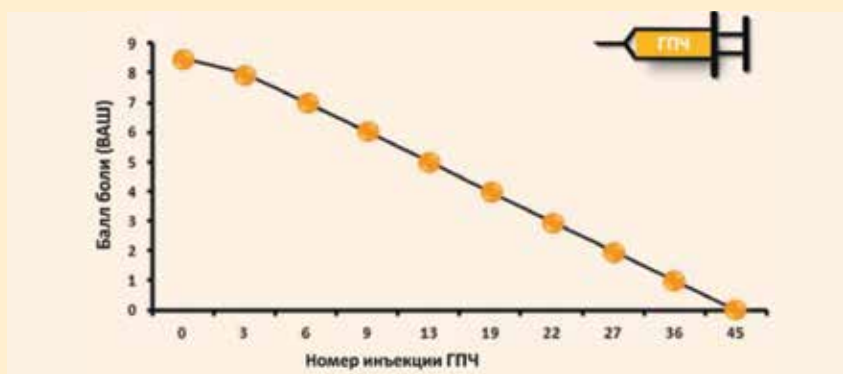


Рисунок 9. Влияние инъекций ГПЧ на балл боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)

ния в определенные акупунктурные точки). В частности, в/в введение ГПЧ и введение в акупунктурные точки предполагает высочайшую степень очистки гидролизата, жесткую стандартизацию по pH, аминокислотам, молекулярным массам белков, отсутствие раздражающих компонентов (этанол, фенол, хлорид натрия и другие агрессивные консерванты). Такого рода препарат должен производиться в условиях, способствующих сохранению биологической активности действующего начала ГПЧ – пептидов, в т.ч. фрагментов ростовых факторов.

ГПЧ могут являться существенным дополнением к комплексной терапии артрита, т.к. пептидные компоненты препаратов ГПЧ оказывают выраженное противовоспалительное и трофическое действие, что потенцирует процессы регенерации соединительной ткани хряща и кости

Нельзя забывать и о том, что сырьем для приготовления высоко-



Рисунок 10. Улучшение цвета кожи и снижение отека при введении ГПЧ, до (А) и после (Б) лечения

очищенных форм ГПЧ должна быть плацента полностью здоровой женщины, без вирусных и бактериальных инфекций, получавшей полноценное питание в течение всего срока беременности. ■

Список литературы находится в редакции

Оптимизация метода прогнозирования клинического исхода реактивных артритов у детей



О.Е. Челпаченко¹ – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник,
 Е.И. Данилова² – к.м.н., доцент, И.А. Никифоров¹ – к.г.н., доцент, ведущий научный сотрудник, И.Н. Чайникова¹ – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник,
 Н.Б. Перунова¹ – д.м.н., профессор РАН, зав. лаборатории,
 Е.В. Иванова¹ – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, Л.П. Федотова¹ – аспирант
¹ Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН, г. Оренбург
² Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Оренбург

Проведенный сравнительный анализ содержания цитокинов и значимых локальных антимикробных факторов (IL-6, IL-8, IL-17, INF- γ , TNF- α , IL-10, ORP, лизоцим, лактоферрин) в копрофильтратах и сыворотке крови больных с острым и хроническим течением реактивного артрита (ReA) позволил определить маркеры прогнозирования течения и исхода артрита. Установлено, что более точным и эффективным является способ прогнозирования ReA по анализу исследуемых показателей в копрофильтратах детей.

Ключевые слова: реактивный артрит, копрофильтрата, сыворотка крови, лактоферрин, лизоцим, цитокины, C-реактивный белок.

O.E. Chelpanenko¹, E.I. Danilova², I.A. Nikiforov¹, I.N. Chainikova¹, N.B. Perunova¹, E.V. Ivanova¹, L.P. Fedotova¹

¹ Institute for Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Orenburg

² Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Orenburg

Optimization of the method for predicting clinical outcomes of reactive arthritis in children

The comparative analysis of content of cytokine and significant local antimicrobial factors (IL-6, IL-8, IL-17, INF- γ , TNF- α , IL-10, CRP, lysozyme, lactoferrin) in the coprofiltrates and serum of patients with acute and chronic reactive arthritis (ReA) made it possible to determine the markers predicting the course and outcomes of arthritis. It is established that the method of predicting ReA involving the analysis of the parameters characterizing coprofiltrates of children is the more accurate and effective method.

Keywords: reactive arthritis, coprofiltrates, blood serum, lactoferrin, lysozyme, cytokines, C-reactive protein.

Реактивный артрит (ReA) занимает лидирующее положение в структуре ревматических заболеваний у детей и подростков и ассоциируется с острой или персистирующей кишечной, носоглоточной и урогенитальной инфекцией [1]. Известно, что наряду с генетической предрасположенностью триггерную роль могут выполнять микроорганизмы и факторы окружающей среды, ведущие к нарушению кишечной микробиоты. Центральное место в развитии артрита занимают иммунные нарушения, а именно активация отдельных популяций Т-клеток, гиперактивность макрофагов, сопровождающаяся образованием ROS (активных форм кислорода), спо-

собствующих развитию воспаления суставов [2]. Формирование иммунного воспаления тесно связано с нарушением иммунорегуляторных механизмов, основой которых является дисбаланс цитокинов, факторов врожденного и адаптивного иммунитета [3–5]. Показано, что воспаление суставов при ReA сопровождается увеличением экспрессии одних из наиболее значимых патогенетических факторов воспаления – IL-17 и IL-23 [6, 7]. Предполагается, что микробные антигены, включая структурные компоненты кишечной микробиоты, могут способствовать увеличению экспрессии IL-23 макрофагами и дендритными клетками. IL-23 индуцирует синтез

региональными Т-клетками ($\alpha\beta$ и $\gamma\delta$) уникального набора цитокинов: IL-17, IL-6 и TNF- α [8–10]. Главной мишенью IL-17 являются клетки стромы, эпителия и эндотелия, которые под влиянием этого цитокина синтезируют комплекс хемокинов (IL-8, CXCL6, CXCL7 и др.) и провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6 и др.). Тем самым взаимодействие IL-23/IL-17 играет существенную роль в раннем индуцибельном ответе, при повреждении органов и тканей с избыточной миграцией нейтрофилов и, соответственно, чрезмерном синтезе провоспалительных цитокинов [11, 12]. У большинства больных ReA воспаление суставов заканчивается полным выздоровлением. Однако у

части пациентов эпизоды РеА рецидивируют (от 15 до 75% случаев) и в дальнейшем появляются признаки спондилоартрита, особенно у HLA-B27-позитивных больных [13].

Каждый конкретный случай РеА требует от практического врача решения вопроса о клиническом течении артрита, его исходе. В настоящее время известен ряд способов прогнозирования исхода артрита, основанных на определении клинико-лабораторных показателей [14]. Разработаны также клинико-иммунологические и иммуногенетические методы прогнозирования исхода реактивных и инфекционных артритов. В частности, исследования А.О. Исакановой показали целесообразность определения в качестве прогностических критериев РеА иммуногенетического профиля с уточнением HLA-фенотипа [15]. Однако уровень манифестации клинических симптомов артрита, как показывает клиническая практика, не всегда соответствует тяжести и исходу артрита. Характеризуя иммуногенетические методы, следует отметить, что этот способ достаточно трудоемкий, требует специального оборудования, не всегда доступен в условиях первичного звена здравоохранения.

В настоящее время наиболее доступными и актуальными в клинических условиях представляются иммунологические методы. К ним относится, в частности, способ прогнозирования исхода реактивного артрита Л.Н. Чаплыгиной, в основе которого лежат полученные данные о том, что при острых формах РеА имеет место достоверное увеличение в крови уровня лактоферрина и нейтрофилов; при рецидивирующих – увеличение уровня TNF- α , снижение INF- γ и показателей фагоцитарной активности. Выявлены прямая зависимость уровня TNF- α в сыворотке крови и обратная зависимость содержания INF- γ с вариантом течения и длительностью РеА, что позволяет использовать TNF- α и INF- γ для прогнозирования исхода реактивных артритов [16].

Необходимо отметить, что иммунологические показатели преимущественно определяются в сыворотке

крови, что в ряде случаев затрудняет их использование в педиатрической практике. В то же время клинико-иммунологические исследования последних лет показали связь тяжести и прогноза воспалительных заболеваний с врожденными факторами антимикробной защиты кишечника [2]. Учитывая, что кишечный микросимбиоз занимает важное место в современной патогенетической модели реактивного артрита [17], а также процессы взаимной адаптации между кишечными микросимбионтами и иммунорегуляторными эффекторными пептидами [18, 19], представлялось целесообразным сравнительное изучение иммунологических показателей в сыворотке крови и копрофильтратах детей с артритом для определения наиболее информативных маркеров ранней диагностики РеА и прогнозирования клинического исхода артрита.

Центральное место в развитии артрита занимают иммунные нарушения, а именно активация отдельных популяций Т-клеток, гиперактивность макрофагов, сопровождающаяся образованием ROS (активных форм кислорода), способствующих развитию воспаления суставов

Вышеизложенное и определило **цель** данной работы: оптимизация способа прогнозирования клинического исхода реактивных артритов у детей на основе анализа состояния локальных факторов антимикробной защиты кишечника.

Материалы и методы исследования

Проведено клинико-иммунологическое обследование 36 детей с РеА от 3 до 17 лет, которые были разделены на две репрезентативные группы. Первую группу составили 18 детей с острым течением, вторую – 18 детей с хроническим течением РеА. Для постановки диагноза реактивного артрита использовали критерии Международного совещания по РеА (Берлин, 1996).

В сыворотке крови больных определяли провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-6, IL-17, INF- γ)

и противовоспалительный цитокин IL-10 методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реагентов «Цитокин» (С.-Петербург). С помощью данного метода также определяли IL-6, INF- γ , TNF- α ; IL-10 в копрофильтратах детей с РеА. Копрофильтраты готовили с использованием ингибиторов протеаз: ингибитор соевых бобов и контрикал. Учет результатов проводили на фотометре Multiskan Labsystems (Финляндия) при длине волны 492 нм. С-реактивный белок (CRP) и лактоферрин (ЛФ) определяли методом ИФА с использованием реагентов «Вектор-Бест» (Россия); лизоцим – фотометрическим методом с ацетонированным микрококком.

Исследования А.О. Исакановой показали целесообразность определения в качестве прогностических критериев РеА иммуногенетического профиля с уточнением HLA-фенотипа

Все статистические исследования проводились с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, USA). Первичная статистическая обработка включала определение параметров статистического распределения и однородности сравниваемых групп по каждому из признаков, отдельно и независимо для анализов сыворотки крови и по анализам копрофильтратов.

Дальнейшее уточнение результатов сводилось к выявлению наиболее информативных микробиологических характеристик для каждой из двух анализируемых сред (сыворотка крови, копрофильтраты). Доказательством верного выбора признаков должны были стать их линейные комбинации, позволяющие оптимально распределить больных РеА по наблюдаемым клиническим группам. Для решения этой задачи применялся пошаговый дискриминантный анализ, интерпретация результатов которого подтверждает выводы клинико-микробиологических исследований, лежащих в основе данной статьи.

Результаты и обсуждение

Для решения вопроса о возможности использования исследуемых



нами иммунорегуляторных пептидов и факторов локальной антимикробной защиты в копрофильтра-тах детей с РеА в качестве маркеров прогнозирования исхода реактивного артрита мы провели сравнительный анализ показателей IL-6, INF-γ, TNF-α, IL-10, ЛФ и лизоцима в копрофильтра-тах детей с острым и хроническим течением РеА. Результаты представлены в таблице 1.

Представленные в таблице 1 данные демонстрируют, что у детей с хроническим течением РеА отмечается отчетливая тенденция к повышению уровня в копрофильтра-тах провоспалительных цитокинов (IL-6, INF-γ, TNF-α), достоверное увеличение уровня противовоспалительного цитокина (IL-10), а также тенденция к росту факторов локальной защиты кишечного биотопа (ЛФ и лизоцима).

Полученные результаты подтверждаются данными углубленной статистической обработки с использованием дискриминантного анализа. Нами выполнен ряд дискриминантных решений с разными опциональными настройками метода, которые дали близкие результаты. Из них наиболее показательным методом оказался пошаговый дискриминантный анализ с включением, в ходе которого определилась структура четырех дискриминантных корней. При этом из десяти анализируемых иммунологических характеристик значимыми по F-критерию признаны только пять, которые и вошли в конечную дискриминантную модель. Матрицы стандартизованных коэффициентов каждой из найденных дискриминантных функций приведены в таблице 2.

Согласно представленным данным, в результате дискриминантного анализа показателей, определяемых в копрофильтра-тах, определились две дискриминантные функции (ROOT1 и ROOT2), объясняющие 97% дисперсии выборки. При этом на первую функцию приходится более 80%, а на вторую – 17% суммарной дисперсии выборки соответственно.

Ранжированная по величине факторных нагрузок структура дискриминантных корней этих функций представлена ниже.

Таблица 1. Микробиологические показатели копрофильтра-тов детей с РеА в зависимости от клинического варианта течения артрита

Показатели	Вариант течения РеА	
	острое течение	хроническое течение
IL-6 (пг/мл)	0,675 (0,0–5,7)	1,3 (0,0–4,4)
INF-γ (пг/мл)	0,18 (0,0–62,8)	1,3 (0,0–9,0)
TNF-α (пг/мл)	1,02 (0,0–5,2)	1,98 (0,0–5,9)
IL-10 (пг/мл)	0,5 (0,0–5,0)	272,6 (64,9–400,0)
ЛФ (нг/мл)	1127,0 (58,0–5636,0)	1480,0 (233,0–6613,0)
Лизоцим (мкг/мл)	1,93 (0,65–5,0)	2,73 (0,0–5,0)

Распределение микробиологических тестов в координатах дискриминантных корней ROOT1 и ROOT2

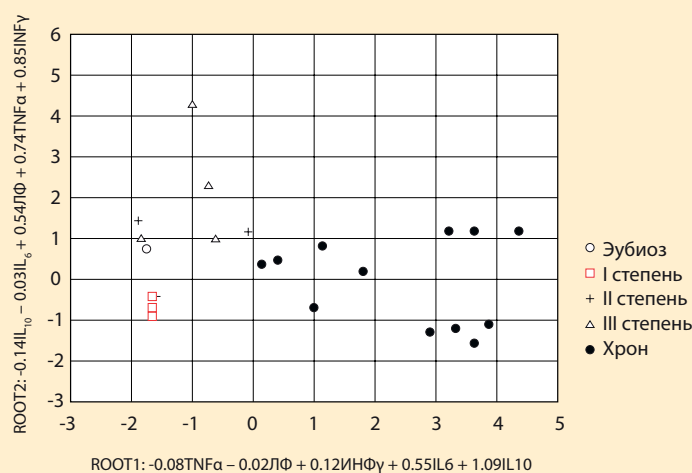


Рисунок 1. Диаграмма дискриминантного анализа иммунологических показателей сыворотки крови в зависимости от клинического варианта течения реактивного артрита

ROOT1: (-0,08) TNF-α (-0,02) ЛФ (+0,12) INF-γ (+0,55) IL-6 (+1,09) IL-10.

ROOT2: (-0,14) IL-10 (-0,03) IL-6 (+0,54) ЛФ (+0,74) TNF-α (+0,85) INF-γ.

На диаграмме значений дискриминантных корней (рис. 1) хорошо заметны две особенности.

1. Все без исключения фигуративные точки детей, больных хроническим вариантом течения РеА, располагаются в правой области рисунка, начинающейся с нулевых значений дискриминантного корня ROOT1. Примечательно, что ни одного случая острого течения болезни здесь не отмечено.

2. Согласно структуре корня, это обстоятельство свидетельствует, что хронизация болезни связана с повышением в копрофильтра-тах уровня интерлейкинов IL-6 и IL-10, пропорционального их коэффициентам (табл. 2), вне зависимости от

степени выраженности кишечного дисбиоза.

Облако фигуративных точек острого течения РеА вытянуто снизу-вверх вдоль оси, отвечающей за возрастание дискриминантного корня ROOT2. И действительно, степень заболевания растет от нуля (случаи эубиоза и первой стадии дисбиоза) до четырех и выше, что характерно для III степени дисбиоза. Таким образом, ведущими маркерами острого течения РеА оказались последние члены дискриминантной ассоциации ROOT2, а именно: лактоферрин, TNF-α и INF-γ.

Таким образом, клинико-микробиологическое обследование детей с РеА и дискриминантный анализ изучаемых показателей локальной антимикробной защиты и цитокинов копрофильтра-тов позволили выделить достоверно значимые факторы, позволяющие дифференцировать

клинические варианты течения реактивного артрита.

Острое течение РеА ассоциировалось с высоким уровнем в копрофильтратах лактоферрина и TNF-α, хроническое течение – с увеличением значений IL-10 и IL-6, что свидетельствует о целесообразности использования этих факторов в качестве маркеров прогнозирования исхода артрита (выздоровление или хронизация).

Для сравнения эффективности методов диагностики РеА, наряду с иммунологическими исследованиями копрофильтратов, проводилась аналогичная работа по определению тех же показателей, а также дополнительно IL-17 и CRP в сыворотке крови детей с различными вариантами течения болезни.

В результате дискриминантного анализа исследуемых параметров определен один дискриминантный корень из 5 признаков. Их стандартизованные коэффициенты приведены в таблице 3.

Ранжированная по их величине структура единственного дискриминантного корня ROOT1 представляется следующей ассоциацией:

$(-0,7) \text{ IL-17} - (0,3) \text{ лизоцим} + (0,40) \text{ CRP} + (0,43) \text{ IL-6} + (0,83) \text{ INF-}\gamma$

На рисунке 2 представлен график, позволяющий наглядно оценить различие случаев острого и хронического течения РеА по значениям дискриминантного корня.

На рисунке 2 видно, что точки графика, характерные для хронического варианта РеА, в целом имеют более высокие значения корня ROOT1, чем для больных с острым течением этой болезни. Вместе с тем отмечается четыре случая нарушения данной закономерности, что свидетельствует о некоторых ограничениях иммунологических показателей сыворотки крови для распознавания стадий реактивного артрита. На рисунке 2 такие точки отмечены кружками.

Как было показано ранее, для копрофильтратов такие ограничения полностью отсутствуют. Так, на рисунке 1 не наблюдается ни одного попадания теста хронического больного в область острого течения РеА.

Таблица 2. Матрица стандартизованных коэффициентов канонических переменных дискриминантных корней по показателям копрофильтратов

Признаки	Копрофильтраты			
	ROOT1	ROOT2	ROOT3	ROOT4
IL-10	1,09	-0,14	0,03	0,14
IL-6	0,55	-0,04	-0,34	-0,03
INF-γ	0,12	0,85	-0,02	0,67
ЛФ	-0,02	0,54	0,92	-0,16
TNF-α	-0,08	0,74	-0,32	-0,50
Собственное значение (Eigenvalue)	4,31	0,85	0,15	0,02
Кумулятивная доля объясненной дисперсии	0,81	0,97	1,00	1,00

Таблица 3. Матрица стандартизованных коэффициентов канонических переменных дискриминантных корней по показателям сыворотки крови

Признаки	ROOT1
INF-γ	0,83
IL-17	-0,7
Лизоцим	-0,3
CRP	0,4
IL-6	0,43
Собственное значение (Eigenvalue)	0,84
Кумулятивная доля объясненной дисперсии	1,000000

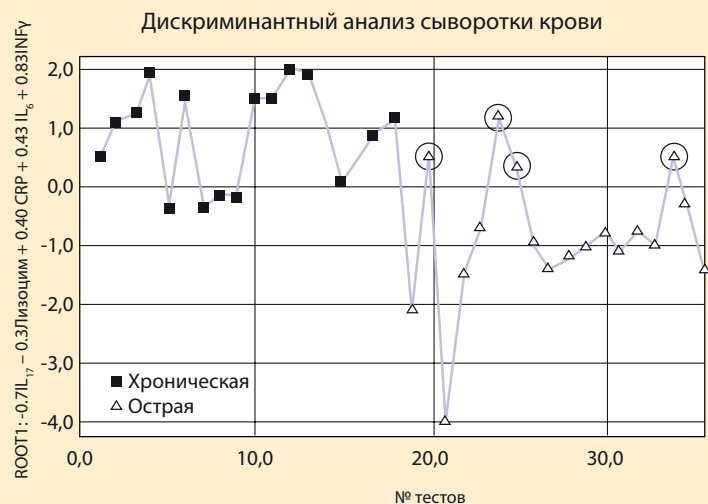


Рисунок 2. Результаты дискриминантного анализа иммунологических показателей сыворотки крови в зависимости от клинического варианта течения реактивного артрита

Интерпретация структуры корня ROOT1 для сыворотки крови свидетельствует о том, что хронизация артрита здесь связана с возрастанием роли последних элементов дискриминантного ряда, отсортированного по факторным нагрузкам, а именно $0,4 \text{ CRP} + 0,43 \text{ IL-6} +$

$0,83 \text{ INF-g}$. При этом наблюдаемая степень хронизации этим нагрузкам явно пропорциональна. Параллельно этому процессу заметно, что вплоть до отрицательных значений снижается уровень интерлейкина-17 и лизоцима: $(-0,7) \text{ IL-17} - (0,3) \text{ лизоцим}$.



Для острой стадии, когда значения ROOТ1 низки, типична обратная картина, при которой возрастает роль IL-17 и лизоцима, а CRP, IL-6 и INF-g, напротив, снижаются.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ исследуемых иммунологических показателей копрофильтратов и сыворотки крови больных с острым и хроническим течением РеА позволил сделать следующие выводы:

■ Иммунологические показатели как сыворотки крови, так и копрофильтратов подтверждают возможность использования их для диагностики и прогнозиро-

вания клинического течения и исхода реактивного артрита.

■ Сравнительные данные дискриминантного анализа иммунологических показателей в копрофильтратах и сыворотке крови больных РеА в зависимости от клинического варианта течения артрита доказывают, что более точным и убедительным является способ прогнозирования исхода РеА по данным определения изучаемых иммунорегуляторных пептидов и острофазовых белков в копрофильтратах больных.

■ Полученные данные имеют важное прикладное значение, так как

свидетельствуют о возможности использования с достаточно высокой точностью прогнозирования клинического течения и исхода артрита, основанного на определении в копрофильтратах IL-6, TNF- α , IL-10, лактоферрина. Доказано, что острое течение РеА ассоциировано с высоким уровнем в копрофильтратах лактоферрина и TNF- α , хроническое течение – с увеличением значений IL-6 и IL-10.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи. ■

Список литературы

1. Алексеева Е.И., Баранов А.А., Шувалова М.П. и др. Ревматические заболевания у детей в Российской Федерации: масштаб проблемы. Педиатрия. Приложение 3 «Актуальные вопросы детской кардиологии на VII конгрессе педиатров России». – 2003; 2–10. / Alekseeva E.I., Baranov A.A., Shuvalova M.P. Rheumatic diseases in children in the Russian Federation: scale of the problem. *Pediatriya. Appendix 3 Aktualnye Voprosy Detskoy Kardiologii Na VII Kongresse Pediatrov Rossii.* – 2003; 2–10.
2. Gill T., Asquith M., Rosenbaum J.T. et al. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2015; 27 (4): 319–325.
3. Hreggvidsdottir H.S., Noordenbos T., Baeten D.L. Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Molecular Immunology.* – 2014; 57 (1): 28–37.
4. Chen K., Kolls J.K. Interleukin-17A (IL-17A). *Gene.* – 2017; 614: 8–14.
5. Beringer A., Noack M., Miossec P. IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting. *Trends Mol Med.* – 2016; 22 (3): 230–41. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001.
6. Smith J.A., Colbert R.A. Review: The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol.* – 2014; 66: 231–241.
7. Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K. Mechanistic rationales for targeting interleukin-17A in spondyloarthritis. *Arthritis Research & Therapy.* – 2017; 19: 51. doi: 10.1186/s13075-017-1249-5.
8. Rosenbaum J.T., Asquith M.J. The microbiome: A revolution in treatment for rheumatic diseases? *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2016; 18: 62.
9. Isailovic N., Daigo K., Mantovani A., Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *Journal of Autoimmunity.* – 2015; 60: 1–11.
10. Wendling D., Guillot X., Prati C. The IL-23/Th17 pathway in spondyloarthritis: the royal road? *Joint Bone Spine.* – 2015; 82 (1): 1–4.
11. Miossec P. Update on interleukin-17: a role in the pathogenesis of inflammatory arthritis and implication for clinical practice. *RMD Open.* – 2017; 3 (1): e000284. doi: 10.1136/rimdo-pen-2016-000284.
12. Yago T., Nanke Y., Kawamoto M. et al. IL-23 and Th17 Disease in Inflammatory Arthritis. *Andres E. ed. Journal of Clinical Medicine.* – 2017; 6 (9): 81. doi: 10.3390/jcm6090081.
13. Насонов Е.Л. Реактивные артриты. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 86–91. / Nasonov E.L. Reactive arthritis. *Clinical guidelines. Rheumatology.* Edited by Nasonov E.L. – Moscow: GEOTAR-Media, 2008; 86–91.
14. Гапонова Т.В. Клинико-иммунологические взаимосвязи при реактивных артритах различной этиологии: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 116 с. / Gaponova T.V. Clinico-immunological associations with reactive arthritis of various etiologies: *Dissertation of PhD in medicine.* – St. Petersburg, 2009. – 116 p.
15. Исаканова А.О. Иммуногенетическая характеристика реактивного артрита в зависимости от клинической картины и этиологических вариантов его развития. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2000. – 24 с. / Isakanova A.O. Immunogenetic characteristics of reactive arthritis depending on the clinical picture and etiological variants of its development. *Extended abstract of PhD in medicine Dissertation.* – Chelyabinsk, 2000. – 24 p.
16. Чаплыгина Л.Н. Клинико-диагностическое значение лактоферрина и молекул цитокинов у больных реактивными артритами. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 2007. – 24 с. / Chaplygina L.N. Clinical and diagnostic value of lactoferrin and cytokine molecules in patients with reactive arthritis. *Extended abstract of PhD in medicine Dissertation.* – Yaroslavl, 2007. – 24 p.
17. Asquith M., Elewaut D., Lin P., Rosenbaum J.T. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2014; 28 (5): 687–702.
18. Ohland C.L., Jobin C. Microbial activities and intestinal homeostasis: A delicate balance between health and diseases. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015; 1 (1): 28–40.
19. Omenetti S., Pizarro T.T. The Treg/Th17 Axis: A Dynamic Balance Regulated by the Gut Microbiome. *Front Immunol.* – 2015; 6: 639.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №11, 2018 г., стр. 117–121.

Воспалительный артрит и остеоартрит: рекомендации 2018 г. по физической реабилитации

Ключевые слова: EULAR, индивидуальный болевой барьер, остеоартрит, правило 24 ч., ревматоидный артрит, скелетно-мышечные заболевания, спондилоартрит, физическая реабилитация.

Воспалительный артрит (данный термин охватывает ревматоидный артрит и спондилоартрит) и остеоартрит (коленный и области тазобедренного сустава) являются основными причинами боли и инвалидности во всем мире. Доказано, что физические упражнения при этих состояниях связаны с улучшением симптомов болезни, повышением трудоспособности и жизненной активности, однако пациенты с ревматическими и скелетно-мышечными заболеваниями в целом менее подвижны по сравнению со здоровой группой контроля. Возможной причиной этого может быть ошибочное истолкование пациентами индивидуальных рекомендаций ревматологов, физиотерапевтов, терапевтов, ортопедов, психологов и медицинских сестер относительно потенциальной опасности неправильных физических нагрузок.

О рекомендациях

Текущие клинические рекомендации по ведению пациентов с воспалительным артритом Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) не определяют дозировки физических нагрузок при этих типах заболеваний. Следовательно, неизвестно, как применять подобные рекомендации в повседневной клинической практике, учитывая, что на уровне общественного здравоохранения данные об эффективности и безопасности физических нагрузок при ревматических и скелетно-мышечных заболеваниях до сих пор не изучены и не определены. Восполняя по возможности этот недостаток, рабочая группа EULAR на основе фактических данных разработала рекомендации и учебную программу проведения физических упражнений при воспалительном артрите и остеоартрозе. Материал опубликован в августе 2018 г. в журнале «Annals of the Rheumatic Diseases». Данные рекомендации были одобрены для принятия на национальном уровне Всемирной организацией здравоохранения и Американским колледжем спортивной медицины (American College of Sports Medicine).

Рекомендации

1. С учетом доказательства эффективности, простоты реализации и безопасности физические упражнения должны быть неотъемлемой частью стандартного лечебного подхода при воспалительном артрите/остеоартрите.

2. Все поставщики медицинских услуг ответственны за поощрение физических упражнений среди

пациентов с воспалительным артритом/остеоартритом в тесном сотрудничестве и взаимодействии, независимо от специализации.

3. Назначение и контроль выполнения физических упражнений входит в обязанности медицинских специалистов, компетентных в вопросе ведения пациентов с ревматическими состояниями. На данном этапе действенной методикой пропаганды ежедневных физических упражнений является мотивационное интервьюирование.

4. Необходимо регулярно оценивать качество физических нагрузок (уровень их активности) и специфичность области их воздействия (кардиореспираторные, на мышечную силу, гибкость и нервно-двигательные). Для оценки каждой области необходимо использовать специфические инструменты.

5. При оценке абсолютных или относительных противопоказаний рекомендуется отдать предпочтение инструментам, предложенным в общих или национальных рекомендациях.

6. Вмешательства с использованием физических нагрузок должны быть ориентированы на достижение индивидуализированных целей, основанных на регулярной оценке.

7. Для преодоления общих и специфических для заболевания ограничений (не противопоказаний как таковых) рекомендуется рассмотреть возможность предоставления помощи инструктора по реабилитации (фасилитатора). Помимо консультирования относительно правильности выполнения упражнений, такой специалист осуществляет контроль за симптомами, предоставляет пациенту информацию о его заболевании и обезболивает перед тренировками, используя методы саморегуляции и социальной адаптации независимо от лечащего врача.

8. Адаптацию к физическим нагрузкам рекомендуется проводить в процессе комплексной индивидуальной оценки. По имеющимся примерам из практики уменьшение объема физических нагрузок целесообразно, если интенсивная боль после тренировок сохраняется >24 ч. (правило 24 ч.). Меры адаптации определяются индивидуальными болевыми барьерами.

9. Методы изменения образа жизни должны быть неотъемлемым компонентом вмешательств с использованием физических упражнений.

10. Поставщики медицинской помощи должны учитывать весь спектр возможных режимов проведения вмешательств (базовых, водных, контролируемых, индивидуализированных) и помощи в их осуществлении (консультирование по телефону, визиты на дом, ведение дневника, веб-инструкции, визуальные материалы и т.п.).

Rausch Osthoff A., Niedermann K., Braun J. et al. (2018) 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* – 77: 1251–1260.

А.В. Гюзий

www.umj.com.ua

Антигипертензивная терапия может быть неэффективной при сахарном диабете

Ключевые слова: альбуминурия, антигипертензивная терапия, артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сердечно-сосудистые исходы, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, сахарный диабет, соотношение альбумин/креатинин.

Антигипертензивная терапия, направленная в том числе и на снижение частоты развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа посредством блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, как правило, основывается на применении лекарственных средств группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II. В соответствии с руководящими принципами по клинической практике, инициация терапии с применением ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы фокусируется прежде всего на снижении уровня артериального давления, а не уменьшении альбуминурии. Тем не менее показано, что уменьшение альбуминурии в период применения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является независимым предиктором сердечно-сосудистых исходов.

Предполагается, что параллельное снижение уровня как артериального давления, так и альбуминурии ассоциировано с наилучшей кардиопротекцией, но в ряде случаев может отмечаться снижение уровня систолического артериального давления без одновременного уменьшения альбуминурии или наоборот. Хотя данное несоответствие в ответ на ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы было отмечено в рамках клинических исследований, неизвестно, экстраполируются ли полученные результаты на общую популяцию в реальной клинической практике, а также каков эффект этой индивидуальной вариабельности реакции на сердечно-сосудистый риск. Ответ на эти вопросы может помочь клиницистам понять, почему некоторые пациенты в реальных условиях не получают преимуществ от рекомендованной в гайдлайнах терапии.

Цель, методы и участники исследования

На основании вышеизложенного ученые Нидерландов провели когортное исследование, целью которого стало изучение вариабельности реакции в отношении альбуминурии и систолического артериального давления после инициации терапии ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в рамках первичной медико-санитарной помощи. Также ученые старались выяснить, повлияли ли различия в реакции на сердечно-сосудистые исходы. Результаты этой работы опубликованы 20 июня 2018 г. в журнале «Диабет, ожирение и метаболизм» («Diabetes, Obesity and Metabolism»).

Отмечается, что в рамках настоящего исследования не изучались пациенты, применявшие прямые ингибиторы ренина или антагонисты минералокортикоидных рецепторов, поскольку препараты этих групп не рекомендованы для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с артериальной гипертензией и/или микроальбуминурией. Также исключены участники, которые начали применение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы менее чем за 730 дней до начала исследования; применяли комбинированную антигипертензивную терапию на момент начала наблюдения; сахарный диабет у которых диагностирован более чем через 365 дней после инициации терапии; с недостаточной приверженностью антигипертензивной терапии и др.

Результаты исследования

В общей сложности в исследовании приняли участие 1600 пациентов (56,4% – когорта мужского пола) с сахарным диабетом 2-го типа, которые применяли ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Средний возраст участников составил 64,9±10,9 года, исходный уровень систолического артериального давления 157,1±20,7 мм рт.ст., соотношение альбумин/креатинин в моче – 1,6 (0,8–4,1) мг/ммоль.

Медианное снижение уровня систолического артериального давления в среднем в течение 6,7 мес. после инициации терапии ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы составило 13,2 мм рт.ст., соотношения альбумин/креатинин – 36,6%. При этом выявлена значительная индивидуальная вариабельность реакции как артериального давления, так и соотношения альбумин/креатинин. Отмечается хороший ответ обоих показателей на терапию у 51% пациентов, а у 10% выявлено отсутствие реакции обеих переменных. В общей сложности у 22,1% пациентов зарегистрировано снижение систолического артериального давления без реакции со стороны соотношения альбумин/креатинин в моче, а у 16,8% выявлена обратная ситуация. В результате реакция артериального давления показала слабую корреляцию с реакцией соотношения альбумин/креатинин.

Отмечается, что пациенты с хорошим ответом (со стороны обеих переменных) либо с реакцией только со стороны систолического артериального давления имели более высокие исходные показатели артериального давления по сравнению с лицами с полным отсутствием ответа и с реакцией только со стороны соотношения альбумин/креатинин. Также выявлено, что пациенты с хорошим ответом и реакцией только со стороны соотношения альбумин/креатинин имели более высокие исходные показатели альбуминурии по сравнению с другими участниками. Более того, у испытуемых с плохим ответом либо реакцией только со стороны соотношения альбумин/креатинин оказался отягощенным анамнез по поводу сердечно-сосудистых или заболеваний периферических артерий.

Стратифицированный анализ показал, что доля участников с хорошим ответом как со стороны артериального давления, так и соотношения альбумин/креа-

тинин оказалась большей среди пациентов с исходным уровнем систолического артериального давления ≥ 140 мм рт.ст. и исходным соотношением альбумин/креатинин $\geq 3,5$ мг/ммоль соответственно. Не выявлено значимых различий между группами с учетом применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина, однократного либо многократного применении препаратов в сутки, оценочной скорости клубочковой фильтрации < 60 или ≥ 60 мл/мин./1,73 м² и периода между измерением < 1 года или ≥ 1 года.

Сердечно-сосудистые исходы

За медианный период наблюдения (4,4 года) зарегистрировано 128 сердечно-сосудистых событий (учитывались ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, случаи перкутанной транслюминальной коронарной ангиопластики или коронарного шунтирования, транзиторная ишемическая атака или другие нарушения мозгового кровообращения). После корректировки с учетом множественных маркеров риска развития сердечно-сосудистых заболеваний выявлено, что лучший ответ со стороны двух переменных ассоциирован со значительно меньшим риском развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с более плохой реакцией. Отмечается, что участники с реакцией со стороны только систолического артериального давления также имели значительно меньший риск развития кардиоваскулярных патологий по сравнению с испытуемыми с плохим ответом. Анализы чувствительности, отдельно рассматривающие пациентов с уровнем систолического артериального давления ≥ 140 мм рт.ст. либо с соотношением альбумин/креатинин $\geq 3,5$ мг/ммоль, показали сходные результаты.

Резюме

Результаты настоящего исследования продемонстрировали наличие значительной общепопуляционной и индивидуальной вариабельности реакции уровня артериального давления и соотношения альбумин/креатинин в моче на терапию ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в рамках первичной медико-санитарной помощи. В изучаемой когорте, большинство представителей которой имели артериальную гипертензию и нормоальбуминурию, хороший ответ выявлен у 51% участников, плохой – у 10%, а у 39% испытуемых отмечена реакция со стороны только одной переменной. Важно понимать, что несмотря на то, что уровень систолического артериального давления и соотношение альбумин/креатинин в моче являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых и почечных исходов, параллельный хороший ответ со стороны обоих этих показателей является наилучшим исходом в отношении кардио- и нефропротекции.

При изучении взаимосвязи между группами с различным ответом на терапию и сердечно-сосудистыми исходами ученые скорректировали исходные показатели систолического артериального давления и соотношения альбумин/креатинин, историю сердечно-со-

судистой заболеваемости, а также другие возможные факторы. Эти корректировки слегка ослабили оценки риска, но в целом не повлияли на вывод о том, что участники с хорошим ответом на лечение подвержены более низкому риску развития сердечно-сосудистых событий, чем лица с плохой реакцией. Полученные результаты демонстрируют, что для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний необходимо контролировать реакцию артериального давления и соотношения альбумин/креатинин после инициации терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина.

Соответственно, руководящие принципы по клинической практике рекомендуют контролировать артериальное давление после начала ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Что касается альбуминурии, то в рекомендациях по первичной медицинской практике есть данные о том, что реакция альбуминурии не должна контролироваться у взрослых с сахарным диабетом или без него. Согласно руководящим принципам, вариабельность альбуминурии может привести к погрешностям в измерении, которая может скрыть истинную вариацию в ответ на лечение. Действительно, ежедневная вариабельность уровня систолического артериального давления и соотношения альбумин/креатинин отмечается, в частности, когда используются одиночные измерения, как это было в настоящем исследовании. Тем не менее, несмотря на это ограничение, исследователи все же смогли обнаружить значительную связь между реакцией обоих этих показателей и сердечно-сосудистым риском, подчеркнув важность мониторинга ответа обеих переменных после инициации ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

В заключение исследователи пришли к выводам, что в рамках первичной медико-санитарной помощи среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа выявлена вариабельность реакции артериального давления и альбуминурии после инициации терапии ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Отмечается, что у пациентов с одновременной хорошей реакцией систолического артериального давления и соотношения альбумин/креатинин на терапию риск развития сердечно-сосудистых заболеваний ниже, чем у лиц с плохим/отсутствующим ответом со стороны этих показателей. В связи с необходимостью определения причин отсутствия реакции на ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и разработки соответствующих индивидуальных планов лечения необходимы дальнейшие исследования.

Apperloo E.M., Pena M.J., de Zeeuw D. et al. (2018) Individual variability in response to renin-angiotensin-aldosterone system inhibition predicts cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes: A primary care cohort study. Diabetes Obes. Metab. – 6: 1377–1383.

Олег Мартышин
www.umj.com.ua

Генетические заболевания: открыт новый механизм их развития

Ключевые слова: генетическая вариативность, генетические мутации, генетическое кодирование, генотип, онкологические заболевания, переменная пенетрация, расстройства аутистического спектра, синдром Берта-Хога-Дьюбе, фенотип.

Актуальность

Варианты кодирования генетической информации являют пример множества сильных связей между генотипом и фенотипом. Однако подобные ассоциации характеризуются межличностными различиями эффектов, получившими название переменной пенетрации.

Материалы и результаты исследования

В новом исследовании, проведенном сотрудниками Нью-Йоркского геномного центра (New York Genome Center), США, и Колумбийского университета (Columbia University), США, выявлен молекулярный механизм явления переменной пенетрации. В статье, опубликованной в издании «Nature Genetics», авторы представили доказательства модифицированной пенетрации – регуляции активности генов в результате их вариативности. Результаты исследования позволили ученым провести параллели между явлением модифицированной пенетрации и конкретными заболеваниями, идентифицируемыми на уровне генома, что, по мнению авторов, могло бы иметь далеко идущие следствия для понимания и прогнозирования степени тяжести серьезных нарушений, таких как онкопатология и расстройства аутистического спектра.

Руководитель исследования, доцент кафедры системной биологии Колумбийского университета Туули Лаппалайнен (Tuuli Lappalainen) отметил, что развитие у человека тех или иных заболеваний, как правило, определяется сочетанием их регуляторных и кодирующих генетических вариантов, а не только одного или другого из указанных факторов. При этом в большинстве предыдущих исследований основное внимание уделялось либо поиску вариантов кодирования, либо вариантам регулирования, оказывающим влияние на развитие патологий.

Явление переменной пенетрации имеет давнюю историю изучения в прогнозировании тяжести заболеваний даже в отношении заболеваний с выраженной генетической взаимосвязью.

Командой исследователей разработана модифицированная гипотеза о пенетрантности в связи с идеей о том, что варианты генов-активаторов также могут играть роль в явлении модификации вариантов кодирования для одного и того же гена.

В качестве первого теста предложенной гипотезы ученые провели анализ данных из проекта «Гено-

типическая тканевая экспрессия» (Genotype-Tissue Expression – GTEx) – большого каталога генетических вариантов, оказывающих влияние на экспрессию генов у людей, – для оценки взаимодействия регуляторных и кодирующих вариантов в популяции. В результате выявлено возрастание комбинаций регуляторных и кодирующих вариантов, называемых гаплотипами, функционирующих в качестве протекторов в отношении развития заболеваний за счет создания препятствий проникновению вариантов кодирования, связанных с развитием патологий. Эти результаты были получены с учетом популяционных данных.

Для проверки гипотезы в популяции пациентов, специфичных для конкретного заболевания, исследователи проанализировали данные Геномного атласа онкопатологий Национального института здоровья (National Institutes of Health's The Cancer Genome Atlas) и ресурсы постоянного хранилища генетических образцов 2600 семей (Simons Simplex Collection), в каждой из которых родители были здоровы, а у одного из детей диагностировано расстройство аутистического спектра. Так, у пациентов с онкологическими заболеваниями и лиц с аутизмом исследователи выявили обогащение гаплотипов, что рассматривается в качестве предикторов возрастания пенетрации вариантов кодирования, связанных с раком и расстройствами из спектра аутизма.

На последующем этапе работы ученые разработали экспериментальную модель с применением технологии редактирования генома CRISPR/Cas9. Для изучения избран вариант кодирования, связанный с синдромом Берта-Хога-Дьюбе, редким наследственным заболеванием, которое повышает риск развития определенных типов опухолей. В итоге исследователям удалось показать, что регуляторный вариант был фактически изменен эффектом кодирующего варианта заболевания, что соответствовало ожиданиям, основанным на данных изучения крупномасштабной выборки.

Выводы

В заключение авторы отметили, что теперь, после демонстрации потенциала модификации пенетрации, долгосрочной целью новых исследований является интеграция понимания значимости регуляторных и кодирующих вариантов генотипа. В будущем изучение генетических причин тяжелых заболеваний должно учитывать идею о значимости регуляторных вариантов наряду с исходным кодированием. Это, по мнению авторов работы, должно привести к более тонкому пониманию и прогнозированию реальных рисков экспрессии вариантов кодирования, связанных с теми или иными заболеваниями.

Castel S.E., Cervera A., Mohammadi P. et al. (2018) Modified penetrance of coding variants by cis-regulatory variation contributes to disease risk. *Nat. Genet.*, Aug. 20 [Epub. ahead of print].

New York Genome Center (2018) New study explains why genetic mutations cause disease in some people but not in others: Large genomic datasets and CRISPR offer new insights into disease risk. *Science Daily*, Aug. 20.

Н.А. Савельева-Кулик
www.umj.com.ua

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 13 июля 2018 г. №016001, 016002

Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Торговое название

Эдарби®

Международное непатентованное название

Азилсартана медоксомил

Лекарственная форма

Таблетки 40 мг и 80 мг

Состав

Одна таблетка, содержит активное вещество – азилсартана медоксомила калия 42,68 мг и 85,36 мг (эквивалентно азилсартана медоксомилу 40 мг и 80 мг), вспомогательные вещества: маннитол (Е 421), кислота фумаровая, натрия гидроксид, гидроксипропилцеллюлоза, натрия кроскармеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

Описание

Таблетки 40 мг

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью от белого до почти белого цвета с выдавленной надписью «ASL» на одной стороне и цифрой «40» на другой стороне. Диаметр таблетки около 7,6 мм, толщина – около 4,2 мм.

Таблетки 80 мг

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью от белого до почти белого цвета с выдавленной надписью «ASL» на одной стороне и цифрой «80» на другой стороне. Диаметр таблетки около 9,6 мм, толщина – около 5,3 мм

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин. Ангиотензина II антагонисты. Азилсартан медоксомил. Код АТХ С09СА09

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

После перорального приема азилсартана медоксомил быстро гидролизруется до активного азилсартана в желудочно-кишечном тракте и/или во время всасывания. Исследования *in vitro* показали, что карбоксиметиленбутенолидаза участвует в гидролизе в кишечнике и печени. Кроме того, эстеразы плазмы участвуют в гидролизе азилсартан медоксомила в азилсартан.

Всасывание

Предполагаемая абсолютная биодоступность азилсартана медоксомила на основе концентраций азилсартана в плазме составляет около 60%. После перорального приема азилсартана медоксомила пиковые концентрации (C_{max}) азилсартана в плазме достигаются в течение 1,5–3 часов. Пища не влияет на биодоступность азилсартана.

Распределение

Объем распределения азилсартана составляет около 16 литров. Азилсартан почти полностью связывается с белками плазмы (>99%), в основном с сывороточным альбумином. При концентрациях азилсартана в плазме, значительно превышающих диапазон, достигаемый при рекомендованных дозах, наблюдается устойчивое связывание с белками.

Метаболизм

Азилсартан метаболизируется до двух основных метаболитов. Главный метаболит в плазме образуется путем О-дезалкилирования и называется метаболитом М-II, другой метаболит М-I образуется в меньшей концентрации путем декарбокислирования. Системное действие обоих метаболитов в организме человека составляет примерно 50% и менее 1% соответственно. М-I и М-II не участвуют в фармакологической активности Эдарби®. Основным ферментом, отвечающим за метаболизм азилсартана, является CYP2C9.

Выведение

После приема внутрь дозы ^{14}C -меченого азилсартана медоксомила, около 55% радиоактивности проявляется в кале и около 42% – в моче, 15% этой дозы экскретируется с мочой в виде азилсартана. Период полувыведения азилсартана составляет приблизительно 11 часов, почечный клиренс составляет примерно 2,3 мл/мин. Постоянная концентрация азилсартана достигается в течение 5 дней и при повторных приемах один раз в сутки кумуляции в плазме не происходит.

Линейность/нелинейность доз

Пропорциональность дозы в экспозиции установлена для азилсартана в дозе азилсартан медоксомила от 20 мг до 320 мг после однократного или многократного приема.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

Фармакокинетика азилсартана у молодых (возраст 18–45 лет) и пожилых (возраст 65–85 лет) пациентов существенно не различается.

Нарушение функции почек

Какого-либо увеличения (+5%) экспозиции у пациентов с терминальной стадией болезни почек, нуждающихся в гемодиализе, не наблюдалось. Тем не менее, нет клинического опыта приема у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени и терминальной стадией болезни почек. Гемодиализ не удаляет азилсартан из системного кровотока.

Нарушение функции печени

Назначение Эдарби® на срок до 5 дней у пациентов с нарушениями функции печени легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) или умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью) степени приводило к незначительному увеличению воздействия азилсартана (AUC увеличилась в 1,3–1,6 раза). Эдарби® у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени не изучался.

Пол

Фармакокинетика азилсартана у мужчин и женщин существенно не различается.

Фармакодинамика

Азилсартана медоксомил является пероральным активным пролекарством, которое быстро превращается в активный азилсартан, являющийся селективным антагонистом ангиотензина II, путем блокирования его связывания с рецепторами ангиотензина типа 1 (AT₁) в различных тканях. Ангиотензин II является основным прессорным веществом ренин-ангиотензиновой системы с эффектами, включающими вазоконстрикцию, стимуляцию синтеза и высвобождение альдостерона, стимуляцию сердечной деятельности и почечной реабсорбции натрия. Блокада AT₁ рецепторов приводит к угнетению негативного обратного влияния ангиотензина II на секрецию ренина, но последующее повышение активности циркулирующих уровней ренина плазмы и ангиотензина II не ослабляет клинический антигипертензивный эффект азилсартана.

При применении Эдарби® в лечении артериальной гипертензии типичная динамика артериального давления (АД) такова:

- среднесуточное систолическое артериальное давление снижается на 13,4–13,5 мм рт.ст. при приеме 40 мг, на 14,5–14,6 мм рт.ст. при приеме 80 мг;
- офисное систолическое артериальное давление снижается на 14,5–16,4 мм рт.ст. при приеме 40 мг, на 16,7–17,6 мм рт.ст. при приеме 80 мг.

Гипотензивный эффект Эдарби® поддерживается на протяжении 24-х часов после приема.

Рикошетной гипертензии после отмены терапии Эдарби® не наблюдается.

Показания к применению

- лечение эссенциальной артериальной гипертензии у взрослых

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать внутрь вне зависимости от приема пищи.

Рекомендуемая начальная доза составляет 40 мг один раз в день. Доза может быть увеличена до максимальной дозы 80 мг один раз в день у пациентов, АД которых при более низких дозах должным образом не контролируется. Клинический антигипертензивный эффект проявляется на 2-ой неделе, а максимальный эффект достигается к 4-ой неделе приема.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

У пожилых пациентов нет необходимости специальном подборе дозы Эдарби®, однако для пациентов старше 75 лет с риском возникновения артериальной гипотензии следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 20 мг в качестве начальной дозы.

Побочные действия

При приеме Эдарби® побочные эффекты могут быть легкими или средней степени тяжести.

Пол и возраст на частоту проявления побочных эффектов не влияют.

Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом:

Очень частые: $\geq 1/10$

Частые: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Нечастые: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Редкие: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/10\ 000$

Очень редкие: $< 1/10\ 000$

Часто

- головокружение
- диарея
- повышение креатинфосфокиназы крови

Нечасто

- артериальная гипотензия
- тошнота
- сыпь, зуд
- мышечные спазмы
- чувство усталости
- периферические отеки
- повышение уровня креатинина крови
- повышение концентрации мочевой кислоты в крови/гиперурикемия

Редко

- ангионевротический отек

Описание отдельных побочных реакций

При одновременном применении Эдарби® с хлорталидоном частота повышения уровня креатинина крови и гипотензии увеличивалась от нечастого до частого. При одновременном применении Эдарби® с амлодипином частота периферических отеков увеличивалась, но была ниже, чем при применении амлодипина в монотерапии.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- совместное применение Эдарби® с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин./1,73 м²)
- нарушение функции печени тяжелой степени
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется одновременное использование

Литий

При одновременном применении лития и ингибиторов АПФ зарегистрировано обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и обратимое увеличение выраженности проявлений токсичности. Аналогичный эффект может возникнуть и с антагонистами рецепторов ангиотензина II. В связи с отсутствием опыта одновременного применения азилсартана медоксомила и лития, это сочетание не рекомендуется. Если это сочетание оказалось необходимым, то рекомендуется тщательный мониторинг уровня сывороточного лития.

Требуется осторожность при одновременном применении

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловую кислоту >3 г в сутки и неселективные НПВП

При одновременном приеме антагонистов рецепторов ангиотензина II с НПВП может произойти снижение антигипертензивного эффекта. Кроме того, одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВП может привести к повышенному риску ухудшения функции почек и повышению калия в сыворотке крови. Поэтому в начале лечения рекомендуется адекватная гидратация и мониторинг почечных функций.

Калийсберегающие мочегонные препараты, препараты калия, заменители соли, содержащие калий, и другие вещества, которые могут повысить концентрации калия

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, заменителей соли, содержащих калий или других лекарственных препаратов (например, гепарина) может привести к повышению концентрации калия. По мере необходимости следует проводить мониторинг калия в сыворотке крови.

Дополнительная информация

Каких-либо клинически значимых взаимодействий азилсартана медоксомила или азилсартана с амлодипином, антацидами, хлорталидоном, дигоксином, флуконазолом, глибенкламидом, кетоконазолом, метформином и варфарином зарегистрировано не было.

Азилсартана медоксопил быстро гидролизруется до активного азилсартана эстеразами в желудочно-кишечном тракте и/или при всасывании препарата. Исследования *in vitro* показали, что взаимодействия на основе ингибирования эстераз маловероятны.

Особые указания

Активированная ренин-ангиотензин-альдостероновая система

У пациентов, сосудистый тонус и функция почек которых зависят преимущественно от активности РААС (например, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, тяжелыми нарушениями функции почек или стенозом почечной артерии), лечение ингибиторами АПФ и антагонистами ангиотензина II было связано с острой артериальной гипотензией, азотемией, олигурией или, редко с острой почечной недостаточностью. Вероятность подобных эффектов не может быть исключена у Эдарби®.

Следует соблюдать осторожность у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, застойной сердечной недостаточностью или стенозом почечной артерии, так как нет опыта использования Эдарби® у этих пациентов.

Чрезмерное снижение АД у пациентов с ишемической кардиомиопатией или ишемическим цереброваскулярным заболеванием может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Двойная блокада РААС блокаторами рецепторов ангиотензина, ингибиторами АПФ, или алискиреном связана с повышением риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и изменением функции почек (в том числе, острая почечная недостаточность) по сравнению с монотерапией. Необходимо внимательно контролировать АД, функцию почек и уровень электролитов у пациентов, принимающих Эдарби® и другие лекарственные средства, влияющие на РААС.

Нарушение функции почек

Следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени и терминальной стадией болезни почек, так как опыта использования Эдарби® у таких пациентов нет.

Гемодиализ не удаляет азилсартан из кровообращения.

Коррекции дозы у пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести не требуется.

Трансплантация почек

В настоящее время нет опыта использования Эдарби® у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почек.

Нарушение функции печени

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью Эдарби® не изучался, и поэтому использовать его в этой группе пациентов не рекомендуется.

Так как опыт использования Эдарби® у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени ограничен, рекомендуется тщательное наблюдение за такими пациентами.

Гипотензия у пациентов с водным или солевым истощением

У пациентов с выраженным снижением объема циркулирующей крови и/или солевым истощением (например, у пациентов с рвотой, диареей или принимающих высокие дозы мочегонных средств) после начала лечения Эдарби® может возникнуть симптоматическая артериальная гипотензия. Гиповолемию следует откорректировать до приема Эдарби®, либо лечение следует начинать под тщательным медицинским наблюдением. Также следует рассмотреть возможность назначения начальной дозы 20 мг.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не реагируют на антигипертензивные препараты, действующие путем ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Таким образом, использование Эдарби® у этих пациентов не рекомендуется.

Гиперкалиемия

На основе опыта использования других лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, одновременное применение

Эдарби® с калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими добавками, заменителями соли, содержащими калий или другими лекарственными препаратами, которые способны повысить уровень калия (например, гепарин), может привести к увеличению калия в крови пациентов с АГ.

У лиц пожилого возраста, у пациентов с почечной недостаточностью, у пациентов с сахарным диабетом и/или у пациентов с другими сопутствующими заболеваниями повышается риск гиперкалиемии, которая может быть фатальной. По мере необходимости следует контролировать уровень калия.

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Рекомендуются особые меры предосторожности у пациентов со стенозом аортального или митрального клапанов, а также с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией (ГОКМ).

Сердечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность у гипертензивных пациентов с застойной сердечной недостаточностью, так как нет опыта использования Эдарби® у таких пациентов.

Влияние на сердечную реполяризацию

При приеме Эдарби® в дозе до 320 мг в сутки каких-либо признаков удлинения интервалов QT/QTc не было.

Беременность и период лактации

Данные по применению Эдарби® у беременных отсутствуют. Исследования *in vivo* выявили репродуктивную токсичность. При наступлении или планировании беременности следует немедленно прекратить применение препарата и, при необходимости, перейти на альтернативную терапию.

Так как нет информации об использовании Эдарби® во время грудного вскармливания, то использование Эдарби® не рекомендуется, и более предпочтительными являются альтернативные методы лечения с лучшими доказанными характеристиками безопасности во время кормления грудью, особенно во время кормления новорожденного или недоношенного ребенка.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

На основе фармакодинамических свойств ожидается, что азилсартана медоксопил имеет несущественное влияние на способность управлять автомобилем и работу с механизмами. Тем не менее, при приеме любых антигипертензивных препаратов следует учитывать, что иногда может наступить головокружение или чувство усталости.

Передозировка

У пациентов, принимавших 320 мг Эдарби® в сутки в течение 7 дней, признаков передозировки не отмечалось.

Симптомы: артериальная гипотензия и головокружение.

Лечение: если возникла артериальная гипотензия, то следует начать симптоматическую терапию и проводить мониторинг жизненно важных функций. Гемодиализ не эффективен.

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из формообразующего алюминиевого материала, покрытого с внутренней стороны полиэтиленовым слоем с нанесенным сверху оксидом кальция в качестве влагопоглотителя. Сверху упаковка закрывается ламинированной алюминиевой фольгой с нанесенным изнутри полиэтиленовым слоем.

По 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не применять препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Такеда Фармасьютикал Компани Лтд., Осака Планта, Япония
17-85 Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japan
17-85 Юсохонмачи 2-чоум, Йодогава-ку, Осака 532-8686, Япония

Упаковщик и выпускающий контроль качества

Такеда Айлэнд Лтд., Ирландия
Bray Business Park, Kilruddery Co. Wicklow, Ireland
Брей Бизнес Парк, Килраддери, Ко., Уиклоу, Ирландия

Владелец регистрационного удостоверения

Такеда Фарма А/С, Дания
Дюбендаль Алле, 10, 2630 Тааструп, Дания
Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Denmark

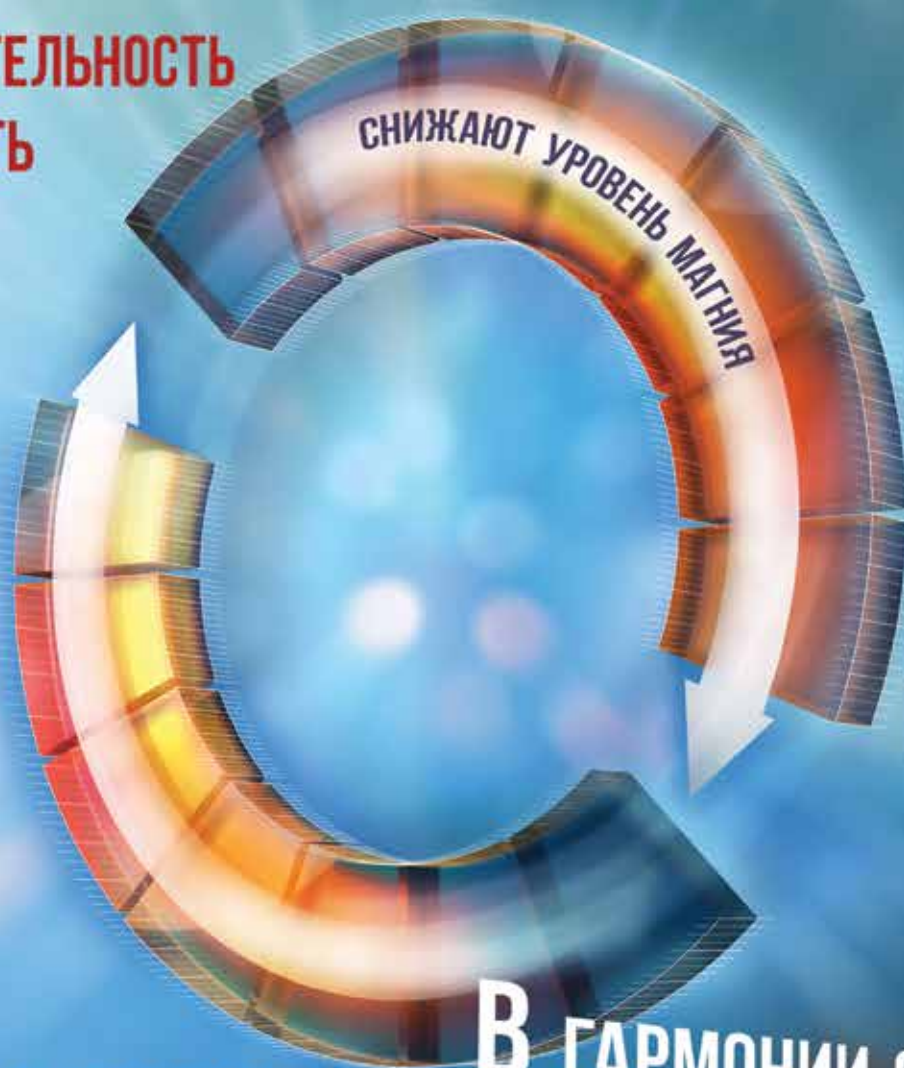
Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству лекарственных средств и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Такеда Казахстан»
г. Алматы, ул. Шашкина 44
Номер телефона: +7 (727) 244-40-04
Номер факса: +7 (727) 244-40-05
Адрес электронной почты: DSO-KZ@takeda.com



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОЧИТАТЬ ВНИМАТЕЛЬНО ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

**Раздражительность
Нервозность
Усталость**



Магний

МАГНЕ В₆® ПРЕМИУМ

В ГАРМОНИИ С СОБОЙ!

ВОСПОЛНЯЕТ ДЕФИЦИТ МАГНИЯ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ:

- УМЕНЬШИТЬ ЧУВСТВО УСТАЛОСТИ,
- СНИЗИТЬ РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ,
- УМЕНЬШИТЬ НЕРВОЗНОСТЬ,
- УСТРАНИТЬ СПАЗМЫ МЫШЦ,
- СНЯТЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ СПАЗМЫ,
- СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ КАЧЕСТВА СНА.

Показания к применению:

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Возникновение следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:

- нервозность, раздражительность, тревожность, периодическое ощущение усталости, умеренная сонливость;
- признаки соматизированной тревоги в виде желудочно-кишечных спазмов или сердцебиения (без нарушений сердечной деятельности);
- мышечные судороги (например, спазм икроножных мышц), онемение

Способ применения и дозы:

Таблетки следует принимать после еды, не разжевывая, запивая большим количеством воды. Взрослые и подростки старше 14 лет (с массой тела свыше 50 кг): 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды.

Дети:

Препарат в таблетках не следует назначать детям младше 6 лет. Дети в возрасте старше 6 лет (с массой тела > 20 кг): 5-10 мг/кг/сутки, что составляет 1-2

таблетки в сутки. Лечение проводится до купирования симптомов дефицита магния. Лечение следует прекратить, как только уровень магния в крови нормализуется. Если симптоматика не исчезла в течение 1 месяца, продолжение приема препарата не рекомендуется.

Беременность и период лактации:

Во время беременности и лактации суточные дозы не должны превышать 250 мг/сут для магния и 25 мг/сут для витамина B6. Рекомендуемая суточная доза - не более 2 таблеток.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/ 1,73 м²)
- одновременный прием с леводопой
- тяжелые нарушения водно-солевого баланса

Особые указания:

ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ, СЛЕДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.

Побочные явления:

- диарея
- абдоминальная боль
- кожные реакции
- аллергические реакции

**Условия отпуска:
Без рецепта**

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

