

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

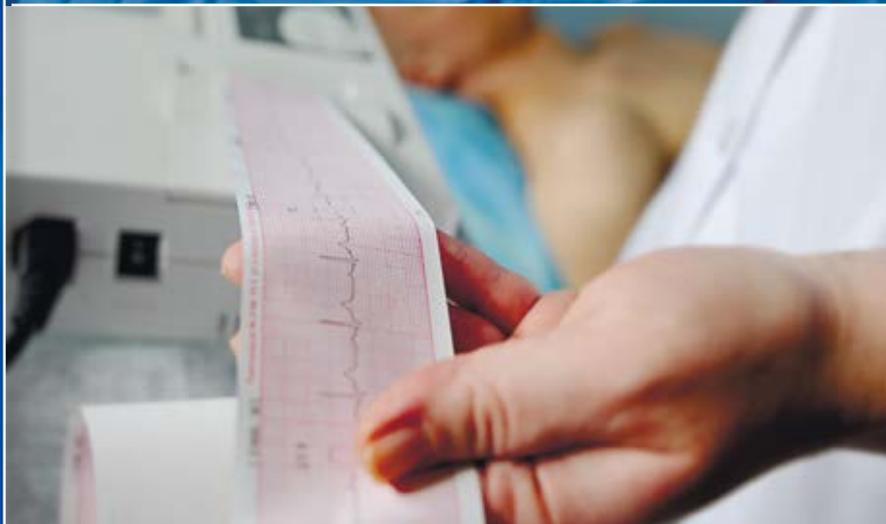
**Обзор обновлений
зарубежных клинических
рекомендаций
по кардиологии**

**Трудный диагноз.
Острый инфаркт миокарда
или миоперикардит?**

**Особенности лечения
артериальной
гипертензии у больных
с патологией печени**

**Иммунологические
исследования
в ревматологической
клинике. Путь длиной
в семь десятилетий**

**Прогнозирование
фатальных сердечно-
сосудистых событий
у пациентов на
гемодиализе**



№1 (112), 2019

**Кардиология
Ревматология**





STOPPRESS

Периндоприл 4 мг , 8 мг



Артериальная гипертензия



Хроническая сердечная недостаточность



Ишемическая болезнь сердца



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Торговое наименование: Стопресс®. **Международное непатентованное название:** Периндоприл. **Лекарственная форма:** Таблетки 4 мг и 8 мг. **Показания к применению:** артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и/или состоянии после реваскуляризации. **Способ применения и дозы:** рекомендуется принимать Стопресс один раз в день по утрам, до приема пищи. Артериальная гипертензия: Стопресс можно использовать в виде монотерапии или в комбинации с гипотензивными препаратами других классов. Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг один раз в день утром. После одного месяца лечения дозу можно увеличить до 8 мг один раз в день. У пожилых пациентов лечение следует начинать с дозы 2 мг, которую по прошествии месяца можно увеличить до 4 мг, а затем при необходимости и до 8 мг, в зависимости от функции почек. Хроническая сердечная недостаточность: препарат следует принимать под тщательным медицинским контролем в рекомендованной начальной дозе 2 мг утром. При хорошей переносимости по прошествии не менее 2 недель эту дозу можно увеличить на 2 мг – 4 мг один раз в день. Ишемическая болезнь сердца: Стопресс следует назначать в дозе 4 мг один раз в день на протяжении двух недель, затем увеличивать дозу до 8 мг один раз в день. **Побочные действия:** головная боль, головокружение, вертиго, парестезии, нарушение зрения, звон в ушах, кашель (часто описываемый как сухой), одышка, артериальная гипотензия, нарушения пищеварения, сыпь, кожный зуд, судороги мышц, астения. **Противопоказания:** гиперчувствительность к периндоприлу или вспомогательным компонентам препарата; ангионевротический отек в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ; наследственный или идиопатический ангионевротический отек; беременность и период лактации; детский и подростковый возраст до 18 лет; одновременное применение препарата Стопресс и препаратов, содержащих алискирен в качестве действующего вещества, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек. **Лекарственные взаимодействия:** Препараты, индуцирующие гиперкалиемию; Применение некоторых препаратов или классов препаратов может приводить к увеличению частоты возникновения гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина-II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм. При применении этих препаратов в комбинации повышается риск гиперкалиемии. Одновременное применение противопоказано; Алискирен; У диабетиков или пациентов с нарушением функции почек риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и сердечно-сосудистых осложнений и смертности увеличивается. Одновременное применение не рекомендуется; Одновременное лечение ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

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

АО «Химфарм», г. Шымкент, Республика Казахстан, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Адрес электронной почты complaints@santo.kz

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 1 (112), 2019

Кардиология. Ревматология

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)
Жанузак 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. Сатпаева, 30а/3

Уважаемые читатели!

Перед вами первый в этом году номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», который посвящен такой области медицины, как кардиология и ревматология.

Актуальность проблемы сердечно-сосудистых заболеваний состоит в том, что они формируют весьма высокие уровни заболеваемости, инвалидности и смертности населения, оставаясь в то же время потенциально предотвратимыми.

На первых страницах журнала традиционно мы размещаем Новые клинические рекомендации по лечению артериальной гипертензии, а также Обзор обновлений зарубежных клинических рекомендаций по кардиологии.

В рубрике Новости доказательной медицины рассмотрены подходы к дифференциальной диагностике синдрома боли в грудной клетке у пациента в отделении неотложной кардиологии. Выделены признаки, позволившие исключить диагноз острого коронарного синдрома, и диагностировать с учетом критериев, предложенных Европейским обществом кардиологов.

В Клубе ревматологов представлена статья, в которой отражены особенности иммунологических исследований в ревматологической клинике с этапа их основания до настоящего времени.

Артериальная гипертензия (АГ) является самостоятельным заболеванием, а также фактором риска всех хронических неинфекционных болезней. Влияние АГ на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность выше, чем у любого другого фактора риска. В Клубе кардиологов рассматриваются особенности лечения артериальной гипертензии больных с патологией печени, прогнозирование фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов на гемодиализе.

Для практических врачей будут полезны материалы, касающиеся особенностей лечения ИБС на фоне анемии различного генеза, а также внесуставные сердечно-сосудистые проявления анкилозирующего спондилита.

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

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Новые европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC, 2018). <i>А.В. Бильченко</i>	6
Обзор обновлений зарубежных клинических рекомендаций по кардиологии за 2018 год	12

ОБЗОРЫ

Структурно-функциональные изменения миокарда и клапанов сердца у больных коронарной патологией старших возрастных групп. <i>В.С. Никифоров, Ю.В. Никищенко</i>	15
Магний в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний. <i>Е.С. Акарачкова</i>	21
«Спортивное сердце». <i>А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова</i>	28

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

иАПФ в лечении пациентов с ИБС. <i>О.М. Драпкина</i>	32
Трудный диагноз. Острый инфаркт миокарда или миоперикардит? <i>Е.А. Темникова, А.И. Кондратьев, В.В. Савилова, А.С. Денисова, А.Е. Колядко, М.В. Темников</i>	36
Антигипертензивные эффекты фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. <i>Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, В.В. Кулаков</i>	42

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гормоны щитовидной железы и миокард. Клиническое значение синдрома низкого трийодтиронина. <i>Ю.С. Рудык, С. Н. Пивовар</i>	52
Профилактика когнитивных нарушений при артериальной гипертензии: потенциал антагониста кальция нитрендипина. <i>Ю.В. Котовская, Н.В. Котовская</i>	57

КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ

Иммунологические исследования в ревматологической клинике. Путь длиной в семь десятилетий. <i>М.В. Головизнин, В.Т. Тимофеев, Н.С. Лахонина, Ю.Р. Булдакова</i>	64
--	----

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Особенности лечения ИБС на фоне анемии различного генеза. <i>А.М. Шилов, И.Р. Ким, С.А. Князева</i>	72
Внесуставные сердечно-сосудистые проявления анкилозирующего спондилита: что важно для клинической практики. <i>И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина</i>	79

КЛУБ КАРДИОЛОГОВ:

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Низкодозовые тиазидные диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина – комбинация выбора при лечении артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом. <i>В.В. Скворцов, М.В. Луньков</i>	88
Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с патологией печени. <i>Н.А. Крюкова, А.А. Бессонов, В.В. Скворцов</i>	93
Прогнозирование фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов на гемодиализе. <i>О.А. Билевич, Н.В. Овсянников, Е.Н. Логинова, Г.И. Нечаева, О.М. Куликова</i>	98
Применение современных препаратов аспирина в кардиологии после тяжелых гипертонических кризов. <i>В.В. Скворцов, С.С. Байманкулов, Е.М. Скворцова, А.В. Скворцова, М.В. Луньков, В.В. Костенко, С.И. Баракова, В.А. Озерова</i>	104
Сахарный диабет и артериальная гипертензия. <i>Е.А. Ермакова, А.С. Аметов, Н.А. Черникова</i>	110
Современное место и роль конкурентных антагонистов альдостерона в лечении артериальной гипертензии. <i>В.В. Скворцов, И.В. Молчанова, А.В. Кулинич, Е.М. Скворцова, А.В. Сабанов</i>	116

НОВОСТИ	123
---------------	-----



KCR
2019

II Конгресс Ревматологов Казахстана памяти Сейсенбаева Аскара Шакеновича

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе

II Конгресса Ревматологов Казахстана, который входит
в перечень научных мероприятий МЗ РК на 2019 год.

26-27 апреля 2019 года

Место проведения:

г. Алматы, ул. Шевченко, 28,
Дом Национальной
Академии Наук

Время проведения:

26 апреля 2019 г.
9.00–18.00; регистрация в 8.00
27 апреля 2019 г. 9.00–17.00

В работе II Конгресса примут участие известные в ревматологии спикеры из России, Беларуси, Киргизии, Украины, Южной Кореи, президент Лиги Евразийских ревматологов и Ассоциации Ревматологов России академик Е.Л. Насонов (Москва), вице-президент Ассоциации ревматологов России академик В.И. Мазуров (Санкт-Петербург), директор Института Ревматологии РАМН профессор А.М. Лиля (Москва), учёные из Европы и Азии.

На Конгрессе будут рассмотрены вопросы диагностики и лечения с современных позиций, в свете международных клинических рекомендаций ревматоидного артрита, спондилоартритов, аутовоспалительных заболеваний, системной красной волчанки, системного склероза, системных васкулитов, остеоартроза и остеопороза.

Материалы Конгресса в форме статей и тезисов будут бесплатно опубликованы в специальном выпуске журнала «Медицина». Требования к статьям смотрите на сайте: www.medzdrav.kz

Все участники Конгресса получат сертификат!

Контактные данные

Организационного комитета:

Председатель:

Председатель ККР, профессор, д.м.н. Тогизбаев Галымжан Асылбекович
тел.: +77012228814, e-mail: g.togizbayev@gmail.com

Научная программа:

Профессор, к.м.н. Машкунова Ольга Васильевна
тел.: +77052093222, e-mail: ovmashkun@gmail.com

Научные статьи и тезисы:

Сейсенбаева Назгуль Шарпеновна
тел.: +77013666078, e-mail: mcn@medzdrav.kz

Организационные вопросы (списки участников и другие):

Дуйсеева Гульмира Шапиевна
тел.: +77017240818, e-mail: acg-68@mail.ru

Организатор:

Казахская Коллегия Ревматологов

Соорганизаторы:

Министерство здравоохранения РК

АО «Национальный медицинский университет»

Технические организаторы:

ОО «Медицинское объединение
профессионального роста»

ТОО «Masters Trade»

Сопредседатели:

Е.А. Биртанов, Г.А. Тогизбаев, Т.С. Нургожин

Новые европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC, 2018)



А. В. Бильченко

Кафедра терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

9 июня в рамках Конгресса Европейского общества по изучению артериальной гипертензии (ESH) был представлен проект новых Рекомендаций ESH/ESC по лечению артериальной гипертензии (АГ) [1], которые внесут существенные изменения в подходы к лечению больных АГ.

Определение и классификация АГ

Экспертами ESH/ESC было принято решение оставить без изменений предыдущие рекомендации и классифицировать артериальное давление (АД) в зависимости от уровня, зафиксированного при «офисном» измерении (т.е. измерении врачом на приеме в клинике), на «оптимальное», «нормальное», «высокое нормальное» и 3 степени АГ (класс рекомендации I, уровень доказательств С). При этом АГ определяется как повышение «офисного» систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст.

Однако, учитывая важность «внеофисного» измерения АД и различия в уровнях АД у больных при разных методах измерения в Рекомендации ESH/ESC по лечению АГ (2018) [1] включена классификация референтных уровней АД для клас-

сификации АГ при использовании «домашнего» самоизмерения и амбулаторного мониторинга АД (АМАД) (табл. 1).

Введение данной классификации дает возможность диагностики АГ на основании внеофисного измерения уровня АД, а также различных клинических форм АГ, прежде всего «замаскированной гипертензии» и «замаскированной нормотензии» (гипертензии белого халата).

Диагностика

Для постановки диагноза АГ врачу рекомендуется повторно «офисно» измерить АД [1] по методике, которая не претерпела изменений, или оценить «внеофисное» измерение АД (домашнее самоизмерение или АМАД) в том случае, если это организационно и экономически целесообразно. Таким образом, хотя «офисное» измерение рекомендова-

но для скринингового выявления АГ, для постановки диагноза могут быть использованы методы внеофисного измерения АД. Рекомендовано проводить в определенных клинических ситуациях внеофисное измерение АД (домашнее самоизмерение и/или АМАД) (табл. 2).

Кроме того, проведение АМАД рекомендовано для оценки уровня АД ночью и степени его снижения (у больных с ночным апноэ, сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек (ХБП), эндокринными формами гипертензии, нарушениями автономной регуляции и др.).

При проведении скринингового повторного измерения «офисного» АД в зависимости от полученного результата в Рекомендациях ESH/ESC по лечению АГ (2018) [1] предложен алгоритм диагностики с использованием других методов измерения АД (рис. 1).

Таблица 1. Референтные значения уровня АД для диагностики АГ при различных методиках измерения (ESH/ESC, 2018)

Методика измерения АД	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)
«Офисное» измерение (в клинике)	≥ 140	и/или	≥ 90
АМАД			
Среднее дневное	≥ 135	и/или	≥ 85
Среднее ночное	≥ 120	и/или	≥ 70
Среднее за сутки	≥ 130	и/или	≥ 80
«Домашнее» самоизмерение	≥ 135	и/или	≥ 85

Таблица 2. Клинические ситуации, в которых рекомендовано проведение внеофисного измерения АД (ESH/ESC, 2018)

Высокая вероятность «замаскированной нормотензии» (гипертензии белого халата) (АГ 1 степени по данным «офисного» измерения АД при отсутствии признаков ПОМ)
Высокая вероятность «замаскированной гипертензии» (высокое нормальное АД по данным «офисного» измерения АД при наличии признаков ПОМ и/или высоком суммарном СС риске)
Ортостатическая или постпрандиальная гипертензия у больных, получающих и не получающих терапию антигипертензивными препаратами
Выявления резистентной АГ
Для оценки эффективности контроля АД, особенно у больных с высоким СС риском
Увеличение ответа АД на физическую нагрузку
Значительная вариабельность «офисного» АД
Оценка симптомов, связанных с гипотензией в ходе лечения

Примечания. ПОМ – поражения органов-мишеней; СС – сердечно-сосудистый.

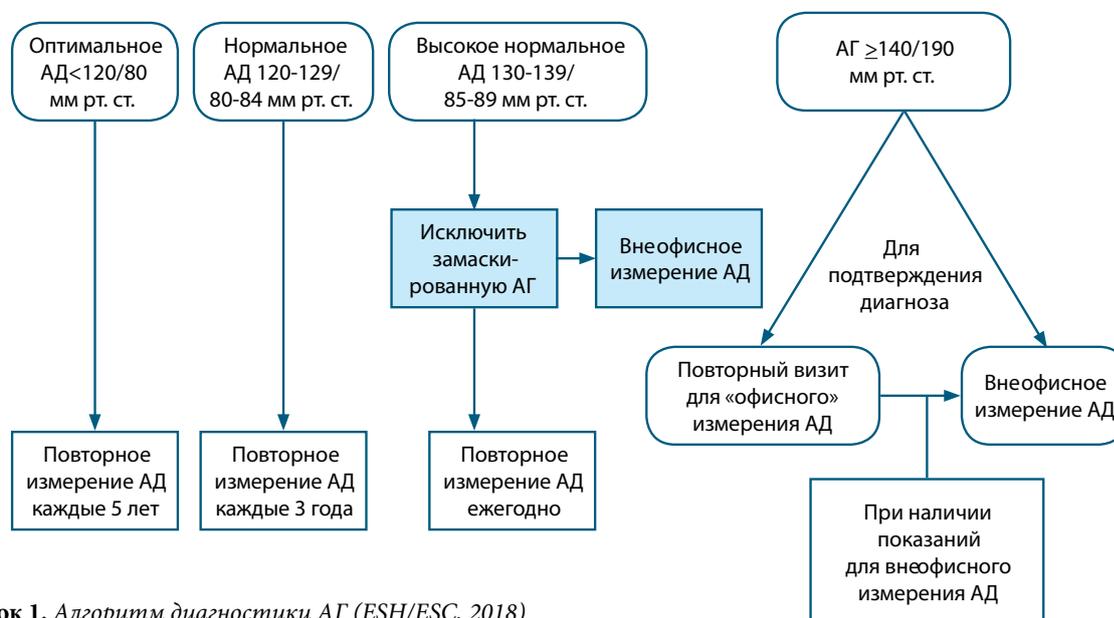


Рисунок 1. Алгоритм диагностики АГ (ESH/ESC, 2018)

Нерешенным, с точки зрения экспертов ESH/ESC, остается вопрос о том, какой из методов измерения АД использовать у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Также отсутствуют данные крупных сравнительных исследований, свидетельствующие о том, что какой-либо из методов внеофисного измерения АД имеет преимущества в отношении прогнозирования больших сердечно-сосудистых событий по сравнению с «офисным» измерением при контроле АД в ходе терапии.

Оценка сердечно-сосудистого риска и его снижение

Методология оценки суммарного СС риска не претерпела изменений и более полно представлена в Рекомен-

дациях ESC по предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний (2016) [2]. Предлагается для оценки риска у больных АГ 1 степени использовать европейскую шкалу оценки риска SCORE. Однако указывается, что наличие факторов риска, не учитываемых шкалой SCORE, может существенно влиять на суммарный СС риск у больного АГ.

В число факторов риска внесены новые, такие как уровень мочевины, раннее наступление менопаузы у женщин, психосоциальные и социально-экономические факторы, частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое >80 уд./мин. (табл. 3).

Также на оценку СС риска у больных АГ влияет наличие поражений органов-мишеней (ПОМ) и диагнос-

тированных СС заболеваний, СД или болезней почек. Значительных изменений в отношении выявления ПОМ у больных АГ в рекомендации ESH/ESC (2018) [1] не было внесено.

Как и раньше, предлагаются базисные тесты: электрокардиографическое (ЭКГ) исследование в 12 стандартных отведениях, определение соотношения альбумин/креатинин в моче, расчет скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина плазмы, фундоскопия и ряд дополнительных методов для более детального выявления ПОМ, в частности эхокардиография для оценки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ультрасонография для оценки толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и др.

Следует помнить о крайне низкой чувствительности метода ЭКГ для выявления ГЛЖ. Так, при использовании индекса Соколова-Лайона чувствительность составляет всего 11%. Это означает большое количество ложно-негативных результатов в выявлении ГЛЖ, если при отрицательном результате ЭКГ-исследования не проводится эхокардиография с расчетом индекса массы миокарда.

Предложена классификация стадий АГ с учетом уровня АД, наличия ПОМ, сопутствующих заболеваний и суммарного СС риска (табл. 4).

Данная классификация позволяет оценивать больного не только по уровню АД, но прежде всего по его суммарному СС риску.

Подчеркивается, что у больных с умеренным и более высоким уровнем риска недостаточно только снижения АД. Обязательным для них является назначение статинов, которые дополнительно снижают на треть риск инфаркта миокарда и на четверть – риск инсульта при достигнутом контроле АД. Отмечается также, что аналогичная польза была достигнута при применении статинов у больных и с более низким риском. Данные рекомендации значительно расширяют показания к применению статинов у больных АГ.

В противоположность этому, показания для применения антитромбоцитарных препаратов (прежде всего низких доз ацетилсалициловой кислоты) ограничены вторичной профилактикой. Их применение рекомендовано только больным с диагностированными СС заболеваниями и не рекомендовано больным АГ без СС заболеваний независимо от суммарного риска.

Инициация терапии

Подходы к инициации терапии у больных АГ претерпели существенные изменения [1]. Наличие у больного очень высокого СС риска требует немедленного начала фармакотерапии даже при высоком нормальном АД (рис. 2).

Инициация фармакотерапии рекомендована также пожилым боль-

Таблица 3. Специфические факторы риска у больных АГ (ESH/ESC, 2018)

Пол (мужчины>женщины)
Возраст
Курение в настоящий момент и в анамнезе
Общий холестерин и холестерин ЛПНП
Уровень мочевой кислоты*
СД
Ожирение либо избыточный вес
Раннее развитие СС заболеваний (мужчины ≤55 лет, женщины ≤65)
Раннее развитие АГ у больного или у родителей
Ранняя менопауза*
Малоподвижный образ жизни
Психосоциальные и социально-экономические факторы*
ЧСС в покое >80 уд./мин.*

Примечания. Знаком * отмечены новые факторы риска. ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

ным старше 65 лет, но не старше 90. Однако отмена фармакотерапии антигипертензивными препаратами не рекомендована по достижении больными возраста 90 лет, если они ее хорошо переносят.

Целевой уровень АД

Изменение целевых уровней АД активно обсуждалось на протяжении последних 5 лет и фактически было инициировано при подготовке Рекомендаций Объединенного комитета США по профилактике, диагностике и лечению повышенного АД (JNC 8), которые были опубликованы в 2014 году. Эксперты, готовившие Рекомендации JNC 8, пришли к выводу, что обсервационные исследования показали повышение кардиоваскулярного риска уже при уровне САД ≥115 мм рт.ст., а в рандомизированных исследованиях с использованием антигипертензивных препаратов фактически была доказана польза только от снижения САД до значений ≤150 мм рт.ст. [3].

Для решения данного вопроса инициировали исследование SPRINT, в которое были включены путем рандомизации 9361 больной высокого СС риска с САД ≥130 мм рт.ст. без СД. Больных разделили на две группы, в одной из которых САД снижали до значений

<120 мм рт.ст. (интенсивная терапия), а во второй – <140 мм рт.ст. (стандартная терапия).

В результате количество больших СС событий было на 25% меньше в группе интенсивной терапии [4]. Результаты исследования SPRINT стали доказательной базой для опубликованных в 2017 году обновленных американских рекомендаций [5], установивших целевые уровни снижения САД <130 мм рт.ст. для всех больных АГ с установленным СС заболеванием или расчетным риском СС событий >10% в ближайшие 10 лет.

Эксперты ESH/ESC подчеркивают, что в исследовании SPRINT измерение АД проводилось по методике, которая отличается от традиционных методов измерения, а именно: измерение проводилось на приеме в клинике, однако больной сам измерял АД автоматическим прибором.

При таком методе измерения уровень АД ниже, чем при «офисном» измерении АД врачом приблизительно на 5–15 мм рт.ст., что следует учитывать при интерпретации данных исследования SPRINT. Фактически уровню АД, достигнутому в группе интенсивной терапии в исследовании SPRINT, соответствует приблизительно уровень САД 130–140 мм рт.ст. при «офисном» измерении АД у врача.

Таблица 4. Классификация АГ с учетом стадии, уровня АД, наличия ПОМ, сопутствующих заболеваний и СС риска (ESH/ESC, 2018)

Стадии АГ	Другие факторы риска, ПОМ, установленные заболевания	АД (мм рт.ст.)			
		Высокое нормальное (130–139/85–89)	1 степень АГ (140–159/90–99)	2 степень АГ (160–179/100–109)	3 степень АГ ($\geq 180/\geq 110$)
Стадия I (неосложненная)	Отсутствие факторов риска	Низкий риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
	1–2 фактора риска	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренно-высокий риск	Высокий риск
	≥ 3 факторов риска	Низко-умеренный риск	Умеренно-высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Стадия II (асимптомные заболевания)	ПОМ, ХБП III стадии, СД	Умеренно-высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий/очень высокий риск
Стадия III (установленные заболевания)	Ишемическая болезнь сердца или ХБП \geq IV стадии, СД с ПОМ или факторами риска	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск



Рисунок 2. Алгоритм инициации терапии у больных АГ (ESH/ESC, 2018)

Кроме того, авторы Рекомендаций ESH/ESC по лечению АГ (2018) ссылаются на крупный качественно проведенный мета-анализ [6], показавший значительную пользу от снижения САД на 10 мм рт.ст. при исходном САД 130–139 мм рт.ст. (табл. 5).

Аналогичные результаты были получены еще в одном мета-анализе, который, кроме того, показал значительную пользу от снижения ДАД <80 мм рт.ст. [7].

Таблица 5. Уменьшение относительного риска при снижении САД на 10 мм рт.ст. у больных с исходным АД 130–139/80–89 мм рт.ст. (все изменения достоверны)

Коронарная болезнь сердца	-12%
Инсульт	-27%
Хроническая сердечная недостаточность	-25%
СС события	-12%
Общая смертность	-11%

На основе этих исследований в Рекомендациях ESH/ESC по лечению АГ (2018) для всех больных АГ установлен целевой уровень снижения САД <140 мм рт.ст., что несколько отличается на первый взгляд новые европейские рекомендации от рекомендаций, принятых в 2017 году в США [5], которые определили для всех больных АГ целевой уровень САД <130 мм рт.ст.

Однако далее европейские эксперты предлагают алгоритм достижения целевых уровней АД, в соответствии с которым в случае достижения уровня САД <140 мм рт.ст. и хорошей переносимости терапии следует снизить уровень САД <130 мм рт.ст. (табл. 6). Таким образом, этот алгоритм фактически устанавливает целевой уровень САД <130 мм рт.ст., однако разбивает на два этапа процесс его достижения.

Кроме того, устанавливается и целевой уровень ДАД <80 мм рт.ст. независимо от СС риска и сопутствующей патологии. Следует помнить, что чрезмерное снижение уровня ДАД (критическим является уровень ДАД <60 мм рт.ст.) приводит к увеличению риска СС катастроф, что подтвердилось также и в исследовании SPRINT, и необходимо его избегать. Рекомендации

Таблица 6. Рекомендации по достижению целевых уровней АД (ESH/ESC, 2018)

Рекомендации	КР	УД
Вначале снизить уровень САД <140 мм рт.ст.	I	A
Если больной хорошо переносит терапию, впоследствии снизить уровень САД <130 мм рт.ст.	I	A
Рассмотреть возможность снизить ДАД <80 мм рт.ст. независимо от СС риска и сопутствующей патологии	IIa	B

Примечания. КР – класс рекомендации; УД – уровень доказательств.

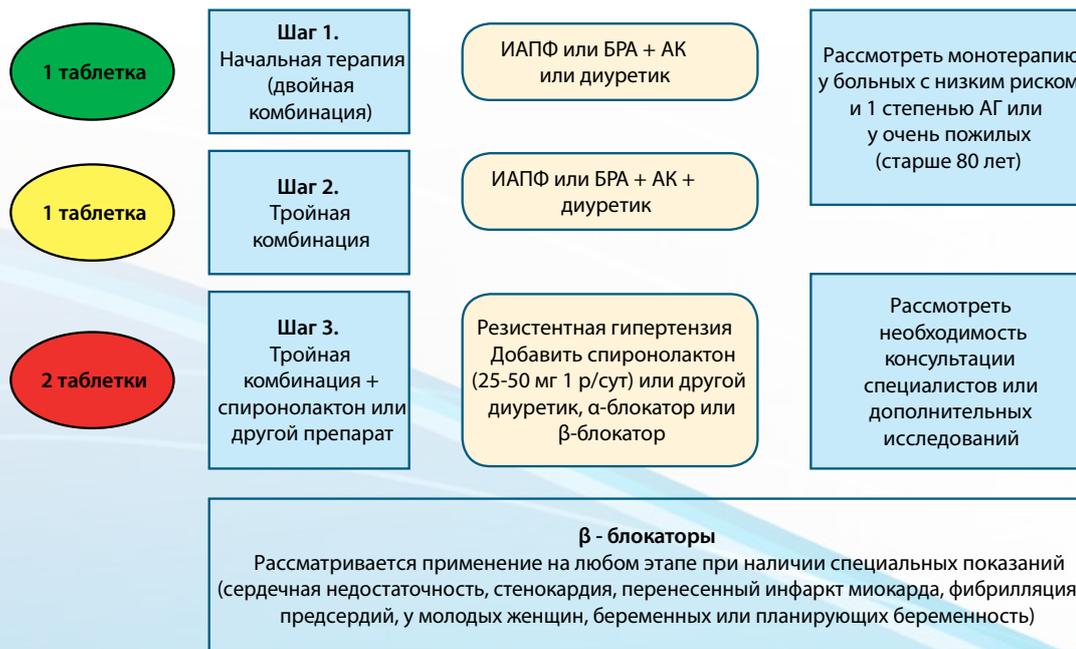
Таблица 7. Рекомендации по достижению целевых уровней АД у отдельных категорий больных АГ (ESH/ESC, 2018)

Группы больных	Целевое САД	КР	УД
Возраст <65 лет	120 до <130 мм рт.ст.	I	A
Возраст ≥65 лет	130 до <140 мм рт.ст.	I	A
СД	<130 мм рт.ст.	I	A
Ишемическая болезнь сердца	<130 мм рт.ст.	I	A
ХБП	130 до <140 мм рт.ст.	I	A
После инсульта/транзиторной ишемической атаки	120 до <130 мм рт.ст.	IIa	B

ESH/ESC по лечению АГ (2018) [1] устанавливают также целевые уровни САД для отдельных категорий больных АГ (табл. 7).

Разделение больных на группы вносит некоторые уточнения в

целевые уровни САД. Так, у больных 65 лет и старше рекомендовано достижение целевых уровней САД от 130 до <140 мм рт.ст., а у больных до 65 лет рекомендуется более жесткий контроль АД и до-



Примечания. иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; АК – антагонисты кальция.

Рисунок 3. Стратегия фармакотерапии у больных с неосложненной АГ (ESH/ESC, 2018)

стижение целевого САД от 120 до <130 мм рт.ст.

Также рекомендован жесткий контроль с достижением целевого САД <130 мм рт.ст. у больных с сопутствующим СД или ишемической болезнью сердца. Достижение целевого уровня САД от 120 до <130 мм рт.ст. также рекомендовано больным после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки, однако класс рекомендации более низкий, как и уровень доказательств.

У больных с ХБП рекомендован менее жесткий контроль АД с достижением целевого САД от 130 до <140 мм рт.ст. Таким образом, для большинства больных АГ рекомендован целевой уровень САД <130 мм рт.ст. при офисном измерении АД за исключением пациентов от 65 лет и старше и больных с сопутствующей ХБП, что факти-

чески максимально приближает новые Рекомендации ESH/ESC по лечению АГ (2018) к опубликованному в 2017 году американским рекомендациям [5].

Достижение контроля АД у больных остается сложной задачей. В большинстве случаев в странах Европы АД контролируется менее чем у 50% больных. Учитывая новые целевые уровни АД, неэффективность монотерапии в большинстве случаев и снижение приверженности больных к лечению пропорционально количеству принимаемых таблеток, предложен следующий алгоритм достижения контроля АД (рис. 3).

Таким образом, Рекомендации ESH/ESC по лечению АГ (2018) внесли следующие изменения в подходы к диагностике и лечению АГ:

1. АГ может быть диагностирована на основании не

только «офисного», но и «внеофисного» измерения АД.

2. Инициация фармакотерапии при высоком нормальном АД у больных с очень высоким СС риском, а также у больных с 1 степенью АГ и низким СС риском, если изменения образа жизни не приводят к контролю АД. Начало фармакотерапии у пожилых больных, если они ее хорошо переносят.
3. Установление целевого уровня САД <130 мм рт.ст. у большинства больных, достигаемого в два этапа, после снижения САД <140 мм рт.ст. и хорошей переносимости терапии.
4. Новый алгоритм достижения контроля АД у больных. ■

Список литературы

1. Williams, Mancia, et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. – 2018, in press.
2. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corra U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Lochen M.L., Lollgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M.M., Binno S. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Heart Journal. – 2016. Aug 1; 37 (29): 2315–2381.
3. 2014 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 (5): 507–520.
4. The SPRINT Research Group. N. Engl. J. Med. – 2015; 373: 2103–2116.
5. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr., Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., De Palma S.M., Gidding S., Jamerson K.A., Jones D.W., MacLaughlin E.J., Muntner P., Ovbigele B., Smith S.C. Jr., Spencer C.C., Stafford R.S., Taler S.J., Thomas R.J., Williams K.A.Sr., Williamson J.D., Wright J.T. Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. – 2018 Jun; 71 (6): e13–e115.
6. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. – 2016. Mar 5; 387 (10022): 957–967.
7. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. J. Hypertens. – 2016. Apr; 34 (4): 613–22.

«Данная статья является разрешенным автором репринтом опубликованной ранее статьи в журнале «Здоров'я України», тематический номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія» №3 (58), 2018 году. Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи и могут не совпадать с мнением ТОО «Санofi-авентис Казахстан» или данного издания «Международный профессиональный журнал «Медицина»». Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. «Санofi» не несет ответственности за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье».

Впервые опубликовано в журнале «Медицина» (Алматы), №11 (197), 2018 г., стр. 55–61.

Обзор обновлений зарубежных клинических рекомендаций по кардиологии за 2018 год

Новый выпуск серии обзоров обновлений зарубежных клинических рекомендаций от медицинской базы знаний Энцикломедия посвящен кардиологии.

Скрининг риска сердечно-сосудистых событий с помощью ЭКГ 2018 USPSTF

Данные рекомендации применимы только по отношению к взрослым без симптомов или без установленного диагноза ССЗ.

ЭКГ в покое и при нагрузке используются с целью диагностики у пациентов при подозрении на сердечно-сосудистое заболевание, что привело к предположению, что ЭКГ можно также использовать для скрининга у бессимптомных больных с целью выявления лиц, которые могут получить пользу от более ранней, более интенсивной модификации изменяемых факторов риска и профилактических вмешательств. ЭКГ маркерами, как предполагалось, могли бы стать признаки перенесенного инфаркта миокарда, ишемии миокарда и других аномалий сердца (таких как гипертрофия левого желудочка, атриовентрикулярная блокада, блокада ветвей пучка Гиса или аритмия), которые могут быть связаны с ССЗ или возможно прогнозировать будущие сердечно-сосудистые события.

На основании тщательного анализа имеющихся данных:

- USPSTF рекомендует не проводить скрининг с помощью электрокардиографии (ЭКГ) в покое и при нагрузке для предотвращения сердечно-сосудистых событий (профилактики сердечно-сосудистых заболеваний) у бессимптомных взрослых при низком риске сердечно-сосудистых событий (рекомендация D).
- USPSTF считает, что имеющихся данных недостаточно для оценки баланса пользы и вреда от скрининга с помощью ЭКГ для предотвращения сердечно-сосудистых событий у бессимптомных взрослых при промежуточном или высоком риске сердечно-сосудистых событий (заявление I).

При принятии решения о том, следует ли проводить скрининг с помощью отдыха или осуществлять ЭКГ у бессимптомных взрослых при промежуточном или высоком риске сердечно-сосудистых заболеваний, клиницисты должны учитывать представленную ниже информацию.

Не выявлено убедительных доказательств для того, чтобы определить может ли дополнительная информация, полученная в результате проведения ЭКГ в покое или при нагрузке (помимо той информации, которая получена на основании традиционной оценки факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний):

- привести к улучшению стратификации риска людей;
- использоваться для принятия решения о лечении и в конечном итоге снизить риск/частоту сердечно-сосудистых событий.

Основываясь на данных эпидемиологии и естественном течении сердечно-сосудистых заболеваний и разработанных стратегиях лечения, основанных на стратификации риска, маловероятно, что преимущества скрининга с помощью ЭКГ в покое или при нагрузке у бессимптомных взрослых с низким риском сердечно-сосудистых событий можно было бы оценивать иначе как малые.

USPSTF обнаружил достаточные доказательства того, что скрининг с помощью ЭКГ в покое или при нагрузке у бессимптомных взрослых сопряжен с потенциальным малым или умеренным вредом, обусловленным проведением ненужных инвазивных процедур, гиперлечением и стигматизацией.

USPSTF считает (умеренная степень определенности), что потенциальный вред от такого скрининга у бессимптомных взрослых при низком риске сердечно-сосудистых событий равен или превышает потенциальную пользу. Имеющихся данных недостаточно для оценки баланса польза/вред от скрининга с помощью ЭКГ в покое или при нагрузке у бессимптомных взрослых со средним или высоким риском сердечно-сосудистых событий.

Реклассификация на основе полученных с помощью ЭКГ данных в категорию повышенного риска может привести к более интенсивному медицинскому лечению, которое может снизить риск сердечно-сосудистых событий, но может также нанести вред, включая неблагоприятные побочные эффекты фармакологических препаратов, такие как желудочно-кишечные кровотечения и поражение печени. Независимо от результатов ЭКГ при наличии высокого риска сердечно-сосудистых событий пациенты должны получать рекомендации по интенсивной

модификации фактора риска. Для лиц определенных профессий, таких как пилоты и операторы тяжелого оборудования, при которых внезапная недееспособность или смерть могут привести к угрозе безопасности других людей, на решение о проведении скрининга могут повлиять другие причины, отличные от пользы для здоровья конкретного человека.

Во всех группах риска аномальные признаки, выявленные на ЭКГ (положительный или ложноположительный результат), могут привести к назначению в последующем инвазивных исследований и лечению, которые могут нанести серьезный вред, включая ненужное облучение. В двух исследованиях, в которые были включены бессимптомные взрослые с сахарным диабетом, выявлено, что у 6% и 12% пациентов, прошедших скрининг с помощью нагрузочной ЭКГ в дальнейшем выполнена коронарография, 3% и 5% (соответственно) подверглись реваскуляризации без доказательств пользы для пациентов. В то же время коронарография и реваскуляризация связаны с такими осложнениями (вредом), как кровотечение, контрастно-индуцированная нефропатия, аритмия, инсульт, инфаркт миокарда, диссекция коронарной артерии, аллергическая реакция на контраст и смерть.

Бессимптомным взрослым с повышенным риском сердечно-сосудистых событий рекомендуется модификация диеты, физические упражнения, липидснижающие препараты, аспирин, коррекция АД и вмешательства для поощрения отказа от курения. Данные рекомендации основаны на уровне сердечно-сосудистого риска.

Дополнительная информация

В настоящее время существует несколько шкал и моделей для количественной оценки 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий, но только 41% врачей США (из 900 опрошенных) сообщили об использовании прогностических шкал в клинической практике для оценки риска сердечно-сосудистых событий. USPSTF рекомендует клиницистам использовать калькулятор оценки риска, основанный на результатах исследования The Pooled Cohort Equations (от 2013).

С позицией других профессиональных сообществ вы можете ознакомиться на сайте Энциклопедии.

Применение новых оральных антикоагулянтов не антагонистов витамина К (НОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий

2018 European Heart Rhythm Association

Новые оральные антикоагулянты не антагонисты витамина К (НОАК) являются альтернативой антагонистам витамина К (ВКА) для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.

В 2013 году было опубликовано первое «Практическое руководство EHRA», последующее обновление было опубликовано в 2015 году. Данные рекомендации – третья дополненная версия.

Показания и противопоказания к назначению НОАК (согласно Рекомендациям EHRA)

Характеристика	Рекомендации
Пациенты с имплантированными механическими протезами клапанов	Противопоказано
Тяжелый и средней тяжести митральный стеноз (обычно ревматический)	Противопоказано
Тяжелый аортальный стеноз	Ограниченные данные
Пациенты с имплантированными биопротезами клапанов (через 3 мес. после операции)	НЕ рекомендуется, если у пациента был ревматический митральный стеноз. Приемлемо, если имплантация выполнена в связи с дегенеративным поражением митрального клапана или биопротез в аортальной позиции
Пациенты после реконструкции митрального клапана (через 3 мес. после операции)	Недостаточное количество данных, только небольшое число пациентов включено в исследования
Чрескожная транслюминальная аортальная вальвулопластика, транскатетерная имплантация аортального клапана	На настоящий момент нет проспективных данных, возможно применение в качестве компонента с одной или двойной антиагрегантной терапией
Гипертрофическая кардиомиопатия	Нет данных, но эксперты считают применение НОАК возможным

До начала лечения необходимо провести исследования: общий анализ крови, оценка функции почек, печени, показатели свертывающей системы.

Для обеспечения оптимального соблюдения пациентом приема НОАК в соответствии с назначенной схемой следует соответствующим образом информировать пациентов о необходимости и опасности несоблюдения схемы лечения, а также использовать

соответствующие методы напоминания с учетом индивидуальных особенностей пациентов (например, пациент может использовать электронные напоминания в различных девайсах или обычных календарях).

Если это возможно, рекомендуется назначать стандартные дозы НОАК для обеспечения оптимальной пользы для пациента. Если это необходимо, то решить вопрос о назначении ингибиторов протонной помпы.

До начала терапии в каждом случае рекомендуется проверить (оценить вероятность) возможного взаимодействия между НОАК и другими лекарственными препаратами, которые пациент принимает. В случаях возможного взаимодействия между выбранным препаратом из группы НОАК и другими лекарственными препаратами, рекомендуется подобрать альтернативный препарат из группы НОАК или другой группы с минимальным взаимодействием.

На фоне терапии рекомендуется регулярно мониторировать состояние пациента (в зависимости от возраста, сопутствующей патологии), периодичность может составлять от 1 до 6 месяцев. Рекомендуется регулярно оценивать функцию почек (определение клиренса креатинина и уровня креатинина) и в зависимости от результатов возможно применение эмпирического правила: минимальный интервал обследования в месяцах = $\text{CrCl}/10$. Не рекомендуется рутинная оценка уровня НОАК в плазме. В редких ситуациях, таких как, например, неотложные состояния (сильное кровотечение, показания к неотложной операции и инсульт) или наличие мультиморбидности с необходимостью полифармакотерапии (множественные взаимодействия между лекарственными препаратами) или тяжелая степень ожирения или кахексии, или снижение функции почек, рекомендуется

измерение уровня НОАК в плазме. Исследования, их интерпретация и последующая коррекция лечения должны осуществляться только под руководством специалиста в области гематологии (коагуляции). Следует признать, что не существует доказательств в пользу такой стратегии ведения по клиническим исходам.

У пациентов с ИБС и ФП использование НОАК в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией рекомендуется в определенных клинических ситуациях (НОАК имеет преимущества над VKA). Продолжительность тройной терапии должна быть настолько короткой, насколько это возможно, в зависимости от риска развития инсульта, (атеро-) тромбоза и кровотечения. В качестве отправной точки для определения индивидуальных сроков тройной терапии можно считать: 1 неделя после планового стентирования и 3 месяца после стентирования, которое выполнено в связи с острым коронарным синдромом.

У пациентов после острого инсульта, эндovasкулярной тромбэктомии НОАК являются препаратами выбора, если есть показания и нет противопоказаний к приему препарата из данной группы. Тромболизис можно проводить только тогда, когда закончилось действие НОАК (например, ≥ 48 ч. после последнего приема) под контролем соответствующих исследований или после нейтрализации препарата (например, идаруцизумаб является антитоксом дабигатрана).

Не рекомендуется отказываться от назначения этих препаратов пациентам с хрупкостью и пожилым пациентам. Инсульт является серьезным заболеванием и часто приводит к инвалидности и неспособности вернуться к нормальной жизни. НОАК имеют преимущества над VKA по эффективности и безопасности у этих пациентов. ■

Структурно–функциональные изменения миокарда и клапанов сердца у больных коронарной патологией старших возрастных групп



В.С. Никифоров¹ – д.м.н., профессор, Ю.В. Никищенко²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург

² Госпиталь для ветеранов войн, г. Санкт-Петербург

Целью данной работы было изучение структурно–функциональных изменений миокарда и клапанов сердца у больных коронарной патологией пожилого и старческого возраста. Обследовано 128 лиц с ишемической болезнью сердца $82,4 \pm 10,6$ года (от 65 до 90 лет), которые, в соответствии с классификацией ВОЗ, были разделены на две возрастные группы: 1–я – лица пожилого возраста – от 65 до 74 лет (32%), 2–я – лица старческого возраста – от 75 до 90 лет (68%). Всем обследуемым выполнялись сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиография, эхокардиография с тканевой доплерографией, оценка глобальной продольной деформации с помощью методики 2D–speckle–tracking, коронароангиография. У больных коронарной патологией пожилого и старческого возраста выявлены структурно–функциональные изменения миокарда, связанные с возрастом, многососудистым поражением коронарных артерий, наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда, а также сопутствующей патологией (артериальная гипертензия). При этом у лиц старше 75 лет отмечается прогрессирование коронарной патологии, систолической и диастолической дисфункции, кальциноза аортального клапана, комбинированных пороков аортального и митрального клапанов, а также увеличение числа лиц с гипертрофией левого желудочка. Показана информативность эхокардиографической оценки глобальной продольной деформации миокарда для выявления субклинической систолической дисфункции миокарда у больных коронарной патологией пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарная патология, пожилой и старческий возраст, дисфункция левого желудочка, эхокардиография, глобальная продольная деформация миокарда.

V.S. Nikiforov¹ – MD, Professor, Yu. V. Nikishchenkova²

¹ Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

² War Veterans Hospital, St. Petersburg

Structural and functional changes of the myocardium and heart valves in patients of advanced and senile age with coronary pathology

This paper was aimed at studying the structural and functional changes in the myocardium and heart valves in patients of advanced and senile age with coronary pathology. 128 patients with coronary heart disease were examined; the average age was $82,4 \pm 10,6$ years (from 65 to 90 years old). According to the WHO classification, the patients were divided into two age groups: 1st – elderly people – from 65 to 74 years (32%), 2nd – senile people – from 75 to 90 years (68%). All subjects underwent anamnesis, physical examination, electrocardiography, echocardiography with tissue dopplerography, assessment of global longitudinal strain using a 2D-speckle-tracking technique, coronarography. Patients of elderly and senile age with coronary pathology have age-associated structural and functional myocardial changes, multivessel lesions in the coronary arteries, history of previous myocardial infarction, as well as concomitant pathology (arterial hypertension). The patients older than 75 years have

a progression of coronary pathology, systolic and diastolic dysfunction, aortic valve calcification, combined aortic and mitral valve defects, also the number of people with left ventricular hypertrophy is increasing. The number of people with left ventricular hypertrophy is increasing. The study showed informative value of echocardiographic evaluation of global longitudinal myocardial strain to identify the subclinical systolic dysfunction of the myocardium in patients of elderly and senile age with coronary pathology.

Keywords: *ischemic heart disease, coronary pathology, advanced and senile age, left ventricular dysfunction, echocardiography, global longitudinal myocardial strain.*

Введение

В последнее время отмечается рост продолжительности жизни населения большинства развитых стран, при этом ожидается, что число лиц старше 65 лет увеличится с 2010 по 2050 г. в два раза [1]. Возраст является одним из ключевых факторов сердечно-сосудистого риска, что обуславливает рост числа кардиологических заболеваний, включая коронарную патологию, на фоне старения населения [2]. Расширяются современные возможности интервенционных вмешательств и операций хирургической реваскуляризации у лиц старших возрастных групп, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) [3–5]. Вышесказанное диктует необходимость изучения структурно-функциональных изменений миокарда, что может быть полезно как для стратификации риска периоперационных кардиологических осложнений, так и выбора лечебной тактики.

Целью данной работы было изучение структурно-функциональных изменений миокарда и клапанов сердца у больных коронарной патологией пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 128 пациентов с верифицированной ишемической болезнью сердца, которые поступили в кардиологический стационар для выполнения интервенционной реваскуляризации коронарных артерий.

Средний возраст обследуемых составил $82,4 \pm 10,6$ года (от 65 до 90 лет), из них 79 женщин (61,7%) и 49 (38,3%) мужчин. В соответствии с классификацией ВОЗ, пациенты были разделены на две возрастные группы: 1-я – лица пожилого возраста – от 65 до 74 лет (41 человек, 32%), 2-я – лица старческого возраста – от 75 до 90 лет (87 человек, 68%).

Клиническая характеристика обследуемых пациентов представлена в таблице 1.

Среди обследованных пациентов 71% страдал стенокардией III–IV функционального класса, у 63% имел место в анамнезе постинфарктный кардиосклероз. Сопутствующая патология была наиболее часто представлена артериальной гипертензией (92,3%), сахарным диабетом 2-го типа (55,3%), заболеваниями почек (22,2%), хроническими obstructивными заболеваниями легких (20,7%). Атеросклероз множественной локализации был выявлен у 37,4% пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе отмечалось у 27 пациентов (21%). Общая длительность анамнеза ИБС составила $18,8 \pm 17,7$ года, курение как фактор риска больше отмечалось в 1-й группе пациентов (от 65 до 74 лет).

Как видно из таблицы 1, вторая группа характеризовалась большим числом пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, а также более высоким процентом лиц с сопутствующей патологией и наличием поражений в других сосудистых бассейнах.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых пациентов

Показатели	1-я группа (n=41) 65–74 года		2-я группа (n=87) старше 75 лет	
Средний возраст	72,9±1,8		84,04±2,6	
Длительность ИБС	15,4±1,6		17,6±2,8	
Стенокардия III–IV ФК	22	53,6%	69	79,3%
Инфаркт миокарда в анамнезе	14	34%	67	77%
Артериальная гипертензия	38	92,6%	80	91,9%
Сахарный диабет 2-го типа	19	46,3%	52	59,8%
Хроническая obstructивная болезнь легких	10	24,3,0%	16	18,4%
Заболевания почек	9	21,9%	19	21,8%
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	7	17,0%	20	22,9%
Атеросклероз множественной локализации	13	31,7%	35	40,2%
Курение	22	53,6%	15	17,2%

Основными критериями исключения из исследования были наличие острого коронарного синдрома в течение предшествующего месяца, тяжелое нарушение глобальной сократимости (фракция выброса левого желудочка менее 35%), наличие в анамнезе нескольких инфарктов миокарда и операции аортокоронарного шунтирования, полная блокада левой ножки пучка Гиса, тяжелые нарушения ритма.

Обследование пациентов включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭХОКГ), коронароангиографию.

Стандартное трансторакальное эхокардиографическое исследование проводилось в соответствии с современными рекомендациями [6] на ультразвуковой системе Toshiba Artida (Япония) с использованием датчика 3,5 МГц. Оценивалась толщина стенок миокарда левого желудочка (ЛЖ), глобальная и локальная систолическая функция ЛЖ, структурно-функциональное состояние клапанного аппарата сердца – наличие или отсутствие порока, тяжесть порока, выраженность склеродегенеративных изменений. Расчет фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) производился по методу дисков (Simpson). Локальная сократимость оценивалась по 16-сегментарному делению ЛЖ, рекомендованному ASE. Кроме того, рассчитывался индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) миокарда ЛЖ. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по митральному кровотоку в импульсно-волновом доплеровском режиме в апикальной 4-камерной позиции, а также использовались показатели тканевой доплерографии. Оценка глобальной продольной деформации (ГПД) миокарда производилась с помощью методики 2D-speckle-tracking в 3 апикальных позициях (2, 3 и 4-камерной), расчет показателей деформации миокарда производился с помощью программного обеспечения WMT (Wall Motion Tracking). Всем пациентам была выполнена коронароангиография на аппарате

Таблица 2. Характеристика поражения коронарных артерий

Показатели	1-я группа (n=41) 65–74 года		2-я группа (n=87) старше 75 лет	
	Число	Процент	Число	Процент
В среднем пораженных сосудов на одного пациента	2,2		2,6	
Без значимых стенозов (менее 75%)	9	21,9%	10	11,5%
Однососудистое поражение	11	26,8%	14	16,0%
Многососудистое поражение	21	51,2%	63	72,5%
Кальциноз коронарных артерий	11	26,8%	47	54%

Siemens AXIOM Sensis XP VC03D в условиях рентгенхирургического отделения, производилась оценка риска реваскуляризации по шкале SYNTAX Score.

Результаты и обсуждение

По данным коронароангиографии большинство пациентов (65,6%) имели гемодинамически значимые стенозы в двух и более коронарных артериях (многососудистое поражение). Наиболее часто встречались окклюзия правой коронарной артерии (21%) и стеноз передней нисходящей артерии (19,6%); трехсосудистое поражение, включая ствол левой коронарной артерии, выявлено у 14 пациентов (10,9%), однако по шкале SYNTAX Score у этих пациентов средний балл составил 21, что соответствует показателю низкого риска реваскуляризации.

Как видно из таблицы 2, в группе пациентов старческого возраста отмечается прогрессирование коронарной патологии: увеличение числа лиц с многососудистым поражением, увеличение количества пораженных артерий в среднем на одного пациента, прогрессирование кальциноза коронарных артерий.

Наблюдаемое в обследуемых группах увеличение с возрастом многососудистого поражения коронарных артерий, по-видимому, связано с большей частотой перенесенного инфаркта миокарда и стенокардии напряжения высоких функциональных классов во второй группе. В то же время получен-

ные нами данные о более выраженной кальцификации коронарных артерий у лиц старше 75 лет соответствуют литературным данным [7].

Подтверждением многососудистого поражения коронарных артерий было увеличение индекса нарушений локальной сократимости по данным ЭхоКГ во второй группе (табл. 3). Более выраженные отклонения от нормальных значений размеров и объемов левого желудочка, а также показателей диастолической функции по ЭхоКГ наблюдались у обследуемых лиц старше 75 лет. Фракция выброса левого желудочка имела тенденцию к снижению во второй группе. В то же время глобальная продольная деформация была значимо хуже у лиц старше 75 лет. Результаты ЭхоКГ, с одной стороны, отражают возрастную динамику систолической и диастолической функции [6]. С другой стороны, они могут свидетельствовать о большей чувствительности в выявлении систолической дисфункции миокарда по сравнению с анализом фракции выброса, методики оценки продольной деформации с помощью 2D-speckle-tracking [8]. Объяснением этому может быть то, что продольное укорочение волокон ЛЖ происходит преимущественно за счет субэндокардиальных слоев миокарда [9], в первую очередь подверженных различным патологическим воздействиям (ишемии, нагрузке давлением и т.д.) [10].

В обеих группах преобладала концентрическая гипертрофия ле-

вого желудочка (ГЛЖ), в первой группе она составила 76,0%, во второй – 72,4%. Данный факт отражает широкую распространенность в обследуемых группах артериальной гипертензии. Кроме того, в обеих группах встречалось концентрическое ремоделирование ЛЖ – в 24,0 и 2,3% соответственно. При этом эксцентрическая ГЛЖ выявлена только в группе лиц старше 75 лет – в 25,3% случаев, что может быть связано с прогрессированием дисфункции миокарда [11].

При эхокардиографической оценке клапанов сердца отмечено, что изолированный аортальный стеноз значительно чаще регистрировался у лиц с коронарной патологией старше 75 лет (36,7%), в то время как среди пациентов 65–74 лет изолированный аортальный стеноз регистрировался в 21,9% случаев (табл. 4).

При анализе соотношения изолированных клапанных пороков у лиц с коронарной патологией отмечена сходная структура в обеих возрастных группах: чаще всего встречались аортальный стеноз и митральная недостаточность, реже – аортальная недостаточность и митральный стеноз. Полученные нами результаты сопоставимы с популяционными данными крупного исследования «Euro Heart Survey on valvular heart diseases», которое было проведено в 92 центрах из 25 европейских стран и включало 5001 пациента [12, 13]. В этом исследовании распространенность аортального стеноза составила 33,9%; недостаточности митрального клапана – 24,8%, недостаточности аортального клапана – 10,4%, митрального стеноза – 9,5% [12].

Обращает на себя внимание в обследуемых нами группах увеличение с возрастом числа лиц с комбинированным поражением аортального и митрального клапанов. Распределение комбинированных пороков в первой и второй группах составило соответственно 4,9 и 10,3%.

При анализе этиологических причин выявленной нами клапанной патологии установлено, что в

Таблица 3. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных коронарной патологией старших возрастных групп

Показатель	1-я группа (n=41) 65–74 года	2-я группа (n=87) старше 75 лет
МЖПд, мм	10,1±2,1	11,5±1,4
ЗСд, мм	9,0±1,1	11,6±1,2
КДР ЛЖ, мм	43,0±0,4	45,1±0,5*
КСР ЛЖ, мм	28,6±0,4	30,1±0,2*
КДО ЛЖ, мл	88,0±6,2	100,5±7,4*
КСО ЛЖ, мл	38,1±4,3	50,0±5,2*
ИОЛП, мл/м ²	31,0±2,4	33,0±2,6
ОТС	0,42±0,05	0,52±0,08
ИММ ЛЖ, г/м ²	103,0±5,6	113,7±6,3*
КРЛЖ, абс. (%)	10 (24,0)	2 (2,3)
КГЛЖ, абс. (%)	31 (76,0)	63 (72,4)
ЭГЛЖ, абс. (%)	–	22 (25,3)
ФВ, %	51,8±3,3	48,8±2,1
ИНЛС	1,3±0,1	1,5±0,1*
ГПД	11,1±2,1	9,2±1,7*
Е/А, отн. ед.	1,26±0,01	0,85±0,04*
Е/е' лат. ФКМК, отн. ед.	8,1±0,1	8,4±0,1*

Примечание: МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЗСд – толщина задней стенки в диастолу; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер ЛЖ; КСР ЛЖ – конечный систолический размер ЛЖ; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем ЛЖ; КСО ЛЖ – конечный систолический объем ЛЖ; ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ОТС – относительная толщина стенки; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка; КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка; ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; ФВ – фракция выброса ЛЖ; ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости; ГПД – глобальная продольная деформация; Е/А – соотношение пиков диастолических скоростей трансмитрального кровотока; Е/е' лат. ФКМК – соотношение раннедиастолических скоростей трансмитрального кровотока и тканевой доплерографии латеральной части фиброзного кольца митрального клапана, * – p<0,05.

обследуемых группах преобладали склеродегенеративные изменения клапанов – у 87 пациентов (68%). Полученные данные соответствуют современным представлениям о том, что в настоящее время на первом месте среди всех причин приобретенных клапанных пороков находятся склеродегенеративные изменения [14].

В уже упомянутом исследовании «Euro Heart Survey on valvular heart diseases» склеродегенеративные изменения были ведущей причиной аортального стеноза (81,9%), аортальной недостаточности (50,3%) и митральной недостаточности (61,2%). Исключение соста-

вили лица с митральным стенозом, у которых основным этиологическим фактором был ревматизм (85,4) [12].

По нашим данным, ревматическая болезнь сердца в анамнезе у лиц старших возрастных групп с коронарной патологией встречалась всего у 36 пациентов (28%), причем удельный вес этой этиологии с возрастом уменьшался (с 36,6 до 24,13%). Отмечено увеличение распространенности этой этиологии у лиц старше 75 лет (от 56% в первой группе, до 73,56% во второй группе), что также соответствует данным литературы (табл. 5) [15].

У большинства пациентов в

Таблица 4. Клапанные пороки сердца у больных коронарной патологией старших возрастных групп

	1-я группа (n=41) 65–74 года		2-я группа (n=87) старше 75 лет	
	n	%	n	%
Аортальный стеноз	9	21,9	32	36,7
Аортальная недостаточность	8	19,5	14	16,2
Сочетанный аортальный порок (стеноз + недостаточность)	6	14,6	10	11,5
Митральный стеноз	4	9,8	1	1,1
Митральная недостаточность	9	21,9	15	17,2
Сочетанный митральный порок (стеноз + недостаточность)	3	7,3	6	6,9
Комбинированные пороки (аортального и митрального клапанов)	2	4,9	9	10,3

Таблица 5. Этиология клапанных пороков сердца у больных коронарной патологией старших возрастных групп

Этиология	1-я группа (n=41) 65–74 года		2-я группа (n=87) старше 75 лет	
	n	%	n	%
Склеродегенеративные изменения	23	56,0	64	73,56
Ревматизм	15	36,6	21	24,13
Первичный ИЭ	1	2,44	1	1,14
Вторичный ИЭ (миксоматозные изменения митрального клапана)	1	2,44	–	–
Врожденный порок сердца (двухстворчатый аортальный клапан)	1	2,44	1	1,14

обеих группах при ЭхоКГ выявлен кальциноз аортального клапана (66% – в первой группе и 80% – во второй группе). В последние годы этой патологии уделяется особое внимание, что обусловлено не только негативным влиянием прогрессирующего кальциноза на гемодинамические характеристики клапана. В ряде исследований показано, что кальциноз аортального клапана связан с сердечно-сосудистым риском, наличием сахарного диабета и системного атеросклероза [15–18]. В этой связи обсуждается общность патогенетических механизмов кальциноза аортального клапана с атеросклерозом сосудов [19, 20].

Среди остальных причин клапанных пороков у лиц старших возрастных групп с коронарной патологией в обследуемых группах нами были отмечены следующие: первичный инфекционный эндо-

кардит (ИЭ) – у 2 пациентов (1,6%), вторичный ИЭ, связанный с миксоматозными изменениями митрального клапана, – у 1 пациента (0,8%). Кроме того, у 1 пациента (1,6%) был выявлен врожденный порок сердца – двухстворчатый аортальный клапан. Указанные данные также сопоставимы с популяционными исследованиями [12] и свидетельствуют о необходимости внимательного обследования лиц старших возрастных групп на предмет клапанной патологии более редкой этиологии.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии у больных коронарной патологией пожилого и старческого возраста структурно-функциональных изменений миокарда, связанных с возрастом, многососудистым поражением коронарных артерий, на-

личием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда, а также сопутствующей патологии (артериальная гипертензия).

При этом у лиц старше 75 лет отмечается прогрессирование коронарной патологии, систолической и диастолической дисфункции, кальциноза аортального клапана, комбинированных пороков аортального и митрального клапанов, а также увеличение числа лиц с гипертрофией левого желудочка.

Для выявления субклинической систолической дисфункции миокарда у больных коронарной патологией пожилого и старческого возраста может быть полезна эхокардиографическая оценка глобальной продольной деформации миокарда.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи. ■

Список литературы

1. Dodson J.A., Matlock D.D., Forman D.E. Geriatric Cardiology: An Emerging Discipline. *Can J. Cardiol.* – 2016; 32 (9): 1056–1064.
2. Costantino S., Paneni F., Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J. Physiol.* – 2016; 594 (8): 2061–2073.
3. Бокерия Л.А., Олофинская И.Е., Скопин И.И., Никонов С.Ф. Анализ госпитальной летальности пациентов пожилого возраста после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007; 5: 8–11. / Bokeria L.A., Olofinskaya I.E., Skopin I.I., Nikonov S.F. Analysis of hospital mortality of elderly patients after cardiac surgery using artificial circulation. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* – 2007; 5: 8–11.
4. Шевченко Ю.Л., Бобров Л.Л., Обрезан А.Г., Никифоров В.С. Некоторые гемодинамические эффекты коррекции ишемии миокарда методом хирургической реваскуляризации. *Кардиология.* – 2001; 41 (7): 20–23. / Shevchenko Yu.L., Bobrov L.L., Obrezan A.G., Nikiforov V.S. Some hemodynamic effects of myocardial ischemia correction by surgical revascularization. *Kardiologiya.* – 2001; 41 (7): 20–23.
5. Nicolini F., Agostinelli A., Vezzani A., Manca T., Benassi F., Molardi A. et al. The evolution of cardiovascular surgery in elderly patient: a review of current options and outcomes. *Biomed Res Int.* – 2014; 2014: 736298.
6. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J. Cardiovasc Imaging.* – 2015; 16 (3): 233–270.
7. Newman A.B., Naydeck B.L., Sutton-Tyrrell K., Feldman A., Edmundowicz D., Kuller L.H. Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors. *Circulation.* – 2001; 104 (22): 2679–2684.
8. Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017; 13 (2): 248–255. / Nikiforov V.S., Nikishchenkova Yu.V. Modern capabilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii.* – 2017; 13 (2): 248–255.
9. Никифоров В.С., Марсальская О.А., Новиков В.И. Эхокардиографическая оценка деформации миокарда в клинической практике. – СПб.: КультИнформПресс, 2015. – 28 с. / Nikiforov V.S., Marsalskaya O.A., Novikov V.I. Echocardiographic evaluation of myocardial deformation in clinical practice. – Spb.: KulTInformPress, 2015. – 28 p.
10. Никифоров В.С., Никитин А.Э., Тыренко В.В., Свистов А.С. Ишемическая дисфункция миокарда. – М.: АПКИП-ПРО, 2005. – 102 с. / Nikiforov V.S., Nikitin A.E., Tyrenko V.V., Svistov A.S. Ischemic dysfunction of the myocardium. – Moscow: APKIPRO, 2005. – 102 p.
11. Никифоров В.С., Свистов А.С. Продольная функция и ремоделирование миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом и влияние на них ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Кардиология СНГ.* – 2004; 2 (2): 114–121. / Nikiforov V.S., Svistov A.S. Longitudinal function and remodeling of the myocardium in patients with postinfarction cardiosclerosis and the impact of angiotensin converting enzyme inhibitors on them. *Kardiologiya SNG.* – 2004; 2 (2): 114–121.
12. Jung B., Baron G., Butchart E.G., Delahaye F., Gohlke-Bärwolf C., Levang O.W. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* – 2003; 24 (13): 1231–1243.
13. Jung B., Cachier A., Baron G., Messika-Zeitoun D., Delahaye F., Tornos P. et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J.* – 2005; 26 (24): 2714–2720.
14. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., Antunes M.J., Barón-Esquivias G., Baumgartner H. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* – 2012; 33 (19): 2451–96.
15. Messika-Zeitoun D., Bielak L.F., Peyser P.A., Sheedy P.F., Turner S.T., Nkomo V.T. et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007; 27 (3): 642–648.
16. Nemcsik J., Farkas K., Kolossváry E., Járαι Z., Egresits J., Borgulya G. et al. Intracardiac calcification is a marker of generalized atherosclerosis. *Angiology.* – 2007; 58 (4): 413–419.
17. Olsen M.H., Wachtell K., Bella J.N., Gerds E., Palmieri V., Nieminen M.S. et al. Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy). *Am J. Cardiol.* – 2005; 95 (1): 132–136.
18. Rossi A., Targher G., Zoppini G., Ciccoira M., Bonapace S., Negri C. et al. Aortic and mitral annular calcifications are predictive of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* – 2012; 35 (8): 1781–1786.
19. Agmon Y., Khandheria B.K., Meissner I., Sicks J.R., O'Fallon W.M., Wiebers D.O. et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J. Am Coll Cardiol.* – 2001; 38 (3): 827–834.
20. Sathyamurthy I., Alex S. Calcific aortic valve disease: is it another face of atherosclerosis? *Indian Heart J.* – 2015; 67 (5): 503–506.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №5, 2018 г., стр. 122–126.

Магний в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний



Е.С. Акарачкова – президент, д.м.н., невролог
Международное общество «Стресс под контролем»

К настоящему времени растет число доказательств роли магния в определении уровня энергетического потенциала клеток, что крайне важно в патогенезе инсульта, а также в выживании и процессах восстановления клеток мозга. Донором энергии в клеточных процессах является аденозинтрифосфат (АТФ) в виде комплекса Mg^{2+} -АТФ [1]. При острой и хронической ишемии головного мозга дефицит Mg^{2+} лежит в основе гипоксии клеток, которая приводит к последующей их гибели [2]. Тяжелый дефицит микроэлемента, когда остро стоит вопрос о жизни и смерти пациента, требует массивную коррекцию магниевого гомеостаза. Это неотъемлемый компонент реанимации в неврологии, кардиологии, акушерстве. Но и в ежедневной рутинной практике врача-невролога часто встречаются пациенты с хронической цереброваскулярной патологией, сопровождающейся дефицитом магния. Это определяет необходимость применения магнийсодержащих препаратов, обладающих нейропротекторными и нейротрофическими свойствами, в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: нейропластичность, нейропротекция, нейрогенез, апоптоз, эксайтоксичность, АТФ, NMDA-рецепторы, инсульт, цереброваскулярные заболевания, артериальная гипертензия, инсульт, хроническая ишемия мозга, кальций, магний, дефицит магния, сульфат магния, оротат магния.

Значительное место в практической неврологии занимают цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ). Это группа заболеваний головного мозга, обусловленных патологическими изменениями церебральных сосудов с нарушением мозгового кровообращения, которые могут быть преходящими, острыми и прогрессирующими хроническими.

ЦВЗ характеризуются высоким уровнем летальности, инвалидизации и социальной дезадаптации, что в итоге наносит значимый экономический ущерб. По данным Всемирной организации здравоохранения, в России в 2008 году заболеваемость ЦВЗ среди мужчин всех возрастов составила 771,7 на 100 000, у женщин – 414,3 на 100 000. Нарушения мозгового кровообращения являются второй по распространенности причиной смертности в группе заболеваний сердечно-сосудистой

системы после ишемической болезни сердца. В 62% случаев ЦВЗ были причиной смерти у россиян в 2010 году.

Наиболее распространёнными причинами ЦВЗ являются артериальная гипертензия и атеросклероз, приводящие к нарушению мозгового кровотока, которые часто ассоциированы с сахарным диабетом, курением, ишемической болезнью сердца. В последнее десятилетие указанные заболевания, равно как и другие, способные оказывать негативное влияние на течение ЦВЗ (нарушения ритма сердца, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, эндотелиальная дисфункция, изменения липидного обмена, агрегация тромбоцитов и тромбоз, воспаление, окислительный стресс, а также тревога и депрессия), рассматриваются в рамках магний зависимых заболеваний, в патогенезе которых ключе-

вую роль играет хронический и длительно существующий дефицит Mg^{2+} [3, 4, 5, 7].

Магний – микроэлемент, определяющий на клеточном уровне стабильность мембран (за счет естественного антагонизма с ионами кальция) и энергетический обмен (за счет ключевого участия в синтезе АТФ в митохондриях). Эти два фундаментальных свойства микроэлемента наряду с ключевой ролью в работе более 500 ферментов, синтезе ДНК и РНК клеток, характеризуют магний как эссенциальный микроэлемент энергетического и пластического обмена [7, 8, 9, 10]. А также диктуют необходимость включения магнийсодержащих препаратов в комплексную терапию пациентов с ЦВЗ, цель которой – предотвращение возникновения и/или прогрессирования патологического процесса, улучшение когнитивных функций

Таблица 1. Схема применения магнийсодержащих препаратов в комплексной терапии в зависимости от стадии течения ЦВЗ

Стадия ЦВЗ	Магнийсодержащий препарат, его доза и схема назначения
Острейший период инсульта (0–7 дней)	Коррекция гемодинамики Нейропротекция: цитиколин* в/в 2000 мг капельно на физ. р-ре оротат Mg ²⁺ по 2 табл. 3 раза в день
Острый период инсульта (8–30 дней)	Гипотензивная терапия Нейропротекция: цитиколин* в/в кап. 1000 мг или 500–1000 мг в/м оротат Mg ²⁺ по 2 табл. 2 раза в день
Ранний и поздний реабилитационные периоды, период остаточных явлений (более 1 месяца); хроническая ишемия мозга	Гипотензивная терапия Оротат Mg ²⁺ по 2 табл. 2 раза в день Через 2 месяца другие биоорганические соли магния (например, цитрат) длительно – до года Модификация образа жизни

* В схеме в качестве нейропротектора представлен цитиколин, который оказывает не только нейропротекторный эффект, но также доказано поддерживает нейропластичность через фактор роста нервов [61].

и общего функционирования. При этом эффективность магнийсодержащих препаратов определяется стадией течения патологического процесса [11] (табл. 1).

1. Тактика применения магнийсодержащих препаратов при инсульте.

При остром нарушении мозгового кровообращения (инсульте) степень повреждающего действия ишемии определяется глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока. Область мозга с наиболее выраженным его снижением становится необратимо поврежденной уже в первые 6–8 минут от момента начала ишемии. В течение нескольких часов эта зона окружена ишемизированной, но живой тканью (зона «ишемической полутени» или

«пенумбра»), в которой энергообмен резко нарушен, но все же сохранен, что позволяет при адекватном восстановлении перфузии ткани мозга и применении нейропротективных средств спасти область «ишемической полутени». Поэтому к основным терапевтическим стратегиям при остром ишемическом инсульте относятся: реперфузия, нейропротекция, профилактика и восстановление [12].

Ключевым моментом в ведении пациента с острым инсультом является поддержание его гемодинамики на должном уровне. В первые сутки не рекомендуется снижать АД более чем на 15–20%, чтобы не допустить снижения мозговой перфузии [13, 14, 15].

Нейропротекция¹ включает в себя не только защиту нейронов, но

также других клеток мозга, деятельность которых страдает при ишемии (астроцитов, олигодендроцитов, микроглии). Поиск нейропротекторов ведется постоянно. К перспективным мерам нейропротекции относятся внутривенное введение альбумина, сульфата магния, гипотермия и цитиколин, поддерживающий нейропластичность через фактор роста нервов [16].

При инсульте патологические процессы реализуются в первую очередь на клеточном уровне. Ишемия мозга приводит к избытку глутамата и нарушению функции рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA)² в коре (в тяжелых случаях на 90–100%). В норме при избытке глутамата включается сигнал обратной связи, направленный на снижение синтеза и секреции нейромедиатора.

¹ Нейропротекция определяется как комплекс механизмов, противодействующих повреждающим факторам, в то время как нейропластичность характеризуется постоянными процессами регенерации в случаях естественного либо патологического повреждения, что адаптирует клетку к новым условиям функционирования. И если ранее было общепринятым мнение, что структура головного мозга остается неизменной, после того как формируется в детстве, то в настоящее время представления изменились: большинство современных лечебно-профилактических мероприятий при страдании ткани головного мозга основаны в первую очередь на механизмах нейропластичности, которая, как показали исследования молекулярно-клеточной биологии, является динамичным феноменом и определяет способности мозга компенсировать свою деятельность при различных повреждениях. Процессы реорганизации мозга происходят путем так называемого «аксонального разрастания» («axonal sprouting»), когда в неповрежденных аксонах вырастают новые нервные окончания, способные связывать поврежденные звенья или соединяться с другими неповрежденными клетками, формируя новые нейронные пути для поддержания необходимого функционирования [Muresanu D.F. Neuroprotection and neuroplasticity – a holistic approach and future perspectives. // J. Neurol. Sci. – 2007 Jun 15; 257 (1–2): 38–43].

² Физиологическая стимуляция NMDA-рецепторов в синапсах способствует выживанию нейронов, стимулируя нейротрофические и нейропластические процессы. Избыточная активация NMDA-рецепторов наоборот оказывает пагубное влияние на клетки мозга. Рецепторы к глутамату (NMDA-рецепторы) блокируются ионами магния и реагируют на глутамат только при удалении иона Mg²⁺ [Lyden P., Wahlgren N.G. Mechanisms of action of neuroprotectants in stroke. J. Stroke Cerebrovasc Dis. – 2000; 9 (6 Pt 2): 9–14]. При дефиците Mg²⁺ рецепторы к глутамату возбуждаются, ток ионов Ca²⁺ в нейроны усиливается, потенцируется развитие эксайтоксичности. Ионы Mg²⁺ являются универсальными природными стабилизаторами всех подтипов NMDA-рецепторов, контролируют работу вольтаж-зависимого ионного канала для Ca²⁺, Na⁺, K⁺ [Промова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. – М., 2006. – 223 с.].

При ишемии происходит механическое повреждение отдельных частей нейрональной сети. Бесконтрольно секретируемый глутамат концентрируется вокруг уже погибших клеток и стимулирует гибель ещё незатронутых нейронов. Вследствие массивной стимуляции NMDA рецепторов ионы Ca^{2+} в избытке входят в клетку при значительной потере ионов Mg^{2+} . Резко нарушается биоэнергетический гомеостаз тканей головного мозга. Создаются условия энергодефицита клеток головного мозга: снижается синтез АТФ при одновременных колоссальных его потерях, происходит набухание и некроз клеток мозга [17].

Установлено, что при инсульте возникает резкий дисбаланс ионов $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ со сдвигом в сторону ионов Ca^{2+} , выраженно снижающий выживаемость клеток головного мозга [18]. перевозбуждение или даже смерть нейронов за счет повышения проницаемости мембраны нейрона для ионов Ca^{2+} на фоне уменьшения митохондриального пула Mg^{2+} и повышения уровня свободного цитозольного Mg^{2+} в нейроне являются признанными маркерами начала каскада апоптоза (аналогом апоптоза) [19].

В острую фазу ишемического инфаркта мозга дефицит магния в крови достигает критических значений (ниже 70–60% от нормы). При этом снижение уровня магния определяет тяжесть повреждения головного мозга и выраженность неврологического дефицита: степень нарушений значительно выше у лиц с низким содержанием магния. Тем самым предполагается, что уровень магния влияет на тяжесть неврологического статуса [20, 21].

В острой и острую стадии инсульта, равно как и при инфаркте миокарда, создаются условия грубого энергодефицита и последующей гибели клеток, что и определяет необходимость применения Mg^{2+} -клеточного активатора синтеза АТФ, стабилизатора клеточной мембраны, природного антагониста Ca^{2+} и NMDA-рецепторов [23, 23].

Доказано, что магний воздействуя на несколько параллельных

молекулярных каскадов (глутаматные рецепторы, энергетический обмен, апоптоз и сигнальные каскады нейротрофических факторов), участвующих в регенерации и защите нервной ткани, нормализует работу системы тромбостаза. У пациентов с острой ишемией головного мозга магниевый дефицит определяет высокую смертность, т.к. играет определенную роль в развитии острого коронарного синдрома и нарушений сердечного ритма [24].

Для коррекции дефицита магния при ургентных состояниях применяют сульфат магния (MgSO_4). Это готовый источник ионизированного магния с установленным профилем безопасности и эффективности. В уникальном для настоящего времени исследовании «FAST-MAG» (The Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium) было продемонстрировано, что введение 4 г Mg (20 мл 20% MgSO_4) оправдано и эффективно в первые 12 часов от начала инсульта. При этом никаких серьезных нежелательных явлений в связи с догоспитальным началом терапии выявлено не было. Исследование FAST-MAG, проводимое прежде всего на скорпомощном этапе, показало, что внутривенное введение сульфата магния может применяться в широком диапазоне доз, является целесообразным и безопасным, а также создает основу для начала нейровосстановительной терапии [25].

Учитывая, что догоспитальное инфузионное введение магния осуществляется в основном парамедиками и фельдшерами, именно оно может быть эффективным в прекращении или замедлении ишемического каскада у большинства пациентов в течение первых решающих двух часов начала инсульта. Особенно это важно в тех случаях, когда применение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена реально не может быть осуществлено на догоспитальном этапе. Внутривенное введение MgSO_4 быстро поднимает концентрацию сывороточного магния до потенциально терапевтического уровня, легко осуществимо, хорошо переносится и не имеет выраженных гемодинамических

эффектов у пациентов с острым инсультом [26].

Опубликованные в 2012 году результаты плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали, что внутривенное введение 4 г сульфата магния в первые 15 минут и затем 16 г в последующие 24 часа достоверно улучшает клинический исход у пациентов с острым ишемическим инсультом (динамическая оценка производилась по шкале NIHSS). Тем самым было подтверждено, что сульфат магния может быть использован как нейропротектор при ишемическом инсульте, при лакунарном инсульте [27].

Результаты экспериментальных и клинических исследований доказали необходимость введения сульфата магния в первые сутки инсульта, когда имеет место острая необходимость быстро насытить кровь магнием. Однако спустя сутки эффективность магнестии резко снижается [28, 29]. Поэтому для последующего насыщения тканей Mg^{2+} требуются другие формы. Подходящими для этих целей признаны биоорганические соли магния, которые обладают высокой степенью доступности микроэлемента. Наиболее приемлемым в острейший и острый периоды инсульта можно рассматривать оротат магния. Оротат не только повышает усвоение магния из ЖКТ и тканями, но также самостоятельно восполняет дефицит оротата, который резко развивается при инсульте, равно как и при инфаркте миокарда [30, 31].

Биологическая роль оротата заключается в том, что это естественный источник нуклеотидов, участвующих в биосинтезе пиримидиновых нуклеотидов, определяющих в первую очередь синтез и активность ДНК и РНК клеток, необходимых для восстановления утраченных клеточных органелл и мембран, другими словами – реконструкции цитоскелета. Также оротат стимулирует синтез АТФ. И так как 90% внутриклеточного магния связаны с АТФ, то повышение внутриклеточного депо АТФ посредством оротата является еще одной предпосылкой фиксации магния внутри клетки [32].

Источником оротата является заменимая оротовая кислота, которая синтезируется в человеческом организме из потребляемой пищи [33]. Однако в ситуациях массивной гибели клеток и тканей, например, инсульте или инфаркте миокарда, резко возрастает потребность в оротате, что влечет за собой последующий его дефицит. Спустя 6–8 недель после случившейся сердечно-сосудистой катастрофы баланс пластического и анаболического обменов восстановится, содержание оротата будет достаточным. Но на этот период клетки и ткани необходимо обеспечить «строительным» материалом и энергией, что возможно с помощью метаболической терапии оротатом магния [34, 35] (табл. 1).

2. Тактика применения магнийсодержащих препаратов в восстановительный период инсульта и при хронической ишемии мозга

Поддержание стабильной гемодинамики и нейропротекция сохраняют свою актуальность и у пациента, перенесшего инсульт. Любое терапевтическое и реабилитационное мероприятие при ЦВЗ основано на патогенетических механизмах поддержания энергообеспечения нервной ткани, что возможно с помощью оральных форм магнийсодержащих препаратов. Ионы Mg^{2+} оказывают естественное мощное влияние на энергообмен, создавая основу для синтеза АТФ, а также антагонистическое действие по отношению к ионам Ca^{2+} , что проявляется клинически в разнонаправленном действии [36].

Благодаря антагонистическим отношениям с кальцием, магний оказывает самостоятельный гипотензивный эффект. Потребление магния от 500 до 1000 мг в сутки в среднем приводит к снижению систолического АД более чем на 5 мм рт.ст., диастолического АД – на 2,5 мм рт.ст. При этом сочетание гипотензивных препаратов и повышенного потребления магния и калия на фоне снижения потребления натрия является более эффективным

в снижении АД, чем прием только препаратов для лечения артериальной гипертензии. Доказано, что магний повышает эффективность всех классов антигипертензивных препаратов [37, 38].

Негативным последствием магниевого дефицита при ЦВЗ является повышенная агрегация тромбоцитов и увеличение риска тромбоэмболических осложнений. На фоне дефицита магния дисбаланс ионов Ca^{2+} : Mg^{2+} приводит к избыточному тромбообразованию. На клеточном уровне Mg^{2+} сдерживает образование артериального тромба путем ингибирования активности тромбоцитов, тем самым потенцирует антикоагулянтные эффекты ацетилсалициловой кислоты и позволяет минимизировать ее дозу. Синергидный эффект достигается при комбинировании магнийсодержащих препаратов и пентоксифиллина или лекарственных растений с антиагрегантным эффектом (дансены, экстракта гинкго билоба и т.д.) [39] (табл. 1).

У пациентов с цереброваскулярной патологией невозможно игнорировать проблему коморбидных эмоционально-аффективных расстройств, присоединение которых увеличивает риск смертности, а также возникновения более значимых нарушений повседневной активности и когнитивных функций, ухудшения течения сопутствующих соматических заболеваний и клинического исхода инсульта. Известно, что изменения, возникающие при мозговом инсульте и униполярной депрессии, являются очень схожими и могут потенцировать друг друга [40, 41]. Негативное влияние психопатологии объясняется дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с повышенным уровнем симпато-адреналовой активности, которая обуславливает нарушение сердечного ритма; увеличение артериального давления; повышенный риск тромбообразования; ишемию миокарда; рост уровня холестерина в крови и более высокий риск развития атеросклероза вследствие нарушенного метаболизма липидов (содержание свободных

жирных кислот и продукция стероидов повышена, утилизация глюкозы снижена) [42, 43, 44].

Антидепрессанты (и в первую очередь селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: эсциталопрам, флувоксамин, флуоксетин, пароксетин включены в стандарты лечения ишемического инсульта (Приказ Минздравсоцразвития РФ №513 от 01.08.2007).

В последние годы клинический интерес представляют психотропные эффекты магния. Доказано, что при длительном применении магнийсодержащие препараты оказывают анксиолитический и антидепрессивный эффекты, сопоставимые с бензодиазепинами и трициклическими антидепрессантами, что позволяет включать магнийсодержащие препараты в длительную (до года) комплексную терапию тревоги и постинсультной депрессии у пациентов с ЦВЗ [45, 46, 47]. Для длительного применения наиболее подходящим из биоорганических солей магния являются цитрат и пидолат магния. Последний является препаратом выбора при наличии у пациента нарушенной толерантности к глюкозе, сахарного диабета или метаболического синдрома.

3. Магнийсодержащие препараты в профилактике ЦВЗ

В 2011 году были обобщены и опубликованы рекомендации по профилактике ишемического инсульта и ТИА. Рабочая группа акцентировала внимание на том, что первичная и вторичная профилактика ЦВЗ включает обязательное изменение образа жизни и медикаментозное лечение артериальной гипертензии, сахарного диабета и дислипидемии [48]. Важно, что и для профилактики повторного инсульта неизменным фактором является модификация факторов риска. На протяжении многих лет исследования по первичной профилактике показали, что антигипертензивное медикаментозное лечение снижает риск развития первого инсульта на 32%. Но те же закономерности выявлены для повторных инсультов –

снижение артериального давления у лиц, перенесших инсульт, ассоциировано со значимым (до 30%) снижением риска развития повторного инсульта [49].

Адекватное лечение артериальной гипертензии – фактора риска №1 по развитию ЦВЗ, в настоящее время не может рассматриваться без оценки влияния магния и его дефицита. Доказательная медицина и эпидемиологические исследования обобщили многочисленные данные, что алиментарный дефицит магния значительно повышает риск развития гипертонической болезни. Это объясняется участием магния в механизмах регуляции артериального давления и его антагонизмом с ионами кальция на клеточном уровне. Этот естественный антагонизм при дефиците магния значительно снижается, что определяет повышенную внутриклеточную концентрацию кальция, которая приводит к активации фагоцитов, открытию кальциевых каналов, активации NMDA-рецепторов и ренин-ангиотензиновой системы, усилению свободнорадикального повреждения тканей, а также к увеличению липидов и может способствовать развитию гипертензии и сосудистых нарушений [50, 51, 52].

В XXI веке Европейское эпидемиологическое исследование по кардиоваскулярным заболеваниям определило гипомagneмию как важный фактор риска смертности от инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень магния в плазме крови ниже 0,76 ммоль/л рассматривается как значимый фактор риска возникновения инсульта и инфаркта миокарда [53].

В Японии 15-летнее наблюдение за 58 615 здоровыми японцами в воз-

расте 40–79 лет показало, что низкое потребление магния с пищей было ассоциировано с высокой смертностью от ЦВЗ [54].

В 2012 году получены данные, доказывающие, что высокое потребление магния связано со снижением риска ишемического инсульта (общий ОР: 0,88; 95% ДИ: 0,80; 0,98) [55].

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что дефицит магния определяет повышенный риск развития интолерантности к глюкозе и диабета. Существует достоверная обратная связь между потреблением магния и риском диабета (относительный риск³ 0,69 (95% ДИ [0,52; 0,91], $p < 0,01$) [19]. Практически у всех больных диабетом отмечается гипомagneмию, из них у 30% больных отмечается дефицит магния [56]. У пациентов со вторым типом сахарного диабета доказано достоверное снижение внутриклеточного ионизированного Mg^{2+} и реципрокное повышение ионизированного Ca^{2+} по сравнению с лицами, не страдающими диабетом. Гипергликемия и гиперинсулинемия способствуют повышенной экскреции магния с мочой, что в свою очередь истощает его запасы в организме и служит ко-фактором развития инсулинорезистентности. Восстановление уровня внутриклеточного магния сопровождается восстановлением чувствительности периферических тканей к инсулину и снижением уровня гликемии. Магний, соединяясь с инсулином, переводит гормон в активное состояние, тем самым модулируется трансмембранный ток глюкозы в мышцы, гепатоциты, нейроны, клетки плаценты и другие энергоемкие, насыщенные митохондриями клетки

организма, что препятствует формированию инсулинорезистентности. Поэтому многие исследователи рекомендуют больным с диабетом диету, обогащенную магнием⁴ [57].

У пациентов с распространенным атеросклерозом периферических артерий имеет место низкий уровень магния в сыворотке крови, что указывает на высокий риск неврологических осложнений и требует срочной дотации магния этим больным. Доказано, что на фоне магниевой терапии оротатом магния снижается чувствительность эндотелиоцитов к вазоконстрикторным воздействиям, восстанавливается нормальная сосудистая реактивность и артериальное давление, а также улучшается липидный спектр [58].

Таким образом, значительный интерес к проблеме дефицита магния и его роли в патогенезе многих заболеваний определяет широкое применение магнийсодержащих препаратов в клинической практике. Благодаря универсальному множественному влиянию магния на процессы нейропротекции, нейропластичности и вазопротекции, эти препараты играют немаловажную роль в лечении и профилактике артериальной гипертензии и ЦВЗ [59]. Сульфат магния составляет неотъемлемую часть терапии на догоспитальном этапе и в острейший период инсульта, обеспечивая мозг потенциально защитными агентами и создавая основу для проводимой в дальнейшем нейровосстановительной терапии. В последующем включение оротата магния в комплексное лечение и профилактику инсульта позволяет добиваться стабильных положительных клинических результатов [60]. ■

³ Относительный риск (ОР) – отношение риска возникновения неблагоприятного состояния в одной группе к риску этого состояния в другой группе. Используется в проспективных и наблюдательных исследованиях, когда группы формируются заранее, а возникновение исследуемого состояния еще не произошло [7].

⁴ Магний поступает в организм только с пищей и водой. Средняя суточная потребность взрослого человека составляет 300–400 мг магния. При составлении рекомендаций по питанию следует учитывать не только количественное содержание магния в продуктах питания, но и его биодоступность. Так, свежие овощи, фрукты, зелень (петрушка, укроп, зеленый лук и т.д.), орехи нового урожая обладают максимальной концентрацией и активностью магния. При заготовке продуктов для хранения (сушка, вяление, консервирование и т.д.) концентрация магния снижается незначительно, но его биодоступность резко падает. Поэтому летом, когда в меню много свежих фруктов, овощей и зеленolistных пищевых растений, частота встречаемости и глубина дефицита магния уменьшается. Следует уделять большое внимание составу потребляемой воды. Применяемые методы очистки питьевой воды во многих городах России неблагоприятно влияют на баланс эссенциальных микроэлементов. В то же время в природе существуют богатые магнием минеральные воды: Баталинская; воды Донат; Пятигорск, Лысогорская скважина; воды курорта Кука, скважина №27; крымский и кисловодские нарзаны [Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. – М., 2006. – 223 с.].

Список литературы

1. Марри Р, Греннер Д., Родуэлл В. / Биохимия человека: в 2-х томах. – Т. 2. Пер. с англ. – М.: Мир, 1993. – 415 с.
2. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. – М., 2006. – 223 с.
3. Barbagallo M., Belvedere M., Dominguez L.J. Magnesium homeostasis and aging. // *Magnes Res.* – 2009 Dec; 22 (4): 235–46.
4. Seifried A., Schultz J., Gohla A. Human HAD phosphatases: structure, mechanism, and roles in health and disease. // *FEBS J.* – 2012 May 21. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08633.x. [Epub ahead of print].
5. Громова О.А., Никонов А.А. Роль и значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы // *Неврология и психиатрия им. Корсакова.* – 2002. – 12. – С. 45–49.
6. Акарачкова Е.С. Хроническая усталость и подходы к ее лечению. // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2010. – №11, часть 2. – С. 48–54.
7. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. – М., 2006. – 223 с.
8. Voets T., Nilius B., Hoefs S., van der Kemp A.W., Droogmans G., Bindels R.J., Hoenderop J.G. TRPM6 forms the Mg²⁺ influx channel involved in intestinal and renal Mg²⁺ absorption. // *Cell.* – 2007 Sep 7; 130 (5): 878–92.
9. Dann C.E. 3rd, Wakeman C.A., Sieling C.L., Baker S.C., Irnov I., Winkler W.C. Structure and mechanism of a metal-sensing regulatory RNA. // *Cell.* – 2006 Apr 7; 125 (1): 71–84.
10. Cromie M.J., Shi Y., Latifi T., Groisman E.A. An RNA sensor for intracellular Mg²⁺. // *J. Biol. Chem.* – 2004 Jan 2; 279 (1): 19–25.
11. Инсульт: диагностика, лечение, реабилитация, профилактика. Руководство для врачей / Есин Р.Г., Тахавиева Ф.В., Токарева Н.В., Фасхутдинова А.Т., Акарачкова Е.С., Есин О.Р., Хайруллин И.Х., Ситнова М.А. – Казань: ИИЦ УДП РТ, 2011. – 272 с.
12. Muresanu D.F. Neuroprotection and neuroplasticity – a holistic approach and future perspectives. // *J. Neurol Sci.* – 2007 Jun 15; 257 (1–2): 38–43.
13. Aiyagari V., Gorelick P.B. Management of blood pressure for acute and recurrent stroke. // *Stroke.* – 2009 Jun; 40 (6): 2251–6.
14. Mullen M.T., McKinney J.S., Kasner S.E. Blood pressure management in acute stroke. // *J. Hum Hypertens.* – 2009 Sep; 23 (9): 559–69.
15. Schellinger P.D., Ringleb P., Hacke W. European Stroke Organisation 2008 guidelines for managing acute cerebral infarction or transient ischemic attack: part 2. // *Nervenarzt.* – 2008 Oct; 79 (10): 1180–4, 1186–8, 1190–201.
16. Saver J.L. Target brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. // *Therapies that target the brain in stroke patients will increasingly complement and enhance traditional vasotherapeutics* // *Rev. Neurol. Dis.* – 2010; 7 Suppl 1: S14–21.
17. Foo K., Blumenthal L., Man H.Y. Regulation of neuronal bioenergy homeostasis by glutamate. // *Neurochem Int.* – 2012 Jun 16. [Epub ahead of print].
18. Voglis G., Tavernarakis N. The role of synaptic ion channels in synaptic plasticity. // *O. Rep.* – 2006 November; 7 (11): 1104–1110.
19. Suter P.M. The effects of potassium, magnesium, calcium and fiber on risk of stroke. // *Nutr-Rev.* – 1999 Mar; 57 (3). – P. 84–88.
20. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.: ил.
21. Sojocar I.M., Sojocar M., Burcin C., Atanasiu N.A. Serum magnesium in patients with acute ischemic stroke. // *Rom. J. Intern Med.* – 2007; 45 (3): 269–73.
22. Vink R., Cook N.L., van den Heuvel C. Magnesium in acute and chronic brain injury: an update. // *Magnes Res.* – 2009 Sep; 22 (3): 158S–162S.
23. Afshari D., Moradian N., Rezaei M. Evaluation of the intravenous magnesium sulfate effect in clinical improvement of patients with acute ischemic stroke. // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2012 Jun 30. [Epub ahead of print].
24. Tong G.M. Magnesium deficiency in critical illness. *J. Intensive Care Med.* – 2005; 20 (1): 3–17.
25. Saver J.L., Kidwell C., Eckstein M., Starkman S.; FAST-MAG Pilot Trial Investigators. Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: results of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) pilot trial. // *Stroke.* – 2004 May; 35 (5): 106–8.
26. Muir K.W., Lees K.R. Dose optimization of intravenous magnesium sulfate after acute stroke. // *Stroke.* – 1998 May; 29 (5): 918–23.
27. Afshari D., Moradian N., Rezaei M. Evaluation of the intravenous magnesium sulfate effect in clinical improvement of patients with acute ischemic stroke. // *Clin. Neurol Neurosurg.* – 2012 Jun 30. [Epub ahead of print].
28. Saver J.L., Kidwell C., Eckstein M., Starkman S.; FAST-MAG Pilot Trial Investigators. Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: results of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) pilot trial. // *Stroke.* – 2004 May; 35 (5): 106–8.
29. Reed B.N., Zhang S., Marron J.S., Montague D. Comparison of intravenous and oral magnesium replacement in hospitalized patients with cardiovascular disease. // *Am J. Health Syst Pharm.* – 2012 Jul 5; 69 (14): 1212–7.
30. Vilskersts R., Liepinsh E., Kuka J., Cirule H., Veveris M., Kalvinsh I., Dambrova M. Myocardial infarct size-limiting and anti-arrhythmic effects of mildronate orotate in the rat heart. // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2009 Aug; 23 (4): 281–8.
31. Rosenfeldt F.L. Metabolic supplementation with orotic acid and magnesium orotate. // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 1998 Sep; 12 Suppl 2: 147–52.
32. Марри Р, Греннер Д., Родуэлл В. / Биохимия человека: в 2-х томах. – Т. 2. Пер. с англ. – М.: Мир, 1993. – 415 с.
33. Classen H.G. Magnesium orotate-experimental and clinical evidence. // *Rom. J. Intern Med.* – 2004; 42 (3): 491–501.
34. Hadj A., Pepe S., Rosenfeldt F. The clinical application of metabolic therapy for cardiovascular disease. // *Heart Lung Circ.* – 2007; 16 Suppl 3: S56–64.

35. Cunha A.R., Umbelino B., Correia M.L., Neves M.F. Magnesium and vascular changes in hypertension. // *Int J. Hypertens.* – 2012; 2012: 754250.
36. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* – 2011 Nov; 13 (11): 843–7.
37. Степура О.Б., Остроумова О.Д. Применение пероральных препаратов магния для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. // *РМЖ.* – 2010. – Т. 18, №3. Кардиология: 109–112.
38. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. – М., 2006. – 223 с.
39. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств. // *Журнал «Трудный пациент».* – 2010. – №10.
40. Musselman D.L., Betan E., Larsen H., Phillips L.S. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry.* – 2003; 54: 317–329.
41. Strik J.J., Honig A., Lousberg R. et al. Efficacy and Safety of Fluoxetine in the Treatment of Patients With Major Depression After First Myocardial Infarction: Findings From a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. // *Psychosomatic Medicine.* – 2000; 62: 783–789.
42. Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier D. et al. Effects of Antidepressant Medication on Morbidity and Mortality in Depressed Patients After Myocardial Infarction. ENRICH trial. // *Arch Gen Psychiatry.* – 2005; 62: 792–798.
43. Sartori S.B., Whittle N., Hetzenauer A., Singewald N. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment. // *Neuropharmacology.* – 2012 Jan; 62 (1): 304–12.
44. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Акарачкова Е.С. Магне в лечении синдрома вегетативной дистонии. // *Лечение нервных болезней.* – 2003. – Т. 4, №2 (10). – С. 30–32.
45. Eby G.A. 3rd, Eby K.L. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis. // *Med Hypotheses.* – 2010 Apr; 74 (4): 649–60.
46. Scharbach H. Anxiété et Magne-B₂. *Vie Med.* – 1988. – 17. – P. 867–9.
47. Fuentes B., Gállego J., Gil-Nuñez A., Morales A., Purroy F., Roquer J., Segura T., Tejada J., Lago A., Díez-Tejedor E.; por el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN; Alonso de Leciana M., Alvarez-Sabin J., Arenillas J., Calleja S., Casado I., Castellanos M., Castillo J., Dávalos A., Díaz-Otero F., Egido J.A., López-Fernández J.C., Freijo M., García Pastor A., Gilo F., Irimia P., Maestre J., Masjuan J., Martí-Fàbregas J., Martínez-Sánchez P., Martínez-Vila E., Molina C., Nombela F., Ribó M., Rodríguez-Yañez M., Rubio F., Serena J., Simal P., Vivancos J. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (I). update of risk factors and life style. // *Neurologia.* – 2011 Sep 3.
48. Qureshi A.I., Sapkota B.L. Blood pressure reduction in secondary stroke prevention. // *Continuum (Minneapolis Minn).* – 2011 Dec; 17 (6 2ndary Stroke Prevention): 1233–41.
49. Blache D., Devaux S., Joubert O., et al. Long-term moderate magnesium-deficient diet shows relationships between blood pressure, inflammation and oxidant stress defense in aging rats. // *Free Rad Biol Med.* – 2006; 41: 277–84.
50. Mazur A., Maier J.A., Rock E., Gueux E., Nowacki W., Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response: potential pathophysiological implications. // *Arch Biochem Biophys.* – 2007; 458: 48–56.
51. Barbagallo M., Belvedere M., Dominguez L.J. Magnesium homeostasis and aging. // *Magnes Res.* – 2009; 22 (4): 235–46.
52. Schimatschek H.F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. // *Magnes Res.* – 2001 Dec; 14 (4): 283–90.
53. Zhang W., Iso H., Ohira T., Date C., Tamakoshi A. JACC Study Group. Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: the JACC study. // *Atherosclerosis.* – 2012 Apr; 221 (2): 587–95.
54. Nie Z.L., Wang Z.M., Zhou B., Tang Z.P., Wang S.K. Magnesium intake and incidence of stroke: Meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2012 Jul 10. [Epub ahead of print].
55. Longstreet D.A., Heath D.L., Panaretto K.S., Vink R. Correlations suggest low magnesium may lead to higher rates of type 2 diabetes in Indigenous Australians. // *Rural Remote Health.* – 2007 Oct–Dec; 7 (4): 843.
56. Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2006; 22: 471–6.
57. Amighi J., Sabeti S., Schlager O., Mlekusch W., Exner M., Lalouschek W., Ahmadi R., Minar E., Schillinger M. Low serum magnesium predicts neurological events in patients with advanced atherosclerosis. // *Stroke.* – 2004 Jan; 35 (1): 22–7.
58. Jellinek H., Takács E. Course of the progression of experimentally induced arteriosclerotic vessel wall changes after treatment with magnesium orotate. // *Arzneimittelforschung.* – 2000 Dec; 50 (12): 1071–7.
59. Hatzistavri L.S., Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Tziolas I.M., Aroditis C.P., Zebekakis P.E., Pikilidou M.I., Lasaridis A.N. Oral magnesium supplementation reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension. // *Am J. Hypertens.* – 2009 Oct; 22 (10): 1070–5.
60. Шварков С.Б., Акарачкова Е.С. Коррекция энергетического и электролитного баланса препаратами магния и пиридоксина при неврологических заболеваниях. *Медицинская технология.* – 2007. – 31 с. – 2, 17.
61. Saver J.L. Target brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. // *Therapies that target the brain in stroke patients will increasingly complement and enhance traditional vasotherapeutics.* // *Rev. Neurol Dis.* – 2010; 7 Suppl 1: S14–21.

10.21518/2079-701X-2018-12-185-188

«Спортивное сердце»



А.П. Васильев – д.м.н., Н.Н. Стрельцова
Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный
исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск

В статье представлены основные признаки «спортивного сердца», выделены физиологические проявления и патологические отклонения, требующие внимательного отношения врача. Указаны наиболее частые причины сердечно-сосудистых осложнений при занятиях профессиональным спортом.

Ключевые слова: спортивное сердце, сердечно-сосудистые осложнения.

A.P. Vasilev – MD, N.N. Streltsova

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk

Athlete's heart

The study indicates the main signs of the «athlete's heart» and distinguishes the physiological manifestations and pathological abnormalities that requires a careful attitude of the doctor. The most common causes of cardiovascular complications in professional sport are demonstrated.

Keywords: athlete's heart, cardiovascular complications.

Выдающиеся и все возрастающие спортивные результаты, как правило, обусловлены частыми тренировками, нередко сопряженными с изнуряющими физическими нагрузками, стирающими грань между компенсаторно-адаптивной реакцией сердечно-сосудистой системы в рамках физиологической нормы и патологическими сдвигами, вызванными дистрофическими изменениями миокарда. Актуальность проблемы значительно увеличивается в последнее время, когда спорт стал профессиональным, и основным стимулом посвятить себя спорту стало материальное благополучие в условиях жесткой конкуренции.

Г.Ф. Ланг говорил о том, что чрезмерные мышечные напряжения, как острые однократные, так и систематически повторяющиеся, вызывают рано или поздно патологические изменения в миокарде, вследствие которых может развиваться сердечная недостаточность и даже наступить смерть. Г.Ф. Ланг считал, что в основе развития этих изменений лежит дистрофический процесс, сущность которого заключается в нарушении метаболизма в кардиомиоцитах. Эти изменения до определенной стадии

еще обратимы. При продолжающейся чрезмерной мышечной нагрузке такие изменения становятся необратимыми и проявляются некрозом мышечных волокон. Это может привести к внезапной смерти вследствие трепетания желудочков, наступающего при резком нарушении проводимости и возбудимости на фоне значительных биохимических изменений миокарда.

В настоящее время профессиональный спорт не считается однозначно полезным. Польза и вред здоровью являются результатом разного режима распределения физических нагрузок во времени, т.е. зависят от интенсивности нагрузок. Люди, тренирующиеся с высокой интенсивностью, делают это явно не для оздоровительного эффекта, а для достижения спортивных результатов. Вместе с тем в истории мирового спорта имеются случаи внезапной смерти профессиональных спортсменов на фоне полного внешнего здоровья. Современная спортивная медицина доказала, что именно физические тренировки послужили причиной этих случаев (риск внезапной смерти у спортсменов гораздо выше). Национальный

регистр внезапной смерти молодых спортсменов США фиксирует до 115 случаев в год, т.е. каждые три дня в США умирает молодой спортсмен. На первом месте, по статистике, стоит футбол. За один сезон 2004 г. прямо на футбольных соревнованиях погибли три игрока: полузащитник сборной Камеруна Марк Вивьен Фоз, словенский голкипер Неждан Ботонич, игрок сборной Венгрии Миклош Фехер. В России не ведется статистика случаев внезапной смерти у спортсменов. Но многие помнят олимпийского чемпиона, фигуриста Сергея Гринькова, погибшего на тренировке в 28 лет, и хоккеиста Алексея Черепанова, умершего в 19 лет во время матча от остановки сердца.

Проспективное популяционное исследование, проведенное в итальянском административном регионе Венето, показало, что внезапная смерть от всех причин каждый год происходит у 2,3 из 100 тыс. спортсменов (2,62 случая у мужчин и 1,07 – у женщин), а от сердечно-сосудистых причин – у 2,1 из 100 тыс. спортсменов [1].

Риск внезапной смерти у спортсменов увеличивается с возрастом, в большей степени – среди мужчин.

Смерть обычно происходит либо во время (80%), либо после (20%) спортивных мероприятий. Это свидетельствует о том, что участие в соревновательном спорте повышает вероятность остановки сердца. Именно из этих соображений Американский колледж спортивной медицины с целью оздоровления рекомендует нагрузки, составляющие 40% от максимально допустимых при учете возраста [2]. Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что физические нагрузки небольшой интенсивности благоприятно влияют на состояние сердечно-сосудистой системы, в то время как запредельные нагрузки и/или их отсутствие пользы не несут. Однако целью профессионального спорта является не оздоровление, а достижение максимальных спортивных результатов, предполагающих тренировочные нагрузки, значительно превышающие рекомендованные Американским колледжем спортивной медицины (т.е. с точки зрения здравого смысла спорт – это физкультура, доведенная до абсурда).

В 1899 г. S. Henschen был предложен термин «спортивное сердце», под которым он подразумевал увеличение сердца в размерах. Существуют два варианта изменений сердечно-сосудистой системы, возникающие при занятиях спортом: сердце более работоспособное, адаптированное к высоким физическим нагрузкам (физиологическое «спортивное сердце»); сердце, патологически измененное в результате чрезмерных спортивных нагрузок. Проявлениями высокой адаптации сердца к нагрузкам считаются: снижение АД, уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое, гипертрофия миокарда и расширение полостей сердца. Другими словами, характерным для физиологического «спортивного сердца» является сочетание максимально экономного функционирования в покое и возможности достижения высокой предельной функции при физической нагрузке.

В то же время необходимо помнить, что переход от физиологического «спортивного сердца» к патологическому происходит постепенно и практически незаметно для самого спортсмена. Кроме того, даже при развитии кардиомиопатии болезнь длительное время может протекать

Таблица 1. Объем сердца у спортсменов различных специализаций по данным телерентгенометрии

Вид спорта	Объем сердца (см ²)	Относительный объем сердца (см ² /кг)
Лыжные гонки	1073	15,5
Велосипедный спорт (шоссе)	1030	14,2
Бег (длинные дистанции)	1020	15,2
Бег (средние дистанции)	1020	14,9
Плавание	1065	13,9
Водное поло	1136	13,4
Баскетбол	1125	12,9
Современное пятиборье	955	13,5
Бокс	913	13,7
Борьба	953	12,2
Теннис	980	12,8
Скоростной бег на коньках	935	12,5
Бег (короткие дистанции)	870	12,5
Гимнастика	790	12,5
Тяжелая атлетика	825	10,8
Прыжки в воду	770	11,3
Мужчины, не занимающиеся спортом	760	11,2

бессимптомно. У четверти спортсменов с ЧСС 40 уд./мин. в покое отмечены плохая приспособляемость к нагрузкам, сниженная работоспособность и другие расстройства; иногда можно обнаружить нарушение ритма и изменения ЭКГ (в т.ч. и нарушение проводимости). Поэтому спортсменам с брадикардией (снижение ЧСС ниже 55 уд./мин. в покое) следует пройти медицинское обследование, особенно если спортсмен отмечал периоды потери сознания или головокружения в покое или при физической нагрузке. Иногда вместе со снижением ЧСС у спортсменов наблюдается снижение АД ниже 100/60 мм рт.ст. (в покое). Это явление имеет место примерно в 15% случаев и бывает проявлением как приспособительной реакции, так и нарушенной адаптации. Наличие у спортсмена пониженного АД может не иметь никаких проявлений и обнаруживаться случайно. При выявлении гипотонии следует также пройти медицинское обследование. Таким образом, ни понижение ЧСС, ни понижение АД не являются специфическими проявлениями адаптационной способности сердца к физическим тренировкам. Увели-

чение сердца можно расценивать как адаптационную реакцию организма. Дилатация желудочков обеспечивает одно из важных функциональных свойств «спортивного сердца» – высокую производительность. Размеры сердца у спортсменов в значительной мере определяются характером спортивной деятельности. Наибольшие размеры сердца отмечаются у спортсменов, тренирующихся на выносливость: лыжников, велосипедистов, бегунов на средние и длинные дистанции. Совершенно очевидно, что физиологическая дилатация «спортивного сердца» ограничивается определенными пределами. Чрезмерный объем сердца (более 1200 см²), даже у спортсменов, тренирующихся на выносливость, может быть результатом перехода физиологической дилатации сердца в патологическую. Значительное увеличение объема сердца (иногда до 1700 см²) отражает наличие патологических процессов в сердечной мышце. Так, установлено, что в процессе роста тренированности в подготовительном периоде объем сердца может увеличиться на 15–20%. В таблице 1 представлены объемы сердца у спортсменов различных специализаций [3].

Что касается гипертрофии миокарда, то для физиологического «спортивного сердца» характерна лишь небольшая ее степень, сочетающаяся с тоногенной дилатацией полостей сердца. Последняя обеспечивает высокий уровень функции «спортивного сердца» за счет увеличения остаточного объема крови [4]. В ряде работ было убедительно показано, что компенсация гиперфункции сердечной деятельности спортсмена может происходить без гипертрофии миокарда, за счет других механизмов [5]. Таким образом, рабочая гипертрофия физиологического «спортивного сердца» сравнительно невелика и сопряжена со значительным адекватным развитием капиллярной сети миокарда. Однако в отдельных случаях через несколько лет интенсивных спортивных тренировок гипертрофия левого желудочка может достигать значительных размеров и при двухмерной ЭхоКГ приобретает сходство с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). При дифференциальной диагностике между «сердцем спортсмена» и ГКМП помогают следующие признаки [6]:

- симметричная гипертрофия;
- гипертрофия >17 мм – редко;
- размеры полости ЛЖ у спортсменов увеличены, а при ГКМП – снижены;
- диастолическая функция в норме;
- скорости тканевой доплерографии в норме.

Многочисленные клинические наблюдения и морфологические исследования полностью подтверждают то, что если при длительной гиперфункции сердца развилась значительная гипертрофия миокарда, то изнашивание его неизбежно вследствие развития в нем дистрофических и склеротических изменений, закономерно приводящих к сердечной недостаточности. Следовательно, гипертрофия, гипертрофия и изнашивание миокарда – это звенья одного процесса. Физиологическую и патологическую гипертрофию миокарда следует рассматривать не как различные формы, а как стадии единого процесса. При резко выраженной гипертрофии миокарда утрачивается способность к полному расслаблению, поэтому увеличивается объем предсердий – это создает

условия для возникновения аритмии. Сама по себе гипертрофия миокарда тоже является фактором, способствующим возникновению аритмий (в т.ч. смертельных).

Изменения ЭКГ:

1. *Синусовая брадикардия.* Этот феномен у спортсменов является вариантом нормы. В отсутствие симптоматики (синкопальные либо пресинкопальные состояния) при синусовой брадикардии атлету не следует предписывать ограничение участия в спортивных состязаниях, если это не продиктовано наличием основной морфологической патологии сердца.

2. *Синусовая аритмия.* Это состояние также довольно часто встречается у атлетов (3,6%) и не относится к числу патологических. Однако если колебания длительности интервалов R-R превышают 0,3 с, синусовая аритмия говорит о нарушении регуляции работы синусового узла и может быть признаком перетренированности.

3. *Миграция водителя ритма.* Миграция водителя ритма может считаться нормой и не требует дополнительного обследования, если не ведет к низкой ЧСС, сопровождающейся симптоматикой.

4. *Изменения атриовентрикулярной проводимости.* Атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) I степени встречается у спортсменов с частотой от 10% до 33%. Исследования с проведением амбулаторного мониторинга ЭКГ продемонстрировали наличие у 40% атлетов с I степенью АВ-блокады эпизодов АВ-блокады II степени типа Mobitz 1. В общей популяции распространенность блокады типа Mobitz 1 составила 0,003%. Это нарушение проводимости у атлетов исчезает при физической нагрузке и в условиях спортивных состязаний и часто служит признаком высокой тренированности спортсмена. Следует отметить, что АВ-блокада II степени типа Mobitz 2 нехарактерна для спортсмена и, как правило, является потенциальным маркером в отношении сердечной патологии, который требует дальнейшей оценки. Все вышеперечисленные изменения АВ-проводимости у спортсменов чаще всего носят функциональный характер и обусловлены высоким тонусом блуждающего нерва.

5. *Изменения внутрижелудочковой проводимости.* При уширении интервала QRS до 0,12 с, уровня полной блокады правой ножки пучка Гиса или при блокаде левой ножки пучка Гиса требуется проведение дальнейших исследований, т.к. эти изменения могут свидетельствовать о значимом органическом поражении миокарда.

6. *Гипертрофия желудочков.* При этом нарастают абсолютная толщина стенок как правых, так и левых камер сердца, а также объем полостей. Вследствие этого электрическая активность правого и левого отдела сердца часто нивелирует признаки изолированной гипертрофии каждого из них. Таким образом, указания на гипертрофию левого и правого желудочков при ЭКГ-исследовании встречаются не так часто, как можно было бы предполагать.

7. *Изменение конечной части желудочкового комплекса.* Признаками «спортивного сердца» принято считать увеличение высоты зубца Т до 2/3 высоты зубца R в грудных отведениях; смещение сегмента ST выше изолинии на 1–2 мм в грудных отведениях.

8. *Экстрасистолия.* Опыт спортивной медицины последнего времени указывает на то, что экстрасистолия является неблагоприятным признаком, независимо от того, зарегистрирована она в покое или при физической нагрузке [7].

Следует еще раз подчеркнуть, что переход от физиологического состояния сердечно-сосудистой системы у спортсменов к патологическому происходит постепенно. Срыв адаптации с постепенным развитием патологических изменений в сердце возникает, если:

- занятия спортом не имеют системы и сопровождаются запрещенными нагрузками;
- физические нагрузки проводятся на фоне инфекционных заболеваний;
- имеются генетические предпосылки к развитию дезадаптации;
- применяются различные фармакологические препараты, в т.ч. допинговые средства.

При хроническом перенапряжении сердца возникают жалобы на головную боль, разнохарактерные

Таблица 2. Сердечно-сосудистые причины внезапной смерти, ассоциированной с занятиями спортом [8]

Возраст ≥35 лет
ИБС
Возраст ≤35 лет
Гипертрофическая кардиомиопатия
Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка
Врожденные аномалии венечных артерий
Миокардит
Разрыв аорты
Клапанные пороки сердца
Синдромы перевозбуждения
Заболевания проводящей системы сердца
Каналопатии
Врожденные пороки сердца (оперированные или неоперированные)

боли в области сердца, не связанные с физическими нагрузками, периодическую слабость, головокружение, гипотонию. Физикально определяются ослабление тонов сердца, расширение его границ, шумы, дополнительные тоны. На ЭКГ часто определяются синусовая тахикардия, смещение сегмента ST вниз и нарушение процессов реполяризации (изменяются форма и амплитуда зубца T), появляются положительные зубцы U. Эти ЭКГ-изменения регистрируются в основном в III, aVF и в грудных отведениях.

Могут регистрироваться также предсердные и желудочковые экстрасистолы, эпизоды фибрилляции предсердий [4]. Кроме патологии сердца, вызванной острым или хроническим перенапряжением, необходимо помнить о различных заболеваниях сердца, которые были у спортсмена до начала занятий спортом и с которыми он был допущен либо потому, что заболевания не были распознаны врачами, либо потому, что врач не придавал им значения и не считал их противопоказанием к занятию

спортом. К этой группе относятся врожденные и приобретенные пороки сердца, гипертоническая болезнь, ранний коронарный атеросклероз и др. Эти заболевания, конечно, не могут рассматриваться как проявления патологического «спортивного сердца». Однако под влиянием современной спортивной тренировки они рано или поздно обязательно проявятся, могут обостриться и нередко становятся причиной инвалидизации и даже смерти спортсмена.

В таблице 2 представлены причины внезапной смерти у спортсменов.

Если у взрослых (возраст >35 лет) наиболее частой причиной внезапной смерти является коронарная недостаточность, то у молодых профессиональных спортсменов (возраст <35 лет) субстратом для возникновения внезапной смерти может стать широкий спектр сердечно-сосудистой патологии, включая врожденные пороки сердца и наследственные заболевания. Таким образом, необходимы тщательный отбор для занятия спортом, постоянный врачебный контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы спортсменов и тренировочными нагрузками.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи. ■

Список литературы

1. Corrado D., Basso C., Rizzoli G. et al. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *Amer. Coll. Cardiol.* – 2003; 42: 1959–1963.
2. Corrado D., Maron B.J., Basso C., Pelliccia A. and Thiene G. Sudden cardiac death in athletes. In: Gussac I. and Antzelevitch C. (eds). *Electrical diseases of the heart.* – 2008; 911–923.
3. Марушко Ю.В., Гишак Т.В., Козловский В.А. Состояние сердечно-сосудистой системы у спортсменов («спортивное сердце»). *Спортивная медицина.* – 2008; 2: 21–42. / Marushko Yu.V., Gishchak T.V., Kozlovsky V.A. The state of the cardiovascular system in athletes («athlete's heart»). *Sportivnaya Meditsina.* – 2008; 2: 21–42.
4. Агаджанян М.Г. Электрокардиографические проявления хронического физического перенапряжения у спортсменов. *Физиология человека.* – 2005; 31 (6): 60–64. / Agadzhanyan M.G. Electrocardiographic manifestations of chronic athletic overexertion. *Phiziologiya Cheloveka.* – 2005; 31 (6): 60–64.
5. Folkow B. Mental stress and its importance for cardiovascular disorders: Physiological aspects, «From-mice-to-man». *Scan. Cardiovas. J.* – 2007; 35: 163–172.
6. Вторичная тканевая гипоксия. Под ред. А.З. Колчинской. – Киев: Наукова думка, 1983. / *Secondary tissue hypoxia.* Edited by Kolchinskaya A.Z. – Kiev: Naukova Dumka, 1983.
7. Макарова Г.А. Практическое руководство для спортивных врачей. – Ростов-на-Дону: Издательство «БАРО-ПРЕСС», 2002. / Makarova G.A. A practical guide for sports physicians. – Rostov-on-Don: BARO-PRESS Publishing House, 2002.
8. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. Под ред. А. Джона Кэмма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса, (перевод с английского под ред. Е.В. Шляхто). – М.: Издательство «ГЭОТАР-Медиа», 2011. / *Heart and cardiovascular diseases. Guidelines of the European Society of Cardiology.* Edited by A. John Kamm, Thomas F. Luscher, Patrick V. Serruis, (translated from English under the editorship of Shlyakhto E.V.). – М.: Publisher: GEOTAR-Media, 2011.

иАПФ в лечении пациентов с ИБС



О.М. Драпкина

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Цель обзора

Описать возможности применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Пациенты высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) нуждаются в комплексной терапии, направленной на снижение сердечно-сосудистого риска. В состав терапии входят дезагреганты, статины, ингибиторы АПФ и бета-блокаторы. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) служит основной мишенью для воздействия у пациентов с ИБС и артериальной гипертензией. С теоретических позиций, когда мы назначаем иАПФ, то рассчитываем не столько на быстрый гипотензивный эффект, который достигают при блокаде плазменной РААС, сколько на органопротекторные свойства иАПФ, связанные с блокадой РААС на тканевом уровне, проявляющиеся при их длительном применении, а именно – начиная с 3–4-й недели лечения. Эти эффекты позволяют снизить опасность развития инсульта, инфаркта, замедлить развитие артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической почечной недостаточности (ХПН), иными словами, надеяться на улучшение прогноза пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Заключение

Два ингибитора АПФ доказали свою эффективность при лечении больных с ИБС: периндоприл и рамиприл. В обзоре рассмотрены клинические исследования, показавшие эффективность периндоприла в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) остается важной целью в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР), антагонисты альдостерона, блокаторы ренина призваны помочь практикующему врачу в решении данной задачи. Традиционно лечение пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) мы начинаем с назначения иАПФ. Привлекает их высокая эффективность и доказанная безопасность [1]. Вспоминая историю открытия данного класса препаратов, мы воздаем должное гремучей змее *Jagaraca*, а точнее – ее яду, когда в 1965 г. Ferreira обнаружил его способность стабилизировать брадикинин, а в 1971 г. был создан первый ингибитор АПФ тепротид, который вводился внутривенно. В 1975 г. в той же лаборатории фирмы «Squibb» Cushman и Ondetti

синтезировали первый пероральный иАПФ, получивший название «каптоприл», а через 3 года родилось предположение о существовании локальной или тканевой РААС, которая функционирует в органах-мишенях, прежде всего в сердце, почках, мозге, сосудах, периферической мускулатуре [2].

Ангиотензин II стимулирует пролиферацию клеток и процессы, получившие название ремоделирование органов и тканей. В мозге это приводит к ускорению атеросклеротического поражения сосудов, что увеличивает риск развития инсульта. Гипертрофия, пролиферация гладкомышечных клеток периферических сосудов сопровождаются развитием АГ. Ремоделирование сердца проявляется гипертрофией миокарда, развитием фиброза миокарда и гибелью кардиомиоцитов (некроз и/или апоптоз). В итоге происходят дилатация левого желудочка и развитие симптомов ХСН. В почках хроническая активация локальной РААС (увеличение продукции ангиотензина II и альдостерона) сопровождается развитием клубочковой гипертензии с последующей гибелью клубочков, постепенным снижением фильтрации и ростом протеинурии, потерей электролитов, снижением диуреза и появлением признаков хронической почечной недостаточности (ХПН). Поэтому

с теоретических позиций, когда мы назначаем иАПФ, то рассчитываем не столько на быстрый гипотензивный эффект, который достигают при блокаде плазменной РААС, сколько на органопротекторные свойства иАПФ, проявляющиеся при их длительном применении и связанные с блокадой РААС на тканевом уровне. Эти эффекты, проявляющиеся начиная с 3–4-й недели лечения, позволяют снизить риск развития инсульта, инфаркта, замедлить развитие АГ, ХСН и ХПН, иными словами, улучшают прогноз пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [3].

Одним из иАПФ с доказанной эффективностью является периндоприл. Обладая умеренным антигипертензивным действием, препарат оказывает благоприятное влияние на сердечно-сосудистое ремоделирование и эндотелиальную дисфункцию у пациентов с сердечной недостаточностью [4–6]. Экспериментально доказано воздействие периндоприла на атеросклеротический процесс: отмечено сокращение зоны атеросклероза, менее выраженная фрагментация атеросклеротической бляшки и ее стабилизация, отмечено также снижение накопления липидов в атероматозной зоне сонной артерии, т.е. препарат оказывает влияние на прогрессирование атеросклероза [6].

У больных с сердечной недостаточностью периндоприл, по сравнению с другими ингибиторами АПФ (такими как каптоприл, эналаприл) с меньшей частотой вызывает гипотонию первой дозы. Следует отметить хорошую переносимость препарата даже у пациентов старческого возраста [7] и лиц с недавно перенесенным ишемическим инсультом.

Рассмотрим основные исследования, которые с позиций «медицины доказательств» подтверждают показания к применению периндоприла. В настоя-

щее время хорошо известно, что применение периндоприла эффективно на большинстве этапов сердечно-сосудистого континуума. Применительно к пациентам с артериальной гипертензией высокого риска наиболее важными являются результаты исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [1, 8]. Его отличительной чертой были высокий средний возраст и наличие большинства мужчин в данном исследовании, которые расценивались как самостоятельные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, в исследовании была более высокая, чем в целом среди пациентов с АГ, частота сахарного диабета типа 2 и заболеваний периферических артерий. Важно и то, что большинство рандомизированных пациентов имели избыточную массу тела, нарушения липидного и углеводного обмена. К концу исследования 77,8% больных получали комбинированную антигипертензивную терапию. Выявлено значительное достоверное различие по вторичным конечным точкам в пользу комбинации амлодипин + периндоприл. Так, частота случаев смерти от всех причин была ниже на 11%, нефатального инфаркта миокарда – на 13%, всех случаев смерти по сердечно-сосудистым причинам – на 24%, фатальных и нефатальных инсультов – на 23%. Кроме того, при применении комбинации амлодипин + периндоприл вероятность развития новых случаев сахарного диабета оказалась ниже на 30% по сравнению с комбинацией атенолол + бендрофлуметазид, что, по-видимому, обусловлено большей «метаболической безопасностью» комбинации антагониста кальция и иАПФ.

Субисследование SAFE – Conduit Artery Functional Evaluation показало, что комбинация амлодипин + периндоприл достоверно улучшала эластичность крупных артерий и ее применение достоверно снижало риск развития сахарного диабета [9].

Комбинации с использованием периндоприла представляются наиболее эффективными при ведении пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждается результатами исследований ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: preterax and DIAMICRON MR Controlled Evaluation) и HYVET (Hypertension in a Very Elderly Trial), выполненных, соответственно, у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и пациентов с АГ старше 80 лет [10].

Учитывая фармакодинамические свойства ингибиторов АПФ, логично использовать данную группу препаратов не только при артериальной гипертонии, дисфункции левого желудочка, инфаркте миокарда и сердечной недостаточности, но и у больных стабильной стенокардией. Подтверждение этим предположениям были получены в исследовании EUROPA (the European trial on Reduction Of cardiac events with stable coronary Artery disease study), целью которого было изучение влияния ингибитора АПФ периндоприла на частоту сердечно-сосудистых событий и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных стабильной стенокардией без признаков сердечной недостаточности [1, 7, 11]. Исследование проходило в 24 европейских странах, в него включали пациентов обоего пола старше 18 лет без клинических признаков сердечной недостаточности с подтвержденным диагнозом ИБС стабильного течения. Диагноз ИБС подтверждался наличием инфаркта миокарда в анамнезе или хирургической реваскуляризацией коронарных артерий не менее чем за 6 мес. до скрининга, или наличием стенозирующего атеросклероза, по данным коронарографии, или положительным тестом на нагрузку у мужчин.

В исследовании были рандомизированы 12 218 пациентов. Все больные в течение 2 нед. получали 4 мг/сут. периндоприла,

затем следующие 2 нед. дозу увеличивали до 8 мг/сут. У пациентов старше 70 лет стартовая доза была 2 мг и далее в течение месяца титровалась до 8 мг.

В дальнейшем все пациенты были рандомизированы, одна группа получала 8 мг/сут. периндоприла (n=6110), другая – плацебо (n=6108). Минимальная длительность наблюдения составила 3 года, средний срок наблюдения – 4,2 года, среднее время приема препарата – 3,7 года. Периндоприл назначался дополнительно к другим лекарственным препаратам. Так, 92% пациентов принимали антитромбоцитарные препараты, 63% – б-адреноблокаторы, 56% – липидснижающие средства, 44% – нитраты, 32% – антагонисты кальция.

Первичная конечная точка представляла собой комбинацию сердечно-сосудистой смертности, несмертельного инфаркта миокарда и остановки сердца с успешными реанимационными мероприятиями. Вторичными конечными точками являлись: общая смертность, несмертельный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, остановка сердца с успешными реанимационными мероприятиями; сумма сердечно-сосудистой смертности и несмертельного инфаркта миокарда; отдельные компоненты последней суммы; необходимость в проведении реваскуляризационных процедур; развитие инсульта, госпитализация в связи с сердечной недостаточностью.

В группе пациентов, получающих периндоприл, было 488 (8%) случаев сердечно-сосудистой смерти, несмертельного инфаркта миокарда или остановки сердца с успешной реанимацией, в группе плацебо – 603 (10%) случаев.

На фоне терапии периндоприлом отмечено достоверное уменьшение относительного риска на 20%. Препарат был эффективен в любом возрасте независимо от наличия артериальной

гипертонии, сахарного диабета и инфаркта миокарда в анамнезе.

Следует обратить внимание на схожую эффективность периндоприла у пациентов с артериальной гипертонией и нормотоников. Более того, уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости нельзя объяснить простым снижением артериального давления (на 5/2 мм рт.ст.). Такой же феномен отмечался в исследовании HOPE, в котором пациенты высокого риска ССЗ получали рамиприл. То есть, можно говорить о дополнительных свойствах иАПФ за пределами их антигипертензивного действия.

В ходе исследования была также продемонстрирована хорошая переносимость 8 мг периндоприла. Специфические побочные действия, такие как кашель, гипотензия, повышение уровня креатинина регистрировались редко и были сопоставимы с плацебо.

Таким образом, исследование EUROPA открыло новые горизонты для применения ингибиторов АПФ. Получены четкие доказательства необходимости использования ингибитора АПФ периндоприла у пациентов с ИБС независимо от наличия факторов риска и показателей сократительной функции левого желудочка. Если вспомнить сердечно-сосудистый континуум, то теперь мы можем с уверенностью говорить о том, что ингибиторы АПФ действуют на все его звенья, начиная с факторов риска (артериальная гипертония, сахарный диабет) и заканчивая сердечно-сосудистой смертью.

В рамках проекта EUROPA было выполнено несколько дополнительных субисследований. PERTINENT (PERindopril – Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) выявило положительное влияние периндоприла на маркеры атеросклероза (фибриноген, С-реактивный белок,

Д-димер, фактор Виллебранда, хромогранин и эндотелиальную NO-синтазу). Терапия периндоприлом способствовала восстановлению нарушенного баланса ангиотензин (АТ) II/брадикинин (снижение АТИ и увеличение брадикинина) и снижению уровня фактора некроза опухоли-альфа. На фоне приема периндоприла наблюдалось достоверное повышение уровня брадикинина, который положительно коррелировал с увеличением активности eNOS и снижением скорости эндотелиального апоптоза.

PERFECT (PERindopril Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial) показало благоприятное влияние периндоприла на эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса, по данным ультразвукового исследования.

PERSPECTIVE (PERindopril's Prospective Effect on Coronary atherosclerosis by angiographical and Intra Vascular ultrasound Evaluation) продемонстрировало положительную динамику атеросклеротического процесса в коронарных артериях, по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, при терапии периндоприлом.

Необходимо отметить, что периндоприл отличается наиболее выраженным эндотелий-протективным действием и способностью уменьшать апоптоз эндотелиальных клеток по сравнению с другими иАПФ.

Исследование PER-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) ставило своей целью сравнить влияние периндоприла и плацебо на заболеваемость и смертность у пожилых людей с диастолической дисфункцией. В него были включены 852 пациента, средний возраст которых составил 75 лет. Терапия периндоприлом (4 мг/сут., средняя продолжительность 26 мес.) привела к снижению общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, госпитализа-

ции в связи с ХСН, необходимости в назначении диуретиков, длительности госпитализации, снижению функционального класса и улучшению показателей 6-минутного теста ходьбы [7].

В исследовании PERSUADE (PERindopril SUBstudy in coronary Artery Disease and diabEtes), посвященном изучению особенностей поражения артерий при сочетании ИБС и сахарного диабета (су-

биследование EUROPA), у 1502 пациентов (около 15% пациентов от числа включенных в исследование) с сочетанием ИБС и сахарного диабета выявлено снижение риска развития по первичной комбинированной точке при терапии престариумом на 19% (в основном исследовании аналогичный показатель снизился на 20%) [12].

В настоящее время появляются качественные дженерические

препараты периндоприла, которые позволяют снизить стоимость лечения конкретного пациента.

На основании полученных результатов можно с уверенностью заключить, что благоприятные эффекты периндоприла на течение сердечно-сосудистых заболеваний связаны с его васкулопротективным и, в конечном итоге, его антиатеросклеротическим действием. ■

Список литературы

1. Карпов Ю.А. Периндоприл: клиническая эффективность у всех больных с сосудистым заболеванием или высоким его риском через вазопротекцию. *Consilium medicum*. – 2009; 1: 51–5.
2. Мареев В.Ю. Четверть века эры ингибиторов АПФ в кардиологии. *Рус мед журн*. – 2000; 8 (15): 602–9.
3. Мареев В.Ю. Новый век – эра применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в кардиологии. *Сердечная недостаточность*. – 2001; 4: 149–51.
4. Недогода С.В. Престариум А в лечении артериальной гипертензии и пациентов высокого риска: почему ему отдается предпочтение? *Consilium medicum*. – 2010; 1: 45–9.
5. Терещенко Н. EUROPA открывает новые горизонты применения ингибиторов АПФ. *Consilium medicum*. – 2003; 11: 664–8.
6. Ferrari R., Pasanisi G., Notarstefano P. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. – 2005; 3: 15–29.
7. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. – 2006; 27: 2338–45.
8. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an anti-hypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. – 2005; 366: 895–906.
9. Hughes A.D., Thurston H., O'Rourke M. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. – 2006; 113: 1213–25.
10. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. – 2007.
11. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. – 2003; 362: 782–8.
12. Daly C.A., Fox K.M., Remme W.J. et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J*. – 2005.

Трудный диагноз. Острый инфаркт миокарда или миоперикардит?



Е.А. Темникова¹ – д.м.н., профессор, А.И. Кондратьев¹ – к.м.н., В.В. Савилова²,
А.С. Денисова¹, А.Е. Колядко¹, М.В. Темников³

¹ ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск

² БУЗОО ГК БСМП №1, г. Омск

³ ФГБВОУ ВО ВМА им. С.М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург

Рассмотрены подходы к дифференциальной диагностике синдрома боли в грудной клетке у пациента в отделении неотложной кардиологии. Выделены признаки, позволившие исключить диагноз острого коронарного синдрома и диагностировать с учетом критериев, предложенных Европейским обществом кардиологов.

Ключевые слова: актуальная тема, дифференциальный диагноз, миокардит, миоперикардит, острый коронарный синдром, перикардит, синдром боли в грудной клетке, ангиология, кардиология.

E.A. Temnikova, A.I. Kondratiev, V.V. Savelova, A.S. Denisova, A.E. Kolyadko, M.V. Temnikov

Difficult diagnosis. Acute myocardial Infarction or myopericarditis?

The approaches to the differential diagnosis of chest pain syndrome for patients admitted to the emergency cardiology department were reviewed. The symptoms which allow to exclude the diagnosis of acute coronary syndrome and diagnose myopericarditis, based on the criteria of the European Society of Cardiology were highlighted.

Keywords: differential diagnosis, myocarditis, myopericarditis, acute coronary syndrome, pericarditis, chest pain syndrome, cardiology.

Несмотря на совершенствование медицинских технологий, дифференциальный диагноз боли в грудной клетке остается сложной задачей, так как ее могут вызывать многие заболевания и состояния, а также их сочетания [1]. Особое значение имеет своевременное и точное распознавание прогностически неблагоприятных клинических ситуаций, требующих специальной тактики лечения. Острый коронарный синдром (ОКС) относится к патологии, актуальность максимальной быстрой диагностики которой хорошо известна и не вызывает сомнений. Однако гипердиагностика ОКС также является существенной проблемой. За рубежом до 90% лиц с острой болью в груди, направленных в отделения неотложной помощи, не имеют острой коронарной патологии [2–4]. По отечественным

данным, диагноз ОКС не подтверждается у трети пациентов, поступающих в стационар [5]. Необоснованное инвазивное и медикаментозное лечение значительно увеличивает затраты на лечение, ухудшает течение заболеваний, приведших к развитию болевого синдрома, а также создает дополнительные риски, связанные с госпитализацией и диагностическими манипуляциями, включая инфекционные и процедурные осложнения [6–8].

С согласия пациента нами представлен клинический случай дифференциального диагноза с исключением ОКС. **Пациент К.**, 34 лет, доставлен в скорую помощь бригадой скорой медицинской помощи (СМП). Боль в средней трети грудины с иррадиацией в обе стороны по передней грудной стенке и плечевые суставы впервые появи-

лась без видимых причин накануне вечером дома. Она не сопровождалась одышкой и сердцебиением, не ограничивала значимо обычную физическую активность, но усиливалась при глубоком вдохе. Пациент дважды принял таблетированные обезболивающие препараты на основе метамизола натрия, но боль не прошла. В два часа ночи боль стала резкой, интенсивной, и пациент вызвал бригаду СМП. При осмотре на дому фельдшером состояние пациента описано как удовлетворительное, указаны уровень артериального давления (АД) 140/90 мм рт.ст., пульс – 82 в минуту. Клинические проявления и данные электрокардиограммы (ЭКГ) оценены как проявления ОКС, введены парентерально нитрат и наркотический анальгетик (морфин), купировавшие боль; даны внутрь ацетилсалициловая кислота

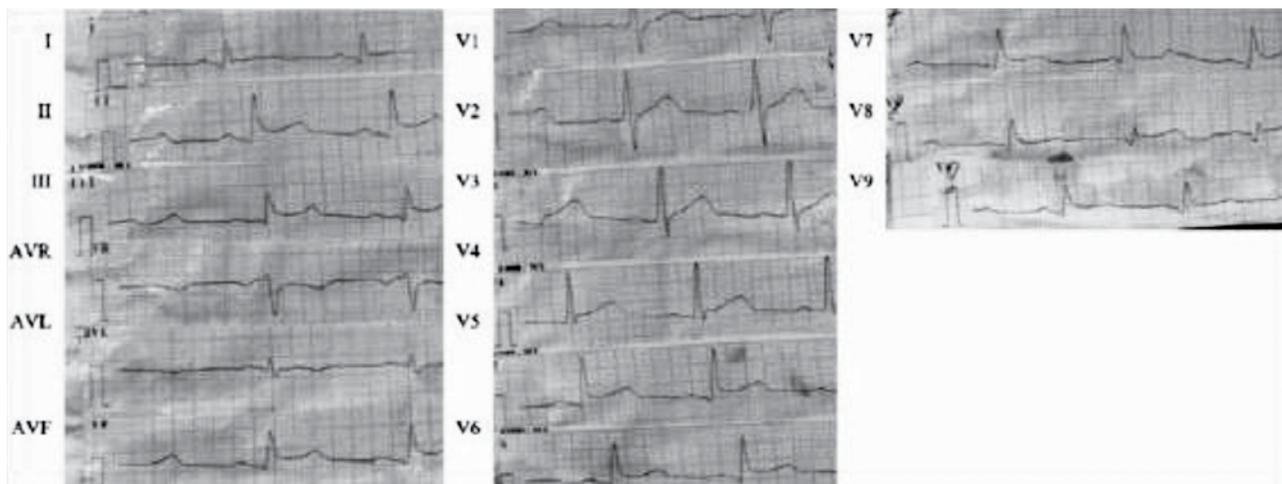


Рисунок 1. ЭКГ пациента при поступлении в стационар

и клопидогрел в нагрузочных дозах. Дополнительно в приемном отделении выяснено, что у пациента в 17 лет после дорожной травмы удалена селезенка, последние 10 лет постепенно нарастает масса тела, отягощен семейный анамнез (отец умер в 54 года внезапно, на аутопсии выявлен ранее не диагностированный постинфарктный кардиосклероз). Ранее пациент длительно работал машинистом электропоезда и регулярно проходил тщательные медицинские осмотры, которые не выявляли никаких других отклонений в состоянии здоровья и лабораторных показателях. Последние 7 лет работа связана с физическими нагрузками (контроль строящихся объектов на местности), затруднений при выполнении ее не ощущал.

При осмотре на момент госпитализации состояние удовлетворительное. Тип телосложения гиперстенический. Повышенного питания, индекс массы тела (ИМТ) 34 кг/м². Отеков нет. Кожный покров чистый. Зев гиперемирован, миндалины не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. Грудная клетка правильной формы. Над легкими перкуторный легочный звук. Дыхание везикулярное, в нижних отделах, под лопатками жесткое. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Границы сердца перкуторно не расширены. Пульс одинаковый на обеих руках, хорошего наполнения, ритмичный 86 в минуту. АД 120/80 мм рт.ст. на обеих руках. Тоны сердца ритмичные, 86 в



Рисунок 2. Рентгенография органов грудной клетки при поступлении в положении лежа

минуту, акцент 2 тона над легочной артерией. Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, по средней линии послеоперационный шов, при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени перкуторно по Курлову увеличены на 2 см, при пальпации ее край эластичный, безболезненный. Почки не пальпируются.

На ЭКГ при поступлении – синусовый ритм 86 в минуту, подъем сегмента ST во II, III, AVF и всех грудных отведениях (рис. 1). Обзорная рентгенография органов грудной клетки патологии не выявила (рис. 2). При лабораторном обследовании в анализе периферической крови: лейкоцитоз $12,55 \times 10^9$ л без сдвигов в лейкоцитарной формуле, повышение уровня тропонина

(0,12 нг/мл при референсном значении 0–0,1 нг/мл).

Характер болевого синдрома у пациента (отсутствие связи с физической нагрузкой и усиление его при дыхании, постепенное нарастание боли в течение нескольких часов) и тип изменений на ЭКГ (элевация с вогнутостью сегмента ST в большинстве отведений конкордантно максимальному зубцу комплекса QRS) не укладывались в типичную клиническую картину инфаркта миокарда и в большей степени соответствовали проявлениям перикардита. Но имевшееся повышение уровня маркера некроза миокарда не позволяло исключить повреждение миокарда ишемического или воспалительного характера. При эхокардиографии (ЭхоКГ) отсутствовали

признаки гипокинеза и перикардального выпота, не было нарушений сократимости миокарда, но имелись признаки дилатации правых отделов сердца (расширение полостей правых желудочка (3,8 см) и предсердия в диастолу (5,2 см)), незначительное увеличение размеров левого предсердия в диастолу (4,2 см), утолщение межжелудочковой перегородки с толщиной в базальных отделах до 1,3 см в диастолу при нормальном индексе массы миокарда левого желудочка.

Пациент повторно тщательно опрошен, выяснено, что за 2 недели до госпитализации он «перенес на ногах», без лечения острое заболевание (общее недомогание, мышечная слабость, першение в горле без кашля и насморка), а ранее неоднократно болел ангинами с тяжелым течением, по поводу которых даже госпитализировался в инфекционную больницу (последний раз год назад).

Таким образом, на момент госпитализации в отделение первичное обследование пациента не позволяло точно дифференцировать у пациента острый миокардит или перикардит с острым инфарктом миокарда.

Диагноз определенного острого миокардита, по мнению всех авторитетных экспертных сообществ, необходимо обосновывать гистологическими, иммунологическими или иммуногистологическими критериями, доказывающими поражение сердца воспалительной природы [9–11]. Это делает практически невозможным достоверную диагностику миокардита в рутинной клинической практике и очень приблизительную оценку частоты заболевания. Последние статистические подсчеты предполагают развитие миокардитов в 22 случаях на 100 000 пациентов в год [12], хотя есть и сведения о том, что вирусный миокардит возможен у 1–5% пациентов с острыми вирусными инфекциями [13]. Вирусы в развитых странах считаются самой частой причиной миокардита [14–17]. Спектр вирусов, наиболее часто определяемых как причина миокардита, различен в зависимости от географического

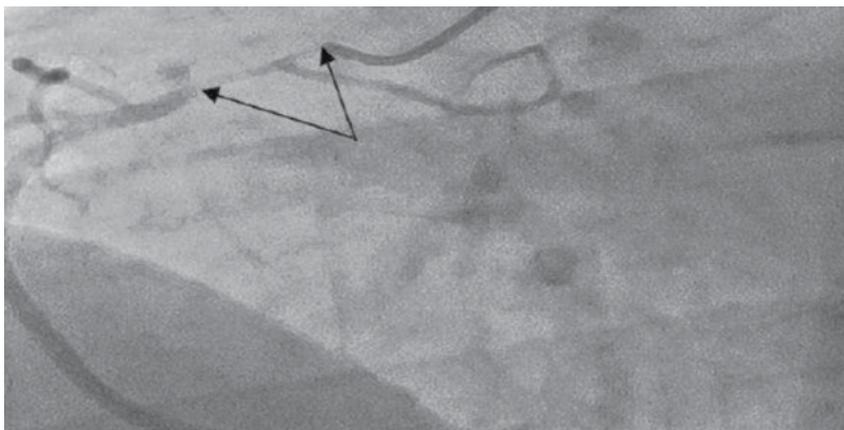


Рисунок 3. Ангиоспазм при коронароангиографии (участок ангиоспазма помечен черными стрелками)

региона и меняется с течением времени [13, 18–20]. Важно, что при определенных клинических вариантах течения миокардита могут чаще выявляться определенные типы вирусов. Например, при клинической картине псевдокоронарного или инфарктоподобного течения миокардита в биоптатах миокарда часто определяется парвовирус В19 [21]. Именно его геном в настоящее время в Европейской популяции является одной из наиболее частых находок у пациентов с подтвержденным диагнозом миокардита [9].

В случае псевдокоронарного варианта миокардита, как и при ОКС, у пациентов имеются: острая боль в груди; изменения сегмента ST и зубца Т на ЭКГ; могут определяться нарушения глобальной или очаговой сократимости или дисфункция желудочков, по данным ЭхоКГ, и повышаться уровни тропонинов Т и I. Однако присутствуют анамнестические данные о перенесенной за 1–4 недели до болевого синдрома острой респираторной или кишечной инфекции и отсутствуют ангиографические данные об острых формах ишемической болезни сердца [9, 14, 22, 23]. Во всех случаях подозрения на миокардит экспертами рекомендуется обязательное исключение заболеваний, которые могли бы объяснить возникшие клинические проявления. При болевом синдроме в груди самым информативным методом для исключения ишемической болезни сердца (ИБС) является диагностическая коронароангиография (КАГ) [9, 23].

КАГ выявила у пациента протяженный (до 4 см) участок стеноза 90% просвета сосуда в проксимальном сегменте правой коронарной артерии (ПКА) (рис. 3) и ровные контуры всех остальных сосудов без признаков стенозирования. Для уточнения характера изменений во время КАГ проведена проба с введением нитроглицерина, однако ее результат оценен как сомнительный.

Таким образом, на этом этапе диагностики в пользу диагноза ОКС были неблагоприятный семейный анамнез по ИБС и сочетание приступа боли в груди с изменениями ЭКГ и повышением уровня тропонина. Сомнения в диагнозе острой коронарной патологии поддерживали: молодой возраст пациента и данные о тщательном наблюдении ранее, не выявлявшем каких-либо признаков заболеваний сердца и сосудов; характер болевого синдрома и его длительность; тип изменений на ЭКГ; протяженные ангиографические изменения только одного коронарного сосуда. Запись КАГ была пересмотрена с экспертами и обсуждена в консилиуме. Коллегиально изменения ПКА оценены как протяженный спазм.

В литературе широко представлен коронаростаз при вирусном миокардите, вызванном парвовирусом В19. Его связывают с вовлечением в воспалительный процесс эндотелиальных клеток сосудов и гиперкатехоламинемией. Повреждение кардиомиоцитов на небольших участках возникает вторично и

обусловлено миграцией воспалительных клеток из коронарного сосуда в интерстиций. Клиническая картина в этих случаях проявляется псевдокоронарным болевым синдромом и, как правило, отсутствием симптомов выраженной сердечной недостаточности (СН) [24–27].

Вазоспазм коронарных артерий достаточно часто описан и при перикардите, и при миоперикардите [28–30]. Диагноз миоперикардита не часто используется в отечественной клинической практике. Между тем, с практической точки зрения, в ряде ситуаций он наиболее точно описывает патологию пациента. К тому же одновременное поражение перикарда и миокарда не является редкостью из-за их общей, чаще всего вирусной, этиологии. Термином «миоперикардит» обозначается перикардит с известным или клинически подозреваемым вовлечением миокарда [31]. Миоперикардит – наиболее частый вариант комбинации мио- и перикардитов в клинической практике. Его диагностируют при сочетании острого воспалительного перикардиального синдрома (ОВПС) с повышенными маркерами повреждения миокарда (тропонин I или T, КФК-МВ) при отсутствии признаков новых нарушений функции левого желудочка (ЛЖ) по данным визуализации [31]. В свою очередь, ОВПС диагностируется при наличии хотя бы двух из четырех критериев: перикардитическая боль в груди, перикардиальные шумы, новый распространенный подъем ST или депрессия PR на ЭКГ, перикардиальный выпот (новый или ухудшившийся). Дополнительно подтверждать диагноз могут: повышение маркеров воспаления (т.е. С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоциты крови) и данные за воспаление перикарда методами компьютерной томографии и магнитно-резонансного исследования сердца. Для уточнения диагноза считается обязательным минимумом проведение аускультации, ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии, обычных анализов крови, включая маркеры воспаления (т.е. СРБ или СОЭ) и поражения

миокарда (КФК, тропонины). Подозрение на миоперикардит при отсутствии или незначительной дисфункции ЛЖ, без симптомов СН не требует проведения эндомиокардиальной биопсии. Однако для исключения ОКС при соответствующей клинической картине показана КАГ [31]. Анамнестически миокардиту, перикардиту и их сочетаниям часто предшествует или иногда сопутствует острая респираторная инфекция (особенно острый тонзиллит, пневмония) или гастроэнтерит.

У описанного нами пациента имелись необходимые два критерия для постановки ОВПС (перикардитическая боль и изменения на ЭКГ). При этом зарегистрированный на ЭКГ распространенный подъем ST, по литературным источникам, характерен для острого перикардита, предполагающего включение в воспалительный процесс эпикардиальной части миокарда [31, 32]. Дополнительно подтверждали диагноз лабораторные данные (лейкоцитоз, значительное повышение СРБ (61,94 мг/л при норме менее 5,0 в сочетании с маркерами поражения миокарда без нарушений функции ЛЖ по данным визуализирующих методик).

В дальнейшем боли в груди пациента не беспокоили, состояние оставалось удовлетворительным, гемодинамика была стабильной (пульс на фоне назначенной терапии не чаще 60 в минуту, удовлетворительных свойств, АД не выше 120/80 мм рт.ст. на обеих руках). По литературным данным, динамика ЭКГ-изменений при остром миоперикардите не имеет четкой характеристики [31, 33]. На контрольных ЭКГ к концу первых суток от начала болезни уменьшилась элевация сегмента ST в V1–V2, но сохранялись изменения в других отведениях, отмечался транзиторный синдром WPW (рис. 4). Лабораторно оставался лейкоцитоз с уменьшением относительного количества сегментоядерных лейкоцитов и повышением лимфоцитов к концу первой недели госпитализации, с конца первых суток госпитализации отмечалось повышение общей КФК (516,0 ЕД/л) и

ее МВ-фракции (30,6 ЕД/л). В день поступления и в дальнейшем отмечалось незначительное повышение уровня антистрептолизина О (не более полутора норм), что не позволяло расценивать эти изменения как свидетельство перенесенной острой стрептококковой инфекции. Уровень СРБ через 2 дня снизился вдвое, а к 10-му дню госпитализации нормализовался. Отклонений в белковых фракциях не выявлено.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости описаны признаки гепатомегалии с диффузными изменениями в печени, характерными для жирового гепатоза, и повышенная эхогенность поджелудочной железы, в ложе оперативно удаленной селезенки округлая добавочная доля. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной полости, выполненная через неделю после КАГ, не выявила изменений органов грудной клетки, в том числе признаков кальциноза коронарных артерий (расчетный индекс кальциноза по Агатстон составил 0). С диагностической целью еще через неделю было выполнено МСКТ – исследование области сердца в низкодозовом объемном режиме с использованием проспективной ЭКГ-синхронизации. Признаков стойких и динамических стенозов просветов коронарных артерий выявлено не было.

Заключительный клинический диагноз пациента: «Основное заболевание: острый миоперикардит (I30.1). Осложнения: вазоспастическая стенокардия. Сопутствующие заболевания: ожирение абдоминального типа. ИМТ 35 кг/м². Транзиторный синдром WPW. Травма селезенки. Спленэктомия (1998 г.). Хронический тонзиллит, ремиссия».

Исходя из клинических проявлений, наиболее вероятный этиологический фактор миоперикардита в данном случае – парвовирус B19. Подтверждения вирусной этиологии заболевания серологическими исследованиями современные рекомендации по перикардиту и миокардиту считают нецелесообразным [9, 23, 31].

Пациент изначально получал стандартную для ОКС терапию, затем основу терапии составили ацетилсалициловая кислота, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (периндоприла аргинин 10 мг) и бета-блокатор (метопролола тарtrat 50 мг). Выписан из отделения в удовлетворительном состоянии без жалоб. На контрольных амбулаторных осмотрах в последующие 1,5 года жалоб не предъявлял, снижения толерантности к физической нагрузке не отмечал. Состояние оценивалось как удовлетворительное. Однако периодически отмечалось повышение уровня АД до первой степени артериальной гипертензии.

При лабораторном обследовании пациента повышение уровня лейкоцитов в общем анализе крови при нормальном уровне СОЭ и снижении СРБ сохранялось в течение месяца.

На ЭКГ покоя в динамике ритм синусовый, ЧСС 70 в минуту, синдром WPW (рис. 4); при суточном мониторинге ЭКГ кроме синдрома WPW отмечены редкие одиночные наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. Контроль ЭхоКГ через 2, 9 и 12 месяцев дополнительно к выявленным ранее изменениям определил наличие уплотнения листков перикарда по задней стенке левого желудочка и эхо-свободное пространство в полости перикарда размером до 5 мм по периметру сердца в диастолу; оставались признаки увеличения полости левого предсердия и правого предсердия, гипертрофии межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка при нормальных показателях индекса массы миокарда левого желудочка; зон гипокинеза не выявлено, сократительная способность миокарда оценена как удовлетворительная, нарушений глобальной систолической и диастолической функций левого желудочка не было. С учетом появления незначительного по объему выпота в перикард исключены нарушения функции щитовидной железы (тиреоидный профиль лабораторно) и проведено УЗИ щитовидной железы (патологии не выявлено). Таким образом,

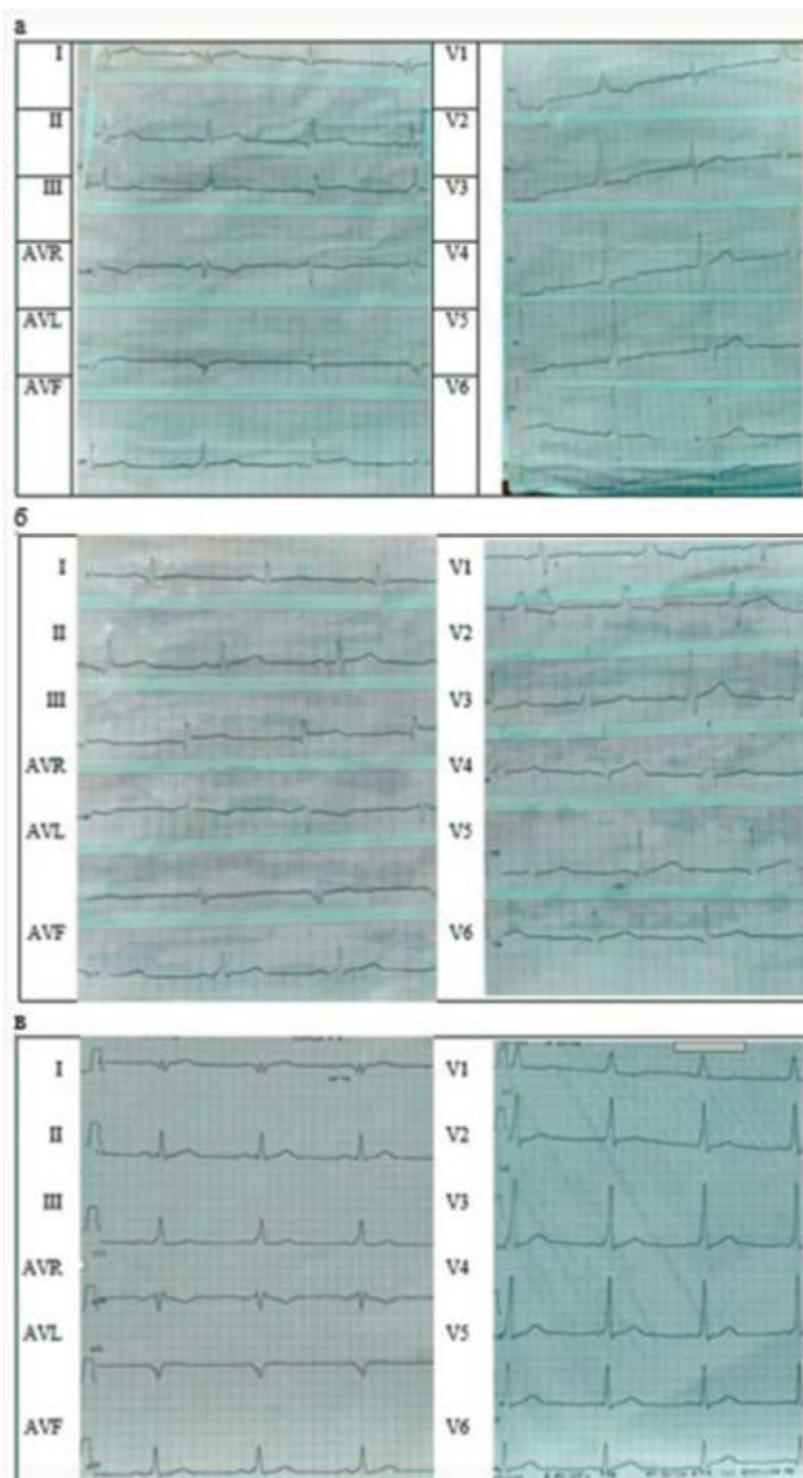


Рисунок 4. ЭКГ через сутки (а), 2 суток (б) и неделю (в) после госпитализации (пояснения в тексте)

появление малого (менее 10 мм) выпота в перикарде [31] и уплотнение листков перикарда, по данным УЗИ сердца, можно рассматривать как определенную стадийность течения миоперикардита. В то же время симптомы увеличения предсердий и утолщения МЖП невозможно однозначно трактовать как проявления

поражения сердца при артериальной гипертензии (диагноз установлен исходя из данных наблюдения после выписки) или проявления и последствия миоперикардита.

Правильность интерпретации данных КАГ при первичном обследовании пациента подтвердили не только отсутствие клинических

признаков атеросклероза коронарных артерий в дальнейшем, но и данные проведенных в последующем МСКТ. Кроме этого УЗИ брахиоцефальных сосудов через год также не выявило признаков атеросклероза периферических сосудов.

Быстрое улучшение состояния и доброкачественное течение за-

болевания у пациента вполне укладывается в стандартное описание проявлений миоперикардита. Как правило, прогноз при вовлечении миокарда в воспалительный процесс перикарда благоприятный, в литературе не описано развитие СН с ухудшением гемодинамики или смерть больных с миоперикардитом [31].

Вывод

Для правильного врачебного заключения, определяющего выбор тактики ведения пациента, необходим тщательный критический анализ всех имеющихся у пациента симптомов и данных анамнеза, а также постоянная настороженность в отношении более редких причин развития синдрома болей в груди. ■

Список литературы

1. Cayley W.E. Jr. Diagnosing the cause of chest pain // *Am. Fam. Physician.* – 2005. – Vol. 72 (10). – Nov (15). – P. 2012–2021.
2. Pope J.H. et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342 (16). – Apr (20). – P. 1163–1170.
3. Fanaroff A.C. et al. Does This Patient With Chest Pain Have Acute Coronary Syndrome? The Rational Clinical Examination Systematic Review // *JAMA.* – 2015. – Vol. 314 (18). – Nov. (10). – P. 1955–1965.
4. Tornvall P. Myocarditis or «true» infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: A meta-analysis of individual patient data // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 241 (1). – Jul (7). – P. 87–91.
5. Багаутдинова Е.Р. с соавт. Дифференциальная диагностика стенокардии у пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом острый коронарный синдром // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2010. – Т. 5. – №2. – С. 16–19.
6. Dezman Z.D., Mattu A., Body R. Utility of the History and Physical Examination in the Detection of Acute Coronary Syndromes in Emergency Department Patients // *West. J. Emerg. Med.* – 2017. – Vol. 18 (4). – Jun (6). – P. 752–760.
7. Freemantle N. et al. Weekend hospitalization and additional risk of death: an analysis of inpatient data // *J. R. Soc. Med.* – 2012. – Vol. 105 (2). – Feb (2). – P. 74–84.
8. Bolognesi M., Bolognesi D. Acute coronary syndrome vs. myopericarditis – not always a straightforward diagnosis // *American Journal of Case Reports.* – 2013. – Vol. 14. – P. 221–225.
9. Caforio A.L. et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *Eur. Heart. J.* – 2013. – Vol. 34 (33). – Sep. (7). – P. 2636–48.
10. Richardson P. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93 (5). – Mar. (1). – P. 841–842.
11. Kindermann I. et al. Update on myocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59 (9). – Feb (28). – P. 779–792.
12. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386 (9995). – Aug. (22). – P. 743–800.
13. Fung G. et al. Myocarditis // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118 (3). – Feb 5. – P. 496–514.
14. Dennert R., Crijns H.J., Heymans S. Acute viral myocarditis // *Eur. Heart. J.* – 2008. – Vol. 29 (17). – Sep. (9). – P. 2073–2082.
15. Kühl U. et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with «idiopathic» left ventricular dysfunction // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111 (7). – Feb. (22). – P. 887–893.
16. Hufnagel G. et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results // *Herz.* – 2000. – Vol. 25 (3). – May (5). – P. 279–285.
17. Niccoli G., Scalone G., Crea F. Acute myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries: what are we missing? // *G. Ital. Cardiol.* – 2013. – Vol. 14 (12). – Dec (12). – P. 817–827.
18. Yilmaz A. et al. A geographical mystery: do cardiotropic viruses respect national borders? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52 (1). – Jul (1). – P. 82.
19. Matsumori A. et al. Myocarditis and heart failure associated with hepatitis C virus infection // *J. Card. Fail.* – 2006. – Vol. 12 (4). – May (5). – P. 293–298.
20. Sagar S. et al. Myocarditis // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379 (9817). – Feb (25). – P. 738–747.
21. Kühl U., Pauschinger M., Bock T. Parvovirus B19 mimicking acute myocardial infarction // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 945–950.
22. Благова О.В., Недоступ А.В. Современные маски миокардита (от клинических синдромов к диагнозу) // *Рос. кард. журнал.* – 2014. – №5. – С. 13–22.
23. Национальные общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда. Клинические рекомендации. Миокардиты. – 2016. [Электронный ресурс]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/ischemia/131>. (Доступ 01.12.2018).
24. Dennert R. et al. Parvovirus B19-associated fulminant myocarditis successfully treated with immunosuppressive and antiviral therapy // *Antivir. Ther.* – 2010. – Vol. 15 (4). – P. 681–685.
25. Testani J.M. et al. Focal myocarditis mimicking acute ST-elevation myocardial infarction: diagnosis using cardiac magnetic resonance imaging // *Tex. Heart. Inst. J.* – 2006. – Vol. 33 (2). – P. 256–259.

Полный список литературы находится в редакции
Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №1, 2019 г., стр. 71–81.

Антигипертензивные эффекты фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией



Ж.Д. Кобалава – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой,
С.В. Виллевалде – д.м.н., профессор, В.В. Кулаков – аспирант
МИ ФГАОУ РУДН, г. Москва

Достижение целевого АД – одна из ключевых стратегий профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД).

Цель исследования. Изучить антигипертензивные эффекты фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон у пациентов с неконтролируемой АГ в отношении клинического, амбулаторного и центрального АД.

Материалы и методы. В открытое исследование включены 25 пациентов с неконтролируемой АГ, которым была назначена терапия фиксированной комбинацией азилсартана медоксомил/хлорталидон (Эдарби Кло 40/12,5 мг) 1 р./сут. в течение 4 недель. По истечении 4 недель пациентам, не достигшим целевого уровня АД, была увеличена доза с 40/12,5 мг до 40/25 мг. Период наблюдения составил 12 недель. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Через 12 нед. терапии 88% пациентов достигли целевого клинического АД ($<140/90$ мм рт.ст. без СД, $<140/85$ мм рт.ст. с СД). По данным суточного мониторирования АД (СМАД) наблюдалось снижение среднесуточного АД на 19,3/11,1 мм рт.ст., среднего дневного периферического АД – на 20,1/11,4 мм рт.ст., среднего ночного периферического АД – на 19,5/9,1 мм рт.ст., центрального систолического, диастолического и пульсового АД на 15,8/10,1/6,6 мм рт.ст. 40% пациентов достигли целевых значений среднесуточного АД. Улучшение параметров СМАД привело к нормализации суточного индекса САД, что выразилось в увеличении доли «дипперов» (с 60 до 64%) и уменьшении пропорции «найт-пикеров» за счет их перехода в категорию «нон-дипперов» и «дипперов». Нежелательные явления, возникшие после приема первой дозы препарата, приведшие к прекращению приема препарата, а также серьезные нежелательные явления не были зарегистрированы ни у одного пациента.

Выводы. У пациентов с неконтролируемой АГ с/без СД терапия фиксированной комбинацией азилсартана медоксомил/хлорталидон сопровождается выраженным антигипертензивным эффектом в отношении клинического АД, суточного периферического АД, улучшением суточного профиля САД. Впервые продемонстрирована эффективность комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон в отношении центрального систолического, диастолического и пульсового АД. 88% пациентов достигли целевого клинического АД. Не зарегистрировано достоверных изменений параметров углеводного или липидного обмена, нежелательных явлений, приведших к отмене препарата.

Ключевые слова: азилсартана медоксомил, хлорталидон, суточное мониторирование артериального давления, эффективность, безопасность.

Zh.D. Kobalava, S.V. Villevalde, V.V. Kulakov

Antihypertensive efficacy of fixed combination azilsartan medoxomil/chlorthalidone in patients with uncontrolled arterial hypertension

Achievement of target blood pressure (BP) is one of the key prevention strategies in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus. **Aim.** To learn the antihypertensive effects of the fixed combination azilsartan medoxomil/chlorthalidone in patients with uncontrolled hypertension in relation to clinical, ambulatory and central BP.

Materials and methods. In open-label study included 25 patients with uncontrolled AH who were assigned to start therapy with the fixed combination azilsartan medoxomil/chlorthalidone (Edarbi Clo 40/12,5 mg) per day for 4 weeks. After 4 weeks, patients

who don't achieve target BP levels increased with the dose of 40/12,5 mg to 40/25 mg. Duration of the study 12 weeks. Results were considered statistically significant $p < 0,05$.

Results. After 12 weeks of treatment 88% of patients achieved a target clinical BP ($< 140/90$ mm Hg without diabetes, $< 140/85$ mm Hg, St. with diabetes). According to the daily monitoring blood pressure (ABPM) experienced a decline in average BP 19,3/11,1 mm Hg, the average daily peripheral – 20,1/11,4 mm Hg, middle of the night peripheral – 19,5/9,1 mm Hg, central systolic, diastolic and pulse BP on 15,8/10,1/6,6 mm Hg. 40% of patients achieved the target values of the average BP. Improvement of the parameters of ABPM has led to the normalization of the daily index, which resulted in the increase of the share of «dippers» (from 60 to 64%) and reducing the proportion of «night-picker» at the expense of their transition into the category of «non-dippers» and «dippers». Adverse events that occurred after the first dose of the drug that led to discontinuation of the drug and serious adverse events were not registered in any patient.

Conclusion. In patients with uncontrolled arterial hypertension with/without diabetes therapy fixed-combination azilsartan medoxomil/chlorthalidone accompanied by a pronounced antihypertensive effect in relation to clinical, daily peripheral BP, improve the daily profile SBP. For the first time demonstrated the effectiveness of combination azilsartan medoxomil/chlorthalidone in relation to the central systolic, diastolic and pulse BP. 88% of patients achieved the target of clinical BP. Not registered significant changes in the parameters of carbohydrate or lipid metabolism, adverse events leading to drug discontinuation.

Keywords: *azilsartan medoxomil, chlorthalidone, daily monitoring of blood pressure, efficacy, safety.*

Введение

В последние годы для эффективного контроля АД используется стратегия комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ). Согласно российским и европейским рекомендациям по лечению артериальной гипертонии (АГ) комбинированную АГТ следует назначать всем пациентам с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО): наличием поражения органов-мишеней, метаболического синдрома, сахарного диабета (СД), ассоциированных клинических состояний [1, 2]. При выборе комбинированной терапии предпочтительнее использование фиксированных комбинаций. К одной из рациональных относят комбинацию блокаторов рецепторов ангиотензина (АТ) II (БРА) с тиазидными или тиазидоподобными диуретиками. Она может быть использована у пациентов с АГ в сочетании с хронической сердечной недостаточностью, диабетической и недиабетической нефропатией, альбуминурией, гипертрофией левого желудочка, СД, метаболическим синдромом, рекомендована пожилым пациентам с АГ, пациентам с изолированной систолической АГ, а также при непереносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [1].

В настоящее время на фармацевтическом рынке России зарегистрирована новая фиксированная комбинация БРА и тиазидоподобного диуретика – Эдарби Кло (ком-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=25)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	6 (24)
Возраст, годы (M±SD)	63,2±6,7
Длительность АГ, годы Me (IQR)	8 (6; 10)
Индекс массы тела, кг/м ² (M±SD)	31,5±5,5
Ожирение, n (%)	16 (64)
Курение, n (%)	2 (8)
Сахарный диабет (СД) 2 типа, n (%)	9 (36)
Систолическое АД, мм рт.ст. (M±SD)	163±11
Диастолическое АД, мм рт.ст. (M±SD)	86±6
Общий холестерин, ммоль/л (M±SD)	5,6±1,2
ХС-ЛНП, ммоль/л (M±SD)	3,8±0,9
ХС-ЛВП, ммоль/л (M±SD)	1,4±0,3
ТГ, ммоль/л (M±SD)	1,9±0,8

Примечание: M – среднее значение, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал, SD – стандартное отклонение, ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

пания «Такеда»), в состав которой входят азилсартана медоксомил (40 мг) и клорталидон (12,5 или 25 мг).

Азилсартана медоксомил – новый восьмой блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), демонстрирующий лучший контроль АД по сравнению с другими БРА [3]. Тиазидоподобные диуретики рекомендуются либо как препараты первого выбора, либо как одна из пяти групп препаратов первой линии терапии АГ. Если диуретики не используются в качестве стартовой терапии, то они

позиционируются как следующий препарат для ее усиления с целью достижения желаемого гипотензивного эффекта [1, 2, 4].

В различных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) изучены многочисленные клинические и фармакологические эффекты гидрохлортиазида и клорталидона, которые вместе с азилсартаном медоксомил входят в состав комбинированной АГТ [5–7].

Целью исследования явилось изучение эффектов комбинации азилсартана медоксомил с клорталидоном у пациентов с АГ в ре-

альной клинической практике в отношении клинического, амбулаторного и центрального АД.

Материалы и методы

В открытое исследование включено 25 пациентов с неконтролируемой АГ, последовательно обратившихся в клиничко-диагностическое отделение ГКБ г. Москвы (табл. 1).

Все пациенты получали стандартную АГТ: иАПФ – 64% пациентов, БРА – 20%, бета-адреноблокаторы (ББ) – 44%, антагонисты кальция (АК) – 52%, диуретики (Д) – 28%, другие антигипертензивные препараты – 8%. Наиболее частые комбинации АГТ: иАПФ+АК – 20%, иАПФ+АК+ББ – 16%, БРА+АК – 12%, иАПФ+Д – 8%. Пероральные сахароснижающие препараты получали 36% пациентов, парентеральные – 4%. 62% пациентов получали терапию статинами.

Дизайн исследования

Было проведено открытое исследование 12-недельной терапии фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон у пациентов с неконтролируемой АГ 2 степени (рис. 1).

В исследование включали мужчин и женщин старше 18 лет с эссенциальной АГ, систолическим АД (САД) ≥ 160 и < 180 мм рт.ст. (АГ 2 степени) на комбинированной двухкомпонентной АГТ, согласившихся на участие в исследовании. **Не включали** пациентов с вторичной АГ, инфарктом миокарда в течение предшествующих 6 мес., хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса (NYHA), скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКD-EPI, < 30 мл/мин./1,73 м², тяжелыми

поражениями печени, противопоказаниями к назначению исследуемых препаратов (БРА, тиазидоподобных диуретиков).

Первичную переменную интереса по эффективности терапии составлял % пациентов, достигших целевого клинического АД (САД < 140 и ДАД < 90 мм рт.ст./ < 85 мм рт.ст. у пациентов с СД) через 12 недель терапии. **Вторичная переменная интереса** заключалась в определении % пациентов, достигших среднесуточного САД < 130 и ДАД < 80 мм рт.ст. через 12 недель терапии. **Первичные переменные интереса по безопасности терапии были представлены** нежелательными явлениями, возникшими после приема первой дозы препарата, приведшими к прекращению приема препарата, и серьезными нежелательными явлениями.

Пациентам была назначена стартовая терапия фиксированной комбинацией азилсартана медоксомил/хлорталидон (Эдарби Кло 40/12,5 мг) 1 р./сут. в течение 4 недель. Всем пациентам было рекомендовано принимать исследуемое лекарственное средство один раз в день утром вне зависимости от приема пищи. По истечении 4 недель пациентам, не достигшим целевого уровня АД, была увеличена доза исследуемого препарата: с азилсартана медоксомил/хлорталидон 40/12,5 мг до 40/25 мг.

Целевое клиническое АД для пациентов без СД 2 типа составило $< 140/90$ мм рт.ст., а с СД 2 типа $< 140/85$ мм рт.ст. [1–2].

Измерение клинического АД проводилось исходно, через 1, 4, 12 недель. Для измерения клинического АД использовался валидированный автоматический осциллометрический прибор OMRON 705CP-II (Япония). Изме-

рение АД выполнялось в утренние часы в период с 8.00 до 10.00 до очередного приема антигипертензивных препаратов. АД измерялось в положении сидя после не менее 10-минутного отдыха на правой руке не менее 3-х раз. Среднее значение АД в положении сидя принималось за его уровень на данном визите.

Измерение суточного периферического и центрального АД проводилось исходно и через 12 недель. Суточный профиль периферического и центрального АД оценивали с использованием прибора VPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин»). Измеряли периферическое и центральное систолическое и диастолическое АД в дневные и ночные часы, среднесуточное АД, суточный индекс (СИ) САД и ДАД. Использовалась традиционная классификация СИ в зависимости от степени ночного снижения АД в плечевой артерии: нормальная степень ночного снижения АД («дипперы») СИ 10–20%, недостаточная степень ночного снижения АД («нон-дипперы») – СИ 0–10%, повышенная степень ночного снижения АД («овер-дипперы») – СИ $> 20\%$, устойчивое повышение ночного АД («найт-пикеры») – СИ $< 0\%$ [8].

У всех пациентов оценивали показатели липидного обмена (общий холестерин, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ), уровень гликемии натощак, креатинин, мочевины, мочевую кислоту, электролиты (калий, натрий хлор) в сыворотке и моче. Функция почек оценивалась на основании расчета СКФ по формуле СКD-EPI, альбуминурия определена по отношению альбумин/креатинин (А/Кр) в разовой утренней порции мочи [9]. Дислипидемию определяли при наличии любого из указан-



Рисунок 1. Дизайн исследования

ных признаков: ОХС >5,0 ммоль/л, ХС-ЛНП >3,0 ммоль/л или ТГ >1,7 ммоль/л [10].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica, версия 8.0 с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Проведенное исследование было одобрено Этическим комитетом Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Результаты исследования

Динамика клинического САД. Через 1 неделю АГТ клиническое САД достоверно снизилось со $163 \pm 11 / 86 \pm 6$ до $151 \pm 18 / 84 \pm 5$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Через 4 недели АГТ наблюдалось дальнейшее снижение клинического САД до $140 \pm 14 / 83 \pm 5$ мм рт.ст. (рис. 2А).

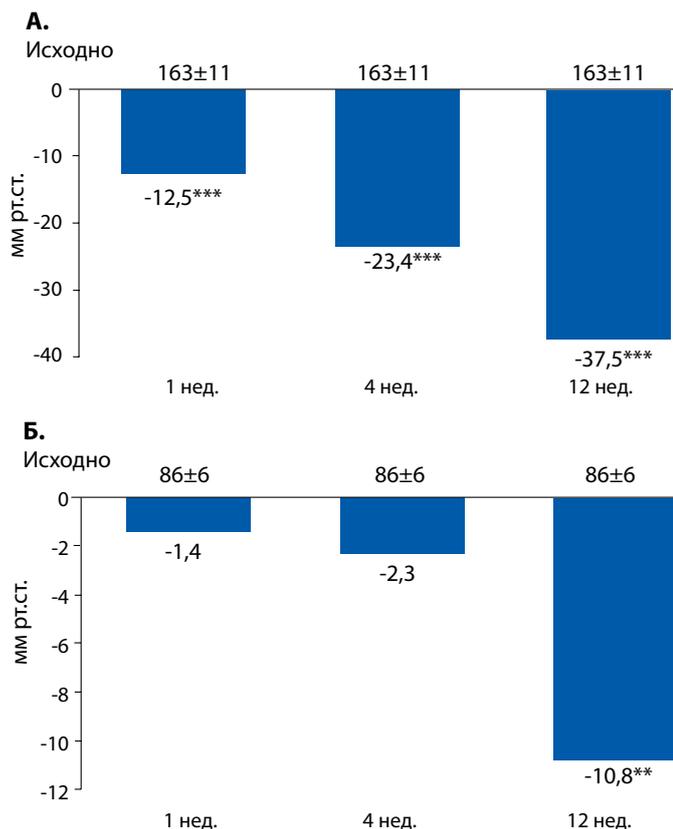
Через 4 недели пациентам, не достигшим целевого уровня клинического АД, была интенсифицирована АГТ: увеличена доза хлорталидона до 25 мг (азилсартана медоксомил/хлорталидон 40/25 мг). Через 12 недель АГТ клиническое САД снизилось до $126 \pm 11 / 75 \pm 5$ мм рт.ст. (рис. 2Б).

Динамика клинического ДАД. Через 1 и 4 недели АГТ динамика клинического ДАД по сравнению с исходными значениями была недостоверной, различия в степени снижения ДАД отсутствовали. Напротив, через 12 недель терапии наблюдалось достоверное снижение клинического ДАД ($p < 0,05$) (рис. 2Б).

Достижение целевого клинического АД (первичная переменная интереса). Через 1 неделю АГТ целевого клинического АД достигли 8 (32%) пациентов ($p < 0,05$). Через 4 недели пропорция пациентов, достигших целевого АД, увеличилась. Через 12 недель целевого клинического АД достигли 22 (88%) (рис. 3).

Динамика параметров периферического АД при СМАД. По данным суточного мониторингирования АД (СМАД) было выявлено достоверное снижение как периферического, так и центрального АД, при этом эффект АГТ в отношении периферического АД был численно больше, чем центрального.

Наблюдалось снижение среднесуточного периферического АД на $19,3 / 11,1$ мм рт.ст., среднего дневного периферического АД – на $20,1 / 11,4$ мм рт.ст., среднего ночного периферического АД – на $19,5 / 9,1$ мм рт.ст. (рис. 4).



Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – достоверность снижения АД по сравнению с исходными значениями.

Рисунок 2. А. Динамика клинического САД; **Б.** Динамика клинического ДАД

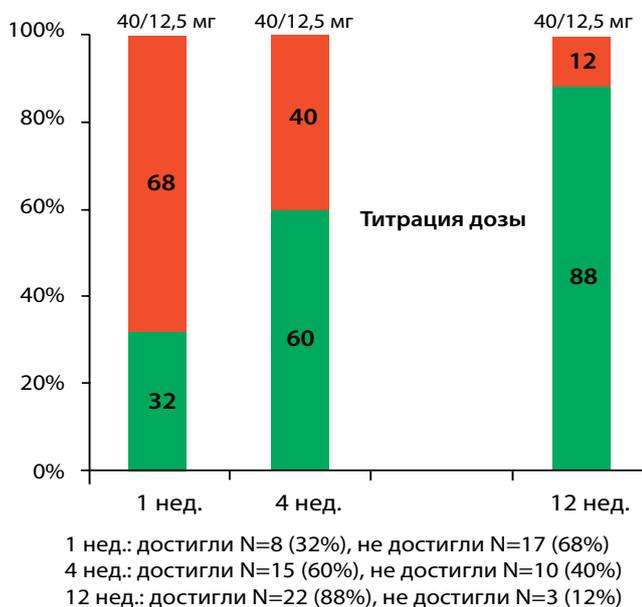


Рисунок 3. Достижение целевого клинического АД

40% пациентов достигли значений среднесуточного АД <130/<80 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Улучшение параметров СМАД привело к нормализации СИ САД, что выразилось

в увеличении доли «дипперов» (с 60 до 64%) и уменьшении пропорции «найт-пикеров» за счет их перехода в категорию «нон-дипперов» и «дипперов» к 12 неделе АГТ (рис. 5).

Динамика параметров центрального АД при СМАД. По данным СМАД выявлено достоверное снижение центрального АД (СА_{Дао}/ДА_{Дао}) со 140/86 до 123/76 мм рт.ст. и пульсового центрального АД (П_{Дао}) с 54 до 47 мм рт.ст. (рис. 6).

Безопасность терапии комбинацией азилсартана медоксомил/хлорталидон

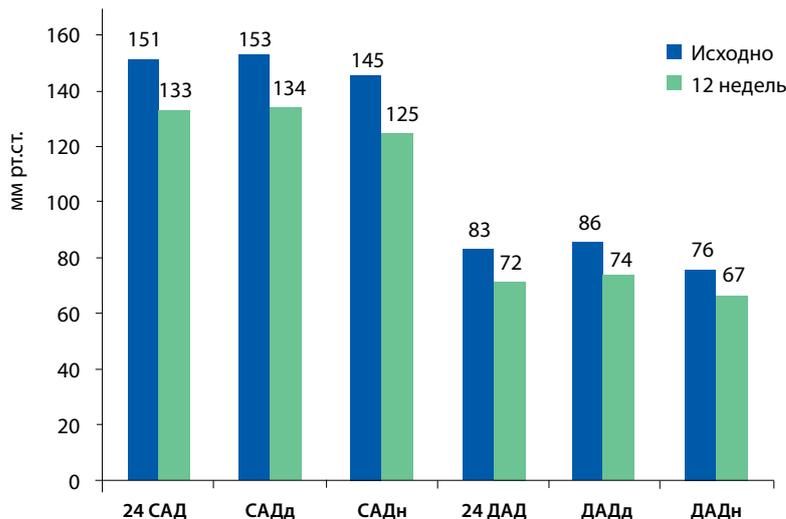
Применение комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон ассоциировалось с достоверным увеличением уровня мочевой кислоты через 12 недель терапии (таб. 2). При этом повышение уровня мочевой кислоты наблюдалось как в группе пациентов без титрации дозы (от 337±83 до 412±79 мкмоль/л), так и в группе пациентов, которым через 4 недели доза препарата была увеличена до 40/25 мг (от 358±88 до 445±95 мкмоль/л). Отсутствие дозозависимости данных изменений может быть связано с исходными межгрупповыми различиями в уровне мочевой кислоты, коротким сроком наблюдения.

Комбинация азилсартана медоксомил/хлорталидон продемонстрировала метаболическую нейтральность, не оказывая существенного влияния на уровень гликемии натощак и липидного спектра, что подтверждает безопасность назначения при СД. Также за время наблюдения не было зарегистрировано электролитных нарушений.

Назначение фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон хорошо переносилось пациентами. Нежелательные явления, возникшие после приема первой дозы препарата и приводящие к прекращению приема препарата, а также серьезные нежелательные явления не были зарегистрированы ни у одного пациента.

Обсуждение

Без эффективного контроля АД нельзя добиться значительного снижения сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и риска



Примечание: 24 АД – 24-часовое АД, АДд – среднеедневное АД, АДн – средненочное АД. p<0,05 – достоверность различий по сравнению с исходными значениями для всех параметров.

Рисунок 4. Динамика показателей периферического АД по данным СМАД

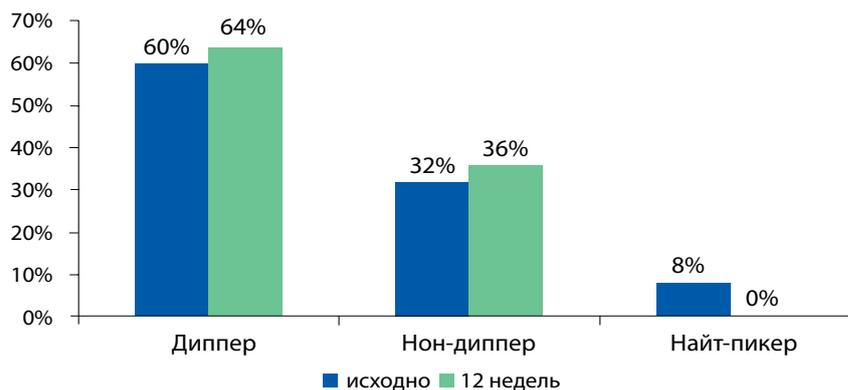
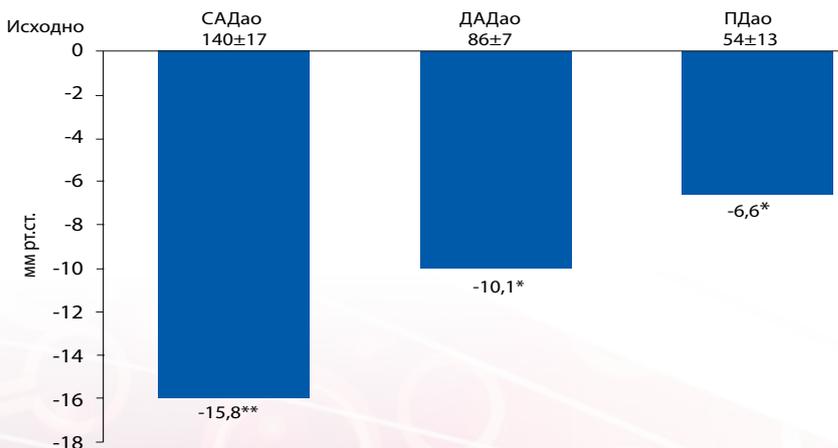


Рисунок 5. Распределение пациентов по суточному индексу САД



Примечание: А_{Дао} – центральное АД; * – p<0,05, ** – p<0,01 – достоверность снижения АД по сравнению с исходными значениями.

Рисунок 6. Динамика параметров центрального АД через 12 недель

развития сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. В недавнем крупномасштабном эпидемиологическом исследовании в странах центральной и восточной Европы показано, что контроль за уровнем целевого АД по-прежнему является недостаточным, причем это относится

Таблица 2. Безопасность назначения азилсартана медоксомил/хлорталидон

Параметры	0 нед.	12 нед.
Креатинин, мкмоль/л	88±14,6	89±14,9
Мочевина, ммоль/л	4,7±1,4	5,0±1,7
СКФ, мл/мин./1,73 м ²	75±14	71±12
Мочевая кислота, мкмоль/л	344±75	427±92**
Глюкоза, ммоль/л	5,6±1,2	5,5±0,9
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±1,2	5,7±1,7
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,3±0,2	1,4±0,4
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,8±0,9	3,7±1,2
Триглицериды, ммоль/л	2,0±0,8	1,9±0,5

Примечание: ** $p < 0,01$ – по сравнению с исходными значениями.

к пациентам, получающим АГТ [11]. По данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ составляет 44%, 73% пациентов осведомлены о наличии у них АГ, 50% принимают АГТ. Доля пациентов, у которых достигается целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст. у пациентов с АГ и <140/85 мм рт.ст. у пациентов с АГ и СД) составляет 23% [12]. Сочетание АГ и СД позволяет рассматривать пациента как имеющего высокий/очень высокий сердечно-сосудистый риск [1], поэтому одной из основных стратегий профилактики является достижение целевого АД. По результатам исследования SPRINT у пациентов без анамнеза СД и инсульта более интенсивный контроль САД с достижением 120 мм рт.ст. сопровождается дополнительным достоверным снижением смертности как от сердечно-сосудистых, так и от всех причин [13].

Необходимость повышения эффективности АГТ и достижения целевых уровней АД приводит к разработке новых более мощных препаратов, в первую очередь в группе БРА, в числе последних – зарегистрированный в России в 2014 г. азилсартана медоксомил [3, 14]. В исследованиях была показана более высокая эффективность азилсартана медоксомила в отношении параметров СМАД по сравнению с валсартаном, олмесартаном [15, 16] и рамиприлом [17].

Результаты многочисленных

крупномасштабных РКИ в области гипертензиологии свидетельствуют о необходимости стартовой комбинированной АГТ для эффективного контроля АД. В российских и европейских рекомендациях по АГ назначение комбинации двух гипотензивных препаратов рассматривается как альтернатива монотерапии уже в начале лечения. Используются комбинации из двух и более антигипертензивных препаратов, одним из которых преимущественно является тиазидный или тиазидоподобный диуретик [1–2]. Недавно появившаяся комбинация азилсартана медоксомила/хлорталидон (Эдарби Кло) в фиксированных дозах 40/12,5 мг и 40/25 мг в полной мере отвечает этим требованиям.

Ранее было выполнено прямое сравнение хлорталидона и гидрохлортиазида в комбинации с БРА азилсартана медоксомилом в отношении антигипертензивной эффективности. В рандомизированном двойном слепом исследовании с титрацией дозы препаратов до достижения целевого уровня АД сравнивали эффекты фиксированной комбинации азилсартана медоксомила/хлорталидон и свободной комбинации азилсартана медоксомила с гидрохлортиазидом у 609 пациентов (средний возраст 56,4 лет, 48,6% мужчин, 10,8% имели в анамнезе СД, 7,9% хроническую болезнь почек, исходно среднее клиническое АД 164,6/95,4 мм рт.ст.) со 2 степенью АГ [5]. Через 2 недели лечения

азилсартана медоксомилом 40 мг всем пациентам добавляли диуретик 12,5 мг на 4 недели (до недели 6) и тем, кто не достиг целевого уровня АД, увеличивали дозу диуретика до 25 мг еще на 4 недели (до недели 10). Первичная переменная интереса была представлена динамикой клинического САД. Через 6 недель терапии в группе азилсартана медоксомила/хлорталидон отмечено достоверно более выраженное снижение клинического САД (-35,1 мм рт.ст.) по сравнению с группой азилсартана медоксомила + гидрохлортиазида (-29,5 мм рт.ст.), что согласуется с данными нашего исследования. Разница средних значений по клиническому АД составила -5,6/-3,7 мм рт.ст. для САД и ДАД ($p < 0,001$) в пользу комбинации с хлорталидоном по сравнению с комбинацией с гидрохлортиазидом [5]. В конце 10 недели различия по клиническому АД в пользу группы азилсартана медоксомила/хлорталидон по сравнению с группой азилсартана медоксомила + гидрохлортиазида сохранялись (разница средних значений АД: -5,0/-2,7 мм рт.ст.; $p < 0,001$). По данным СМАД в конце 6 и 10 недели в группе азилсартана медоксомила/хлорталидон также отмечено более выраженное снижение среднесуточного САД (различия с группой азилсартана медоксомила + гидрохлортиазида составили 5,8 мм рт.ст. (95% ДИ (-8,4--3,2), $p < 0,001$). Целевое АД было достигнуто у 64,1 против 45,9% ($p < 0,001$) пациентов

в группе азилсартана медоксомил/хлорталидон и в группе комбинации с гидрохлортиазидом. Прекращение приема препаратов вследствие нежелательных явлений зарегистрировано в 9,3 и 7,3% случаев ($p=0,38$). Таким образом, результаты исследования свидетельствовали о большей антигипертензивной эффективности фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон по сравнению со свободной комбинацией азилсартана медоксомил с гидрохлортиазидом при отсутствии различий в частоте нежелательных явлений.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании Baker W. et al. [18] (всего 1085 пациентов с АГ 2 степени, длительность 8 недель) изучалась эффективность фиксированных комбинаций азилсартана медоксомил/хлорталидон и олмесартана/гидрохлортиазид с титрованием доз до максимальных в зависимости от уровня АД. Исходно в течение 2 недель пациенты получали плацебо. Далее были рандомизированы к приему комбинаций азилсартана медоксомил/хлорталидон 20/12,5 мг с титрацией до 40/25 мг, азилсартана медоксомил/хлорталидон 40/12,5 мг с титрацией до 80/25 мг и олмесартан/гидрохлортиазид 20/12,5 мг с титрацией до 40/25 мг. Первичной переменной интереса считали изменение клинического

САД через 4 и 8 недель терапии, вторичной – изменение клинического САД в положении сидя от исходного уровня до 4 недели. По результатам исследования у 51,7% пациентов в группе олмесартан/гидрохлортиазид не были достигнуты целевые уровни САД через 4 недели терапии. У 38,4% пациентов в группе азилсартана медоксомил/хлорталидон 20/12,5 мг потребовалась титрация дозы до 40/25 мг и у 34,7% в группе азилсартана медоксомил/хлорталидон 40/12,5 мг потребовалась титрация дозы до 80/25 мг. По достижению целевых уровней АД через 4 недели пациенты продолжали получать стартовую терапию на протяжении всего исследования [14]. Через 8 недель терапии после титрования до более высокой дозы процент пациентов с неконтролируемым АД в конце 4 недели был сопоставим в обеих группах азилсартана медоксомил/хлорталидон ($p<0,05$). Через 12 недель терапии комбинацией азилсартана медоксомил/хлорталидон 40/25 мг среднее снижение клинического АД составило 43/19 мм рт.ст. По данным СМАД выявлено снижение АД на 34/19 мм рт.ст. 85% пациентов достигли целевого уровня САД (<140 мм рт.ст.). В итоге у большинства пациентов были достигнуты целевые уровни АД в группах с низкой и высокой дозами азилсартана медоксомил/хлорталидон по сравнению с

группой олмесартан/гидрохлортиазид, исходя из того, что этой группе у большего числа пациентов проводилось титрование до более высокой дозы.

Заключение

У пациентов с неконтролируемой АГ с/без СД терапия фиксированной комбинацией азилсартана медоксомил/хлорталидон сопровождается выраженным антигипертензивным эффектом в отношении клинического АД, суточного периферического АД, улучшением суточного профиля САД. Впервые продемонстрирована эффективность комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон в отношении центрального систолического, диастолического и пульсового АД. 88% пациентов достигли целевого клинического АД через 12 недель терапии.

Терапия фиксированной комбинацией азилсартана медоксомил/хлорталидон хорошо переносилась и была безопасной. Не зарегистрировано достоверных изменений параметров углеводного или липидного обмена, нежелательных явлений, приведших к отмене препарата.

Фиксированная комбинация азилсартана медоксомил/хлорталидон в дозировках 40/12,5 мг и 40/25 мг может рассматриваться в качестве выбора комбинированной терапии у пациентов с неконтролируемой АГ. ■

Список литературы

1. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* – 2013; 34 (28): 2159–2219.
2. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник.* – 2015; 1: 3–30.
3. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В. Азилсартана медоксомил: новые возможности в лечении артериальной гипертензии. *Фармакологические свойства. Кардиология.* – 2014; 12: 57–62.
4. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину II азилсартана медоксомила в лечении артериальной гипертензии у пациентов с метаболическими нарушениями. *Системные гипертензии.* – 2014; 4: 58–61.
5. Bakris G., Sica D., White W.B. et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil // *Am J. Med.* – 2012; 125: 1229e1–1229.e10.
6. Ernst M.E., Neaton J.D., Grimm R.H. et al. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor intervention trial. *Hypertension.* – 2011; 58: 1001–1007.
7. Ernst M.E., Carter B.L., Goerdt C.J. et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension.* – 2006; 47: 352–358.

УТВЕРЖДЕНА Приказами председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства Здравоохранения и Социального Развития Республики Казахстан от 30 января 2017 г. №6452, 6453

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® Кло

Международное непатентованное название Нет

Лекарственная форма Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 40 мг/12,5 мг и 40 мг/25 мг

Состав 1 таблетка 40 мг/12,5 мг содержит активные вещества: азилсартана медиокомпила калия 42,68 мг (эквивалентно азилсартана медиокомпила свободной кислоты 40,0 мг) хлорталидон 12,5 мг

вспомогательные вещества: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, фумаровая кислота, натрия гидроксид, гидроксипропилцеллюлоза, кросповидон, магния стеарат
Пленочная оболочка: гипромеллоза 2910, титана диоксид (E 171), тальк, полиэтиленгликоль 8000, железа оксид красный (E 172), чернила серые F1 очищенные*

1 таблетка 40 мг/25 мг содержит активные вещества: азилсартана медиокомпила калия 42,68 мг (эквивалентно азилсартана медиокомпила свободной кислоты 40,0 мг) хлорталидон 25 мг

вспомогательные вещества: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, фумаровая кислота, натрия гидроксид, гидроксипропилцеллюлоза, кросповидон, магния стеарат
Пленочная оболочка: гипромеллоза 2910, титана диоксид (E 171), тальк, полиэтиленгликоль 8000, железа оксид красный (E 172), чернила серые F1 очищенные*

* Состав чернил серых F1 очищенных для маркировки: шеллак – 26%, железа оксид черный – 10%, бутанол – 38%, этанол – 26%.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-розового цвета, с надписью «А/С» и «40/12,5» на одной стороне таблетки (для дозировки 40 мг/12,5 мг). Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой серовато-розового цвета, с надписью «А/С» и «40/25» на одной стороне таблетки (для дозировки 40 мг/25 мг).

Показания к применению Лечение гипертензии у взрослых.

Эдарби® Кло – это фиксированная комбинация доз, предназначенная для лечения взрослых пациентов, уровень артериального давления у которых неадекватно контролируется монотерапией азилсартана медиокомпилом.

Способ применения и дозы Рекомендуемая начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40/12,5 мг перорально один раз в день. Обычно близкий к максимальному антигипертензивный эффект достигается в течение 1–2 недель приема, а максимальный эффект достигается к 4 неделе. При необходимости доза может быть повышена до максимума 40 мг/25 мг один раз в сутки. Препарат Эдарби® Кло принимают один раз в день независимо от приема пищи.

Перед началом лечения препаратом Эдарби® Кло необходимо проводить коррекцию сниженного объема жидкости, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек или у пациентов, получающих диуретики в высоких дозах.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты Коррекция дозы препарата Эдарби® Кло у пациентов пожилого возраста не требуется; осторожность и тщательное медицинское наблюдение рекомендованы при использовании у очень пожилых пациентов (≥75 лет), у которых может быть повышен риск развития нежелательных явлений.

Детский возраст Безопасность и эффективность препарата Эдарби® Кло у пациентов в возрасте до 18 лет не установлена.

Пациенты с нарушением функции почек Хлорталидон, компонент препарата Эдарби® Кло, нельзя использовать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и анурии. Опыта применения препарата Эдарби® Кло у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, нет. Пациенты со слабо/умеренно выраженной почечной недостаточностью (СКФ ≥30 – <90 мл/мин/1,73 м²) в коррекции дозы не нуждаются.

Пациенты с нарушением функции печени Коррекция дозы у пациентов с нарушениями функции печени легкой или умеренной степени не требуется. Хлорталидон, компонент препарата Эдарби® Кло, нельзя использовать у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. У пациентов с нарушением печеночной функции тиазиды следует использовать с осторожностью. Незначительные изменения водно-электролитного баланса вследствие применения тиазидовых диуретиков могут спровоцировать развитие печеночной комы. Рекомендован тщательный мониторинг.

Уменьшение объема циркулирующей жидкости У пациентов с уменьшением объема циркулирующей жидкости или солей (например, у пациентов с рвотой, диареей или у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков) применение препарата Эдарби® Кло следует начинать под тщательным медицинским наблюдением, только после коррекции объема. Преходящая гипотензивная реакция вследствие уменьшения объема циркулирующей жидкости не препятствует продолжению лечения, которое обычно можно продолжать без затруднений после стабилизации артериального давления и объема циркулирующей жидкости. У пациентов с уменьшением объема циркулирующей крови и/или солей с артериальной гипертензией может развиться гипотензия.

Сердечная недостаточность У пациентов с артериальной гипертензией и застойной сердечной недостаточностью следует соблюдать осторожность, поскольку опыта применения препарата Эдарби® Кло у этих пациентов нет.

Побочные действия По частоте встречаемости нежелательные реакции распределены следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения. Внутри каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Класс систем органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Анемия
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Повышение уровня мочевой кислоты в крови, гиперурикемия
	Нечасто	Гипокалиемиия, повышение уровня калия в крови, гипонатриемия, снижение уровня натрия в крови, подагра
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, постуральное головокружение
	Нечасто	Синкопальное состояние, парестезия

Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипотензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Диарея, тошнота
	Нечасто	Рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь, зуд
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Мышечные спазмы
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Утомляемость
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышенный уровень креатинина крови
	Часто	Повышение уровня мочевины крови
	Нечасто	Повышение уровня глюкозы крови

Дополнительная информация об отдельных компонентах Во время лечения препаратом Эдарби® Кло могут развиваться нежелательные реакции, наблюдавшиеся во время применения каждого из компонентов по отдельности, но не отмеченные в клинических исследованиях.

Азилсартана медиокомпила Помимо нежелательных реакций, отмеченных выше при использовании препарата Эдарби® Кло, при использовании азилсартана медиокомпила сообщалось о следующих нежелательных реакциях: о периферических отеках, мигрени и повышенном уровне креатинфосфокиназы крови сообщалось как о нечастых нежелательных реакциях. В клинических исследованиях редко сообщалось о случаях почечной недостаточности. Редко может развиваться серьезный отек Квинке (от ≥1/10000 до <1/1000).

Хлорталидон Помимо нежелательных реакций, отмеченных выше при использовании препарата Эдарби® Кло, при использовании хлорталидона сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

Класс систем органов	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, эозинофилия
	Очень часто Часто Редко	Рост уровня липидов крови Гипомагниемия Гиперкальциемия, глюкозурия, ухудшение состояния метаболизма при диабете Гипохлоремический алкалоз
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень редко	
Нарушения со стороны нервной системы	Редко	Головная боль
Нарушения со стороны сердца	Часто Редко	Постуральная гипотензия Нарушения сердечного ритма
	Редко	Аллергический отек лёгких
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Потеря аппетита, малое желудочно-кишечное расстройство
	Редко Очень редко	Запор, боль в желудке Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Внутрипеченочный холестаз или желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто Редко	Крапивница Фотосенсибилизация, кожный васкулит
	Редко	Аллергический интерстициальный нефрит
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Часто	Импотенция

Лабораторные и инструментальные данные

Креатинин сыворотки

Повышение уровня креатинина крови является известным фармакологическим эффектом блокаторов РААС, таких как БРА и ингибиторы АПФ, и связано с выраженностью снижения артериального давления. Лечение препаратом Эдарби® Кло увеличивало частоту встречаемости случаев повышения креатинина крови по сравнению с таковой при использовании азилсартана медиокомпила и хлорталидона. Повышение было преходящим или не прогрессирующим и обратимым, и сочеталось с выраженным снижением уровня артериального давления.

Мочевая кислота

Применение препарата Эдарби® Кло ассоциировалось с повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке, что соответствует известным фармакологическим эффектам диуретиков. Повышение уровня мочевой кислоты находится в зависимости от дозы, усиливаясь с повышением дозы хлорталидона, хотя из групп лечения нечасто поступали сообщения о случаях развития подагры, даже в долгосрочных исследованиях.

Гемоглобин и гематокрит

Применение препарата Эдарби® Кло ассоциировалось с незначительным снижением гематокрита, уровня гемоглобина и незначительным уменьшением количества эритроцитов, что соответствует известным фармакологическим эффектам ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Опыт пострегистрационного применения

При использовании препарата Эдарби® Кло о случаях развития ангионевротического отека сообщалось редко. Пострегистрационных спонтанных сообщений о других нежелательных реакциях обнаружено не было.

Противопоказания Гиперчувствительность к азилсартану медиокомпилу или хлорталидону или к любому вспомогательному веществу; анурия; рефрактерная гипонатриемия; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²); гиперкальциемия; симптоматическая гиперурикемия; одновременное применение с препаратами, содержащими аликисрен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или с почечной недостаточностью (СКФ <80 мл/мин/1,73 м²); беременность и период лактации; детский возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия Эдарби® Кло Фармакокинетика азилсартана медиокомпила и хлорталидона при совместном приеме не изменяется. Исследования взаимодействия препарата Эдарби® Кло с другими лекарственными средствами не проводились, однако таким исследованиям подвергались азилсартан медиокомпила и хлорталидон.

Азилсартана медиокомпила Не наблюдалось никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий в исследованиях азилсартана медиокомпила или азилсартана в сочетании с

амлодипином, антиацетамином, хлорталидоном, дигоксином, флуконазолом, глицеридом, кетоконазолом, метформинном, пилотитазоном и варфаринном.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2 ингибиторы) У пациентов пожилого возраста, пациентов со снижением объема жидкости (включая пациентов, получающих лечение диуретиками), или пациентов с нарушенной функцией почек, сопутствующее введение НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, с антагонистами рецептора ангиотензина II, включая азилсартан, может привести к ухудшению почечной функции, в том числе, к возможной острой почечной недостаточности и повышению уровня калия сыворотки. Поэтому в начале лечения рекомендовано адекватное возмещение объема циркулирующей жидкости и мониторинг почечной функции.

Антигипертензивный эффект препарата Эдарби® Кло может быть ослаблен под действием НПВС, включая селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Двойная блокада РАС Двойная блокада РАС блокаторами рецепторов ангиотензина, ингибиторами АПФ или алискиреном связана с повышенным риском гипотензии, гиперкалиемии и изменения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РАС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина II или алискирена не рекомендуется. Необходимо обеспечить тщательный мониторинг артериального давления, функции почек и уровней электролитов у больных, получающих препарат Эдарби® Кло и другие агенты, воздействующие на РАС.

Не следует назначать алискирен вместе с препаратом Эдарби® Кло пациентам с сахарным диабетом. Избегайте использования алискирена с препаратом Эдарби® Кло у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин).

Хлорталидон Диуретики усиливают эффект куреподобных препаратов и антигипертензивных средств (например, гуанетидин, метилдоп, бета-блокаторы, вазодилаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и БРА). Гипокалиемический эффект хлорталидона может усиливаться применением кортикостероидов, АКПТ, α_2 -агонистов, амфотерицина и карбенолксона.

Препараты калия, заменители соли, содержащие калий, и другие вещества, способные повышать уровень калия

На основе опыта применения других лекарственных препаратов, оказывающих влияние на РААС, одновременное применение препарата Эдарби® Кло с препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, или с другими лекарственными препаратами, способными повышать уровень калия (например, гелирин), может привести к повышению сывороточных уровней калия у пациентов с гипертензией.

Препараты дигиталиса Одновременное применение препаратов дигиталиса может усилить нежелательные эффекты гипокалиемии.

Литий Почечный клиренс лития под действием диуретиков, таких как хлорталидон, снижается, повышая риск развития литиевой токсичности. По причине отсутствия опыта одновременного применения препарата Эдарби® Кло и препаратов лития, применение этой комбинации не рекомендуется. Если применение этой комбинации считается необходимым, при использовании препарата Эдарби® Кло следует проводить мониторинг сывороточных уровней лития.

Аллопуринол Одновременное применение хлорталидона может повышать частоту встречаемости реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

Амантадин Хлорталидон способен повышать риск развития нежелательных эффектов, вызванных применением амантадина.

Антихолинергические средства (например, атропин, бипериден) могут повышать биодоступность хлорталидона путем снижения перистальтики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Противодиабетические лекарственные препараты (препараты для перорального приема и инсулин) Может потребоваться коррекция дозы противодиабетических лекарственных препаратов.

Соли кальция Фармакологические эффекты и соли кальция, и витамина D могут быть повышены до клинически значимых уровней в случае введения вместе с хлорталидоном.

Циклоспорин Одновременное лечение циклоспорином может повысить риск развития гиперурикемии и осложненной формы подагры.

Холестерин В присутствии анionoобменных смол всасывание хлорталидона может нарушаться. Возможно снижение фармакологического эффекта.

Цитотоксические средства Одновременное применение цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфамид, метотрексат) может снизить их выведение почками и усилить их миелосупрессивные эффекты.

Диазоксид Хлорталидон может усилить гипергликемический эффект диазоксида.

Особые указания Активированная ренин-ангиотензин-альдостероновая система У пациентов, чей сосудистый тонус и почечная функция преимущественно зависят от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, пациенты с застойной сердечной недостаточностью или с исходным поражением почек, включая двусторонний стеноз почечных артерий), лечение лекарственными препаратами, оказывающим влияние на эту систему, такими как ингибиторы АПФ и блокаторы рецептора ангиотензина II, ассоциировалось с развитием острой гипотензии, азотемии, олигурии или, в редких случаях, острой почечной недостаточности. При использовании препарата Эдарби® Кло вероятность развития аналогичных эффектов не может быть исключена. Обследование пациентов с гипертензией с активированной РААС должно включать периодическое исследование почечной функции и уровней электролитов.

Чрезмерное снижение уровня артериального давления у пациентов с ишемической кардиомиопатией или ишемическим нарушением мозгового кровообращения может вызвать развитие инфаркта миокарда или инсульта.

Стеноз аортального и митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия Как и при использовании других препаратов, вызывающих расширение сосудов или уменьшение объема циркулирующей жидкости, особая осторожность требуется у пациентов со стенозом аортального или митрального клапана, а также с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией (ГОМК).

Нарушение функции почек Эдарби® Кло Хлорталидон, компонент препарата Эдарби® Кло, нельзя использовать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²). Пациенты со слабо/умеренно выраженной почечной недостаточностью в коррекции дозы не нуждаются. Следует отслеживать ухудшение почечной функции у пациентов с почечной недостаточностью путем периодического мониторинга уровней креатинина сыворотки и электролитов. У пациентов с почечной недостаточностью вероятность сообщений об аномально высоких показателях сывороточного креатинина более высока. У таких пациентов препарат Эдарби® Кло следует тщательно титровать в условиях мониторинга уровня артериального давления и параметров почечной функции. У пациентов со стенозом почечной артерии почечная функция может ухудшаться. У пациентов с заболеванием почек, хлорталидон может спровоцировать развитие азотемии. При очевидном прогрессировании недостаточности почек, о чем может свидетельствовать повышенный уровень АМК, необходимо рассмотреть вопрос о приостановлении или прекращении терапии диуретиками.

Электролитный дисбаланс Как и у любых пациентов, получающих диуретики, периодически должно проводиться определение уровня электролитов сыворотки. Применение тиазидов может вызвать дисбаланс жидкости или электролитов (включая гипокалиемию, гиперкальциемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Настороживающими признаками дисбаланса жидкости или электролитов являются сухость во рту, жажда, слабость, заторможенность, сонливость, беспокойство, мышечные боли или спазмы, мышечная слабость, гипотензия, олигурия, тахикардия и желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота или рвота. Перед началом лечения препаратом Эдарби® Кло водный и электролитный дисбаланс следует скорректировать.

Гипокалиемия Одновременное применение азилсартана медроксомила уменьшает выраженность гипокалиемии, вызванной применением хлорталидона. Одновременное применение препаратов дигиталиса может усилить нежелательные эффекты гипокалиемии. Перед началом лечения препаратом Эдарби® Кло гипокалиемию следует скорректировать. **Гиперкалиемия** Хотя документально зафиксированных фактов развития клинически значимой гиперкалиемии при использовании препарата Эдарби® Кло не было, факторами риска развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность и/или сердечная недостаточность, а также сахарный диабет. Калийберегающие диуретики, препараты калия или содержащие калий заменители соли одновременно с препаратом Эдарби® Кло следует применять с осторожностью.

Гипонатриемия Было показано, что тиазиды усиливают выведение с мочой магния, что может вызвать развитие гипомagneмизма.

Гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз Было показано, что тиазиды вызывают развитие гипонатриемии. Эдарби® Кло нельзя использовать у пациентов с рефрактерной гипонатриемией. Обычно дефицит хлоридов слабо выражен и не требует лечения.

Гиперкальциемия Тиазиды способны уменьшать выведение кальция с мочой и вызывать периодическое и легкое повышение уровня сывороточного кальция при отсутствии известных нарушений метаболизма кальция. Выраженная гиперкальциемия может быть признаком латентного гиперпаратиреоза. Перед проведением исследования функции паращитовидных желез применение тиазидов следует прекратить. Эдарби® Кло нельзя использовать у пациентов с гиперкальциемией.

Первичный гиперальдостеронизм Обычно пациенты с первичным гиперальдостеронизмом не отвечают на применение антигипертензивных лекарственных препаратов, действующих путем ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому, у этих пациентов использование препарата Эдарби® Кло не рекомендуется.

Метаболические и эндокринные эффекты Лечение тиазидами может нарушить толерантность к глюкозе. Поэтому может потребоваться коррекция дозы инсулина или противодиабетического лечения. Во время лечения тиазидами может проявиться латентный сахарный диабет. С лечением тиазидовыми диуретиками ассоциировалось повышение уровней холестерина и триглицеридов.

Гиперурикемия У некоторых пациентов, получающих хлорталидон или другие диуретики, может развиться гиперурикемия или обостриться подагра. Эдарби® Кло нельзя использовать у пациентов с симптоматической гиперурикемией.

Детский возраст Безопасность и эффективность использования препарата Эдарби® Кло у детей и подростков до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Беременность и период лактации Эдарби® Кло нельзя принимать во время беременности. В случае обнаружения факта беременности следует отменить Эдарби® Кло как можно быстрее. Лечение блокаторами рецептора ангиотензина II во время второго и третьего триместров беременности вызывает развитие фетотоксичности у человека (снижение почечной функции, маловодие, замедление окостенения лицевого скелета) и токсичности новорожденных (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкальциемия).

Грудное вскармливание Информация о применении препарата Эдарби® Кло или азилсартана медроксомила во время беременности нет. Однако хлорталидон проникает в грудное молоко. Поэтому применение препарата Эдарби® Кло во время грудного вскармливания не рекомендуется. Во время грудного вскармливания предпочтительно применение альтернативного лечения с лучше установленным профилем безопасности, особенно в случае грудного вскармливания новорожденного или недоношенного ребенка. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или приема препарата, основываясь на необходимости препарата матери.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами С учетом фармакодинамических свойств препарата Эдарби® Кло считается, что он оказывает незначительное влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами. Однако в условиях применения любых антигипертензивных средств следует принимать во внимание возможность развития головокружения или утомляемости.

Передозировка Информация о случаях передозировки препаратом Эдарби® Кло у человека отсутствует.

Азилсартан медроксомил Исходя из фармакологических эффектов, вероятным основным проявлением передозировки азилсартана медроксомила будет симптоматическая гипотензия и головокружение. В процессе проведения контролируемых клинических исследований среди здоровых людей однократные дозы до 320 мг препарата Эдарби® Кло в сутки применялись в течение 7 дней и хорошо переносились. В случае развития симптоматической гипотензии следует проводить поддерживающее лечение и мониторинг основных показателей жизнедеятельности. Азилсартан не удаляется из организма путем проведения диализа.

Хлорталидон Симптомами передозировки хлорталидона являются тошнота, слабость, головокружение и нарушения электролитного баланса. Специфического антидота не существует, но рекомендовано промывание желудка с последующим поддерживающим лечением. Следует проводить мониторинг артериального давления и электролитного баланса и принимать соответствующие меры по их коррекции. Может быть показано внутривенное введение жидкости и электролитов.

Форма выпуска По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из алюминиевой фольги со встроеным в полиэтиленовый слой алаоглоллителем. По 2 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладываются в пачку картонную.

Условия хранения В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 3 года. Не использовать 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-чому, Йодогаву-ку, Осака 532-8686, Япония

Наименование и страна организации-упаковщика Такеда Айленд Лтд, Ирландия

Bray Business Park, Kildrerry Co, Wicklow, Ireland

Брей Бизнес Парк, Килдредери, Ко., Уиклоу, Ирландия

Владелец регистрационного удостоверения Такеда Фармасьютикал США, Инк

One Takeda Parkway, Deerfield, Illinois 60015, USA

Уан Такеда Паркуэй, Дерфилд, Иллинойс 60015, США

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



8. Горбунов В.М. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты. – М.: Логосфера, 2015 – 240 с.
9. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. Клиническая фармакология и терапия. – 2014; 23 (3): 4–27.
10. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. – Москва, 2012. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf
11. Sever P.S., Messerli F.H. Hypertension management 2011: optimal combination therapy // Eur Heart J. – 2011; 32 (20): 2499–2506.
12. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014; 13 (6): 4–11.
13. SPRINT Research Group; Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control // N. Engl J. Med. – 2015; 373 (22): 2103–2116.
14. Карпов Ю.А. Фиксированная комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона – новые возможности контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией. Атмосфера. Новости кардиологии. – 2016; 1: 39–44.
15. Sica D., White W.B., Weber M.A. et al. Comparison of the novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil vs valsartan by ambulatory blood pressure monitoring. J. Clin Hypertens (Greenwich). – 2011; 13 (7): 467–472.
16. White W.B., Cuadra R.H., Lloyd E. et al. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. J. Hypertens. – 2016; 34 (4): 788–97.
17. Bonner G., Bakris G.L., Sica D. et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. J. Hum Hypertens. – 2013; 27: 479–486.
18. Baker W.L., Nigro S.C., White W.B. Efficacy of azilsartan medoxomil with chlorthalidone in hypertension // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2014; 12 (7): 791–798.

Гормоны щитовидной железы и миокард. Клиническое значение синдрома низкого трийодтиронина



Ю.С. Рудык – д.м.н., профессор, С.Н. Пивовар – к.м.н.
ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

В настоящее время большинство молекулярных и клеточных механизмов влияния гормонов щитовидной железы (ГЩЖ) на сердечно-сосудистую систему (ССС) хорошо изучено. Среди основных выделяют эффекты, связанные с действием тиреоидных гормонов (ТГ) на уровне генома, негеномные, обусловленные прямым влиянием ТГ на миокард (включая мембраны, саркоплазматический ретикулум и митохондрии), а также воздействие ТГ на периферическую циркуляцию [13].

Основные продукты ЩЖ – тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) – синтезируются под воздействием тиреотропного гормона (ТТГ). ЩЖ преимущественно секретирует Т4 (80–85%). Около 80% циркулирующего Т4 превращается на периферии в результате дейодирования при помощи дейодиназы 1 и 2 типа (с удалением атома йода из внутреннего кольца молекулы) в активную форму Т3 (35%) или реверсивный Т3 (45%), и лишь 15–20% Т3 образуется в самой ЩЖ. Этот процесс является главным источником Т3.

Реверсивный Т3 представляет собой очень слабый агонист, который образуется в относительно больших количествах при хронических болезнях, при углеводном голодании и в организме плода. Преобладающей метаболически активной молекулярной формой гормона является, по-видимому, Т3, поскольку он связывается с рецепторами клеток-мишеней со средством, в 10 раз превышающим средство Т4.

В настоящее время процесс дейодирования в тканях считается важным механизмом, посредством которого сами клетки регулируют

количество активного гормона. Имеющиеся данные демонстрируют, что уровень Т3 значительно снижается после инфаркта миокарда (ИМ) в модели у животных и у людей в связи с уменьшением превращения Т4 в Т3 и увеличением конверсии Т4 в реверсивный rТ3 с помощью дейодиназы III.

Хотя синдром низкого трийодтиронина долгое время считался полезным адаптивным механизмом, активирующимся в условиях стресса, некоторые исследования показали, что низкий уровень Т3 за счет избыточного превращения Т4 в rТ3 может оказывать неблагоприятное прогностическое влияние на различные острые и хронические нарушения ССС [23, 50]. Важно отметить, что многие изменения функции ССС, наблюдающиеся при субклиническом гипотиреозе, прогрессируют в случае нормализации тиреоидного статуса [42].

На основании доказательств, полученных на клеточной модели (from cells), на модели у животных и у людей, кажется вероятным, что своевременное применение ТГ может способствовать регенера-

ции поврежденного миокарда [41]. ГЩЖ играют важную роль в пренатальном развитии миокарда [39]. В неонатальном периоде повышение плазменного уровня Т3 модулирует трансформацию фетальных миокардиальных белков (тяжелые цепи миозина) в зрелую форму (изоформы α и β).

На ранних этапах поражения миокарда происходит активация генов, ответственных за синтез фетальных протеинов, предлагающая дифференциацию клеток [39]. В этом контексте на раннем этапе патологии синдром низкого трийодтиронина может способствовать репарации миокарда, однако в долгосрочной перспективе может привести к непоправимому повреждению.

Существует гипотеза, согласно которой низкий уровень Т3, развивающийся вскоре после ишемии миокарда (т.е. гипотиреоз сердца), и заместительная терапия трийодтиронином могут противодействовать прогрессированию патологического ремоделирования миокарда, благоприятно влияя на выживаемость миоцитов, уменьшение выражен-

ности интерстициального фиброза в неишемизированном миокарде, предотвращение микрососудистых потерь и замедление патологической гипертрофии.

Митохондрии – посредники влияния ТГ на миокард

Гибель миоцитов в настоящее время признается важнейшим фактором в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [16, 17, 36]. Вместе с тем апоптоз миоцитов является важным событием после острого ИМ и может быть ответственным за гибель большей части последних во время острой ишемии, а также за прогрессирующее уменьшение их числа на протяжении подострой и хронической стадии. Апоптоз был выявлен в перинфарктной зоне. Ингибирование апоптоза миоцитов улучшает функцию левого желудочка (ЛЖ).

Трийодтиронин приводит к активации внутриклеточных сигнальных киназ. В эксперименте было продемонстрировано, что трийодтиронин уменьшает апоптоз клеток в условиях стресса. Один из основных механизмов кардиопротекторного эффекта включает активацию фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы (PI3K/Akt) и внеклеточной регулируемой киназы 1 и 2 типа (ERK1/2). Добавление Т3 в сыворотку культуры миоцитов предотвращало ишемически индуцированный апоптоз через Akt-опосредованный механизм.

Таким образом, Т3 может подавлять апоптоз кардиомиоцитов после острого ИМ. В модели ишемии-реперфузии сердца крыс Лангендорфа использование Т3 значительно усиливало восстановление функции и снижение апоптоза миоцитов посредством активации PI3K/Akt и ERK1/2.

Предполагается, что кардиопротекторное влияние ГЩЖ осуществляется через регулирование функции митохондрий. Их вклад в биоэнергетические функции последних осуществляется за счет непосредственного участия в регулировании потока кальция в ише-

мизированном миоците, синтеза активных форм кислорода и антиоксидантных реакциях [22]. Неудивительно, что митохондриальная дисфункция играет решающую роль в возникновении и развитии сердечной недостаточности (СН) [1, 22].

Эти данные показывают важность новых терапевтических подходов, направленных на поддержание функционирования митохондрий.

ГЩЖ известны как модуляторы митохондриального биогенеза. Изменение статуса ЩЖ ассоциируется с биоэнергетическим ремоделированием миокардиальных митохондрий и глубокими модификациями в биохимических процессах кардиомиоцитов, что в конечном счете отражается на морфофункциональном состоянии миокарда в целом.

Недавнее исследование показало, что раннее применение Т3 предотвращает ремоделирование сердца и уменьшает интенсивность апоптоза кардиомиоцитов посредством восстановления функций митохондрий в модели постишемической СН. Предложенные механизмы, лежащие в основе этого кардиопротекторного эффекта Т3, обусловлены регуляцией митохондриального транскрипционного фактора (mtTFA), пролиферацией пероксисом через активацию γ -рецепторов коактиватора 1 α (PGC 1 α) и открытием защитных митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов (mitoK-АТФ) [17].

Продемонстрировано, что СН может также быть вызвана перегрузкой митохондрий кальцием во время ишемии [36]. Нарушение гомеостаза Ca²⁺ является универсальным механизмом СН у человека и других млекопитающих и в значительной степени зависит от снижения экспрессии кальциевой АТФазы саркоплазматического ретикула (SERCA) или ее ингибирования фосфоламбаном (PLB).

Уменьшение активности SERCA при заболеваниях сердца приводит к перегрузке цитозоля кальцием с последующим снижением сократи-

мости миоцитов, митохондриальной дисфункцией, что в конечном счете обуславливает гибель клетки.

Установлено, что ГЩЖ являются мощными регуляторами экспрессии SERCA2а-помпы и сократимости кардиомиоцитов. Существует тесная корреляция между скоростью поглощения кальция саркоплазматическим ретикулом и соотношением PLB к SERCA2а в миоцитах при гипотиреозе, эутиреозе, что определяет инотропную функцию сердца. При этом низкая экспрессия SERCA при гипотиреозе может быть восстановлена коррекцией гормонального статуса посредством применения ГЩЖ.

Более того, исследования, проведенные с участием людей (биопсия миокарда), показали, что применение Т3 в физиологических дозах в острый период ИМ приводило к восстановлению уровня кальция в ишемизированной зоне, в отличие от пациентов, которые не получали экзогенный Т3 [17]. Вполне вероятно, что синдром низкого трийодтиронина, который наблюдается в ходе эволюции заболевания сердца, может способствовать патологическому ремоделированию миокарда за счет нарушения функционирования митохондрий и их кальциевой перегрузки.

В последнее время была доказана важная роль микроРНК в ингибировании митохондриально-опосредованного пути апоптоза кардиомиоцитов [49]. В частности, микроРНК-30 активно экспрессируется в кардиомиоците, однако ее уровень значительно снижается в ответ на окислительный стресс или во время ишемии/реперфузии [21, 30, 47].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в модели ишемии/реперфузии миокарда у крыс 3-дневное применение физиологических доз Т3 способно поддерживать сократительную способность миокарда и функцию митохондрий в приграничной области ишемического повреждения и что этот эффект связан с поддержанием уровней микроРНК-30а.

ГЩЖ и интерстиций миокарда и сосудов

Наряду с кардиомиоцитами сердце содержит много других «немиокардиальных» клеток, таких как фибробласты, эндотелиоциты, гладкомышечные миоциты и клетки иммунной системы, которые играют важную роль как в физиологическом, так и патологическом состоянии.

Во время повреждения миокарда кардиофибробласты подвергаются преобразованию от клеток покоя, участвующих в поддержании внеклеточного матричного гомеостаза, в активные клетки, которые играют центральную и динамическую роль в репарации зоны некроза.

Этот метаморфоз кардиофибробластов ассоциируется с несколькими различными фенотипическими стадиями, включающими пролиферацию клеток, хемотактическую миграцию, ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса. Данные процессы координируются продукцией специфических цитокинов: интерлейкинов (например, IL-1 и IL-6), хемокинов и факторов роста (к примеру, TNF- α и TGF- β) [5, 12, 43, 45].

Среди основных эффектов репарации экстрацеллюлярного матрикса выделяют непрерывный синтез и депонирование интерстициального коллагена, что связано с дерегулированием матричных металлопротеиназ (MMP) и тканевых ингибиторов (TIMPs). Указанные изменения ухудшают диастолическую функцию миокарда, что наряду со снижением сократительной способности ведет к прогрессированию СН [5, 7, 46].

Предполагается, что ГЩЖ играют важную роль в гомеостазе экстрацеллюлярного матрикса. Это было доказано в моделях с гипо-/гипертиреозом. Сообщалось, что синтез мРНК коллагена типа I, основного фибриллярного коллагена в сердце, подавляется ГЩЖ. В аналогичных опытах с индуцированной ГЩЖ миокардиальной гипертрофией было обнаружено увеличение активности MMP1, MMP2 и TIMP2 без признаков миокардиального

фиброза или воспалительной реакции [24].

T3 также может подавлять активацию некоторых факторов транскрипции, таких как активаторные протеины-1 (AP-1), которые индуцируют ММП и экспрессию гена коллагена. Гипотиреоидное состояние приводит к экспрессии предшественников коллагена в культуре кардиофибробластов крыс. Применение ГЩЖ инвертирует этот эффект только в присутствии рецепторов к тиреоидным гормонам α и β (TR β и TR α) [59].

В целом экспериментальные данные показывают, что ГЩЖ могут избирательно подавлять кардиофиброз и имеют большое значение в регрессии фиброза. Однако о влиянии клинического использования физиологических доз ГЩЖ на ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса в условиях окислительного стресса никогда не сообщалось. G. Nicolini и соавт. (2013) предполагают, что изучение указанного вопроса может иметь решающее значение в аспекте нового терапевтического подхода в лечении СН ГЩЖ [38].

Недавние исследования продемонстрировали, что экспрессия некоторых типов микроРНК, которые прямо или косвенно влияют на регуляцию сердечного фиброза, меняется после ИМ или других патологий [47]. Так, семейство микроРНК-29 играет важную антифибротическую роль.

Однако ее экспрессия снижается в условиях модели ишемии и гипертрофии миокарда [21]. МикроРНК-29 состоит из микроРНК-29a, -29b и -29c, которые преимущественно экспрессируются в кардиофибробластах. Блокирование микроРНК-29 приводит к повышению фиброобразования. Предполагается, что микроРНК-29 является ингибирующим фактором миокардиофиброза. Применение T3 в модели ишемии/реперфузии миоцитов крыс индуцировало экспрессию микроРНК-29c [38].

Влияние ГЩЖ на коронарные артерии

Наряду с кардиомиоцитами и кардиофибробластами эндотелиаль-

ные клетки микрососудов играют важную роль в регуляции и поддержании функции сердца. Недостаточность ангиогенеза является одной из причин дисфункции миокарда. Об этом свидетельствует уменьшение плотности капилляров в миокарде при таких заболеваниях человека, как аортальный стеноз, дилатационная и ишемическая кардиомиопатия [28]. Задokumentирован эффект ангиогенеза ГЩЖ [11, 35, 44].

Индукцированное ГЩЖ прорастание эндотелиальных клеток было описано в различных моделях: на хорионаллантоисной мембране и в культуре ткани ЛЖ [8]. Молекулярные механизмы проангиогенного действия ГЩЖ обусловлены негеномным трансмембранным взаимодействием с интегрином $\alpha v \beta 3$. Трансдукция сигналов ГЩЖ опосредована митогенактивированной протеинкиназой ERK1/2, что приводит к потоку транскрипций нескольких ответственных за ангиогенез генов, таких как основной фактор роста фибробластов (bFGF) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [2].

Этот проангиогенный эффект может быть усилен при помощи перекрестного взаимодействия интегринов между рецептором ГЩЖ и рецепторами сосудистого эндотелиального ростового фактора (VEGF), а также основного фактора роста фибробластов (bFGF) [32].

Предполагается, что йодтиронины способны стимулировать ангиогенез через усиление экспрессии фактора индуцируемого гипоксией 1 α (HIF-1 α), транскрипционного фактора, имеющего большое значение для развития коллатералей в условиях ишемии [15, 17]. Предлагаемый механизм включает взаимодействие гормона с TR β в цитозоле и активацию сигнальной Р13К [19].

ГЩЖ также оказывают влияние на сосудистые миоциты. T3-индуцированная дилатация артериол негеномна и связана, очевидно, с повышением синтеза оксида азота. Локальное преобразование T4 в T3, по-видимому, – основной вазодилатирующий механизм тироксина [9].

Показано, что ГЩЖ также обладают TRα-зависимым релаксационным механизмом.

Генетическая линия мышей с заблокированным TRα-фактором демонстрирует повышенный коронарный тонус. *In vitro* во время ишемии гладкого миоцита мыши с заблокированным TRα-фактором применение ГЩЖ приводило к снижению сократимости за счет повышения активности K⁺-каналов [34].

Кроме того, использование ТЗ сопровождалось подавлением экспрессии цитокинов и пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток в экспериментальной модели коронарного атеросклероза. Этот эффект, по крайней мере, частично зависит от ингибирования ангиотензина II [18].

Значение ГЩЖ в регуляции ССС подтверждается нарушениями коронарного кровотока, уменьшением плотности артериол и измененными параметрами эхокардиографии при гипотиреозе [31].

ГЩЖ и гипертрофия ЛЖ

Ремоделирование сердца прослеживается во время прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, включающих гипертрофию оставшихся миоцитов. Патологическая гипертрофия сердца описана как один из наиболее важных независимых факторов повышения смертности. Гипертрофия миокарда развивается как общий адаптивный ответ на стрессовое состояние. Сигнальные пути гипертрофии (например, нейрогормональная стимуляция и окислительный стресс) жестко регулируются для поддержания кардиального гомеостаза и предотвращения патологического ремоделирования сердца.

Патологическая гипертрофия ассоциируется с нарушением роста капилляров в миокарде, неблагоприятными изменениями в экстрамиокардиальном матриксе, развитием фиброза. Данное состояние поддерживается высокими уровнями ангиотензина II, TNF-α и катехоламинов в плазме и, возможно, связано со снижением активности C-Jun киназы и p38. Напро-

тив, физиологическая гипертрофия миокарда характеризуется параллельным ростом сосудистой сети, отсутствием фиброза и перепрограммирования генов на фетальный путь метаболизма [33].

ГЩЖ индуцируют многие из сигнальных путей, которые активируются во время физиологической гипертрофии, в том числе такие как PI3K/AKT/mTOR и GSK3β. Доказано, что ГЩЖ вызывают физиологическую гипертрофию миокарда посредством регуляции специфических генов, кодирующих структурные и функциональные белки. В кардиомиоцитах ГЩЖ активируют кальциевую АТФазу 2 типа саркоплазматического ретикула (SERCA2), α-МНС, Na/K-АТФазы; подавляют активность K⁺-каналов, β-МНС, PLB, TRα1 и Na⁺/Ca²⁺ потока [29].

Таким образом, ГЩЖ регулируют экспрессию специфических генов, оказывающих существенную роль в сократительной функции миокарда и предотвращают активацию фетальных генов, ответственных за патологическую гипертрофию.

Регулирование гена тяжелых цепей альфа-миозина (ТЦМ-α)

Механизм, при помощи которого ГЩЖ регулируют активность гена ТЦМ-α, интенсивно изучался. Было установлено, что трийодтиронин влияет на данный ген через эпигеномные факторы и микроРНК. В модели гипотиреоза крыс применение трихостатина (ингибитор гистоновое деацетилирование) в сочетании с ТЗ значительно увеличивало транскрипцию ТЦМ-α, тем самым демонстрируя потенциальную роль гистонов как кофакторов трийодтиронина в регуляции транскрипции кардиальных ТЦМ-α [10].

Недавно было выявлено, что представители семейства микроРНК (микроРНК-208a, микроРНК-208b, и микроРНК-499), локализованной в локусах генов тяжелых цепей β-миозина, образуют сложную регуляторную сеть, ответственную за гипертрофию миокарда.

Физиологические уровни микроРНК-208a необходимы для правильной электрической проводимости в миокарде. Четырехкратное увеличение уровня микроРНК-208a ассоциируется с гипертрофией сердца у мышей, что сопровождается подавлением экспрессии белка миостатина-1, связывающегося с трийодтиронином. Миостатин-1 подавляет гипертрофические процессы [6]. Дерегулирование сигналов ГЩЖ при заболеваниях сердца приводит к снижению соотношения β-МНС/микроРНК-208a. Указанная величина нормализуется во время применения ГЩЖ *in vitro* [6].

Эти данные демонстрируют, что физиологические концентрации ГЩЖ необходимы для поддержания оптимальных уровней микроРНК и тяжелых цепей миозина. Трийодтиронин ассоциируется с физиологической гипертрофией миокарда и, возможно, будет положительно влиять на постинфарктное ремоделирование миокарда и течение ИМ [20].

Классическая нейрогормональная модель СН базируется на теории гиперэкспрессии нейрогормональных молекул. В дополнение к этой парадигме все больше доказательств, что уровень различных гормонов и метаболических сигналов может снижаться при этой патологии.

Список гормонов, уровень которых снижается при СН, включает гормон роста, его тканевой посредник – инсулиноподобный фактор роста-1, ГЩЖ (в частности синдром низкого трийодтиронина) и анаболические стероиды. Кроме того, СН часто осложняется инсулинорезистентностью [14].

Клиническое значение синдрома низкого трийодтиронина при СН

Считается, что синдром низкого трийодтиронина – это не проявление или признак гипотиреоза. Характер сдвигов в гормональном статусе вторичен и определяется не природой заболевания, а его тяжестью. У больных с СН может быть снижен уровень ТЗ одновременно с

нормальными или почти нормальными уровнями Т4 и ТТГ.

Предполагается, что данное состояние обусловлено дефектом конверсионного механизма Т4 в Т3. В условиях экспериментальной СН активность кардиальной дейодиназы III, конвертирующей Т4 в обратный (реверсивный) rТ3 и Т3 в Т2, была повышена в 5 раз. По данным многих исследований ученых, синдром низкого Т3 определяет плохой прогноз пациентов с заболеваниями ССС.

Из 199 больных СН 31% тяжелых пациентов имели синдром низкого трийодтиронина, определяемый как уровень общего Т3 <80 нг/дл. Аналогичная распространенность (34%) была зарегистрирована в другом исследовании 132 больных СН. В выборке из 573 пациентов с СН (основной этиологический фактор – ишемическая болезнь сердца) синдром низкого трийодтиронина, определяемый как уровень свободного Т3 <2 пг/мл, был выявлен в 30%.

На протяжении 12-месячного наблюдения кардиальная и общая смертность была выше в группе больных с синдромом низкого трийодтиронина. Уровень свободного Т3 был самым сильным и независимым предиктором смерти в многофакторном анализе. Значение низкого Т3, как предсказатель неблагоприятного прогноза, было подтверждено в более позднем исследовании с участием 311 пациентов с СН. Уровень Т3 также коррелирует с максимальным потреблением O_2 и величиной фракции выброса ЛЖ.

23 пациента с СН (фракция выброса – 22%) получали Т3 инфузионно от 6 до 12 часов. Основные предполагаемые результаты этого наблюдения – снижение периферического сосудистого сопротивления и увеличение сердечного выброса. Было проведено контролируемое исследование, цель которого – оценить 3-дневную инфузию Т3 в группе пациентов с СН с синдромом низкого Т3 (базальный уровень свободного Т3 – 1,74 пг/мл) [40].

Инфузия Т3 привела к нормализации уровня трийодтиронина и к значимому увеличению ударного объема. Применение Т3 обуславливает снижение уровней циркулирующих нейрогормонов, таких как норадреналин, альдостерон и натрийуретический пептид.

На сегодняшний день исследований с использованием Т3 у больных СН очень мало и они краткосрочны. Сдерживающим фактором для их проведения является опасение, что трийодтиронин может быть вредным у больных с СН из-за: 1) увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), 2) аритмогенного воздействия и 3) повышения энергозатрат.

Указанное объясняется тем, что Т3 действует на клетки синусового узла и приводит к активации β -адренорецепторов. На самом деле ни в одном исследовании, в котором пациенты с СН получали Т3 или Т4, не наблюдалось ни увеличения ЧСС, ни доказательств ишемии или клинически значимых аритмий, даже если уровень Т3 был выше верхней границы нормы.

Напротив, в них было продемонстрировано, что снижение ЧСС и уровня норадреналина возможно за счет улучшения гемодинамики [40]. Краткосрочное применение Т3 увеличивает ударный объем, но не инотропную функцию сердца. Предполагается, что Т3 действует главным образом на периферическое сосудистое сопротивление и постнагрузку.

При этом трийодтиронин не повышал работу сердца и потребление энергии [40]. При эмиссионно-позиционной томографии было доказано, что у больных с гипотиреозом периферическое сосудистое сопротивление и постнагрузка увеличены, в то время как функция сердца была снижена.

В экспериментальной модели изолированного перфузированного сердца использование Т3 улучшало работу сердца без повышения потребления кислорода. Способность Т3 уменьшать кислородную цен-

ность каждого сокращения миокарда является важным клиническим аспектом взаимоотношения трийодтиронина и СН, учитывая, что энергетика миоцита играет важную роль в прогрессировании данной патологии. Этот своеобразный эффект Т3 – еще один убедительный аргумент в пользу применения трийодтиронина при синдроме низкого Т3 у больных с СН.

Альтернативный подход заключался в использовании аналогов трийодтиронина [4]. Один из них – это 3,5-дйодтиропропионовая кислота (DITPA), имеющая многие эффекты трийодтиронина на миокард, в том числе генный (например, оба активируют саркоплазматическую кальциевую АТФазу 2 типа (SERCA2), не влияя на ЧСС. В исследовании с участием 19 пациентов с умеренно тяжелой СН применение DITPA на протяжении 4 нед. улучшало функцию сердца и уменьшало ОПСС. Однако результаты исследования II фазы применения DITPA были неутешительными, поскольку препарат ухудшал симптомы СН [25]. Причиной этого может быть высокая доза DITPA.

Выводы

Экспериментальные и клинические данные показывают, что ГЩЖ играют фундаментальную роль в обеспечении сердечно-сосудистого гомеостаза как в физиологических, так и в патологических условиях. Низкие уровни ГЩЖ ассоциируются с патологическим ремоделированием сердца и СН. Синдром низкого Т3 определяет плохой прогноз пациентов с заболеваниями ССС. Восстановление нормального уровня трийодтиронина может противодействовать прогрессированию патологического ремоделирования сердца, ингибированию апоптоза кардиомиоцитов, улучшению инотропной функции, а также перфузии миокарда. ■

Список литературы находится в редакции.

Впервые опубликована в медицинской газете «Здоров'я України 21 сторіччя», №15–16 (436–437), август 2018 г.

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-гипосцические, 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 (Фрамингемское 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 существующих 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 АТ₁-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, обладающие потенциалом в отношении предупреждения болезни Альцгеймера. Одним из основных факторов, приводящих к болезни Альцгеймера, является накопление бета-амилоида (пептида Аβ42). 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 Аβ42 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

гидрохлортиазида 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 цереbroваскулярных событий.

Заключение

Артериальная гипертония – 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. Szewieczek J., Dulawa J., Gminski J., Kurek A., Legierska K., Francuz T., et al. Better cognitive and physical performance is associated

Нитресан

нитрендипин

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета Фармации
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
№N010356, N010357 от 11 сентября 2017 г.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название

Нитресан

Международное название

Нитрендипин

Лекарственная форма

Таблетки 10 мг, 20 мг.

Состав

Одна таблетка содержит:

активное вещество – нитрендипин 10 мг, 20 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, повидон 25, натрия докунат, магния стеарат.

Описание

Нитресан 10 мг: таблетки круглой формы, с плоской поверхностью, желтого цвета, с разделительной риской на одной стороне таблетки и с указанием дозировки «10» на другой стороне, диаметром 7 мм.

Нитресан 20 мг: таблетки круглой формы, с плоской поверхностью, желтого цвета, с разделительной риской на одной стороне таблетки и с указанием дозировки «20» на другой стороне, диаметром 7 мм.

Разделительная риска не предназначена для разламывания таблетки на две равные половины.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов, селективные. Дигидропиридиновые производные. Нитрендипин.

Код АТХ C08CA08.

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция и биодоступность

Быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта 88%. Биологический полупериод абсорбции составляет 30–60 минут. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови 1–3 ч. после приема препарата, средняя максимальная концентрация составляет около 6,1–19 мкг/л.

Учитывая выраженный эффект «первичного прохождения» через печень (first-pass эффект), системная биодоступность нитрендипина составляет 20–30%.

Распределение

96–98% нитрендипина связывается с белками плазмы крови (альбумином). Гемодиализ неэффективен. Объем распределения в равновесном состоянии составляет 5–9 л/кг, поэтому гемодиализ и плазмаферез неэффективны.

Биотрансформация/Выведение

После перорального введения нитрендипин претерпевает значительные метаболические изменения уже при первом прохождении через печень (first-pass эффект). Метаболизируется в печени, в основном путем окисления. Метаболиты фармакологически неактивны. Менее 0,1% принятой дозы выводится в неизменном виде. Нитрендипин выводится преимущественно через почки: около 77% от принятой дозы, остальная часть нитрендипина выводится через кишечник.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) нитрендипина после приема внутрь составляет около 8–12 часов. Нитрендипин и его метаболиты не кумулируют в организме.

Поскольку нитрендипин выводится преимущественно посредством метаболизма в печени, пациенты с хроническим заболеванием печени имеют более длительный период выведения и в 2–3 раза более продолжительный $T_{1/2}$ нитрендипина. У пациентов с нарушением функции почек не требуется специальной коррекции дозы.

Фармакодинамика

Нитресан является блокатором кальциевых каналов 1,4-дигидропиридинового типа, который действует как антигипертензивное средство.

Нитресан ингибирует трансмембранное прохождение ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов. Это приводит к защите от чрезмерного проникновения кальция в клетку, ингибирования кальций-зависимых миогенных сокращений гладкой мускулатуры сосудов, снижению сосудистого периферического сопротивления, снижению патологически повышенного артериального

давления крови, незначительному натрийуретическому эффекту, особенно в начале лечения.

Показания к применению

– Лечение эссенциальной (первичной) гипертензии.

Способ применения и дозы

Взрослые:

Лечение строго индивидуально в соответствии с тяжестью заболевания.

Нитресан 10 мг: 1 таблетка два раза в сутки (утром и вечером), что составляет 20 мг нитрендипина в сутки.

В случае недостаточного снижения артериального давления врач может увеличить суточную дозу до 2-х таблеток два раза в сутки, что эквивалентно приему 40 мг нитрендипина в сутки.

Нитресан 20 мг: 1 таблетка один раз в сутки (утром), что составляет 20 мг нитрендипина ежедневно.

В случае недостаточного уменьшения артериального давления суточная доза может быть увеличена вдвое, т.е. назначена 1 таблетка два раза в сутки, что эквивалентно приему 40 мг нитрендипина в сутки.

Максимальная суточная доза составляет 40 мг ежедневно.

Применение других лекарственных препаратов, подавляющих или стимулирующих систему СYP3A4, может вызвать необходимость корректировки дозы препарата Нитресан или, при неизбежности, отмену препарата Нитресан.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста и пациенты с нарушением функции печени

Лечение пациентов с дисфункцией печени следует начинать с более низкой дозы (10 мг нитрендипина = 1 таблетка препарата Нитресан 10 мг/день); пациент должен находиться во время терапии под тщательным медицинским наблюдением (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы у этих пациентов не требуется.

Дети и подростки

Нитресан не следует принимать детям и подросткам до 18 лет. Безопасность и эффективность нитрендипина у детей и подростков младше 18 лет не доказана.

Способ применения

Для приема внутрь. Таблетки рекомендуется принимать утром после еды, проглатывая их целиком и запивая достаточным количеством жидкости (например, стакан воды). Запрещается запивать грейпфрутовым соком. Активное вещество нитрендипин чувствительно к свету, поэтому таблетки должны извлекаться из блистера непосредственно перед употреблением.

Продолжительность приема препарата

О продолжительности приема препарата принимает решение лечащий врач.

Побочные действия

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто встречающиеся побочные действия (часто: $>1/100$, $<1/10$) – головная боль, сердцебиение, вазодилатация, отеки, вздутие живота, чувство слабости и тревога. Эти побочные действия не считаются, как правило, тяжелыми. За исключением чувства слабости и тревоги можно побочные действия объяснять механизмом действия нитрендипина.

К наиболее тяжелым побочным нечастным действиям ($>1/1000$, $<1/100$) принадлежат артериальная гипотензия, стенокардия (боль за грудиной) и аллергические реакции, включая ангиоотеки. Эти побочные действия могут в зависимости от их сложности требовать немедленной терапевтической интервенции.

Ниже приведенная частота появления побочных реакций определена согласно следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (по имеющимся данным нельзя определить).

В рамках каждой группы частота нежелательных эффектов представлена в порядке убывания тяжести проявлений.

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы:

Очень редко: лейкопения, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: головная боль.

Часто: тревога.

Нечасто: парестезия, головокружение, утомляемость, обмороки, нервозность, мигрень, сонливость, нарушения сна.

Нарушения органов зрения:

Нечасто: нарушение зрения, затуманенное зрение.

Нарушения со стороны органов слуха и лабиринта:

Нечасто: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердечной-сосудистой системы:

Очень часто: «приливы» крови к коже лица, периферические отеки.

Нечасто: артериальная гипотония.

Часто: особенно в начале лечения могут возникнуть приступы стенокардии или у пациентов с диагностированной стенокардией может увеличиться частота, продолжительность и тяжесть приступов; аритмия, тахикардия, вазодилатация.

Редко: лейкоцитокластический васкулит.

Очень редко: инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны дыхательной системы органов грудной клетки и средостения:

Нечасто: одышка, диспноэ, носовое кровотечение.

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

Нечасто: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, запор.

Очень редко: гиперплазия десен, метеоризм.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:

Нечасто: гиперчувствительные кожные реакции, такие как зуд, крапивница, сыпь, светочувствительность, аллергические реакции, ангионевротический отек.

Очень редко: экссфолиативный дерматит, ангиоотеки.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:

Нечасто: миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто: учащенные позывы к мочеиспусканию, полиурия.

Нарушение со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

Очень редко: эректильная дисфункция, гинекомастия, меноррагия.

Общие расстройства и реакции в месте аппликации:

Нечасто: увеличение веса, потливость.

Очень редко: лихорадка.

Сообщение о подозрении на побочные реакции

Сообщать о подозрении на побочные реакции по следующему адресу: ТОО «ПРОМ.МЕДИК.КАЗ»

г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9,
тел.: +7 (727) 260-89-36, e-mail: sekretar@prommedic.kz

Противопоказания

– гиперчувствительность к активному веществу, к иному антагонисту кальция 1,4-дигидропиридинового типа, или же к какому-либо вспомогательному веществу

– нестабильная стенокардия (в связи с тем, что лекарственный препарат у таких пациентов может способствовать развитию миокардиальной ишемии и левосторонней сердечной недостаточности)

– острый инфаркт миокарда (в течение первых 4 недель)

– стеноз аортального клапана тяжелой степени

– кардиогенный шок

– одновременный прием рифампицина

– беременность и период грудного вскармливания

– детский и подростковый возраст до 18 лет

– лица с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Ларр-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные препараты, которые

ингибируют СYP3A4 системы

и, следовательно, мо-

гут привести к

увеличению плазменных концентраций нитрендипина, например:

- макролидные антибиотики (например, эритромицин)
- ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир)
- противогрибковые препараты группы азолов (например, флуконазол)
- антидепрессанты, нефазодон и флуоксетин
- хинупристин/дальфопристин
- вальпроевая кислота
- циметидин и ранитидин.

При одновременном применении с этими агентами необходимо контролировать артериальное давление и, при необходимости, рассмотреть вопрос о сокращении дозы Нитресана.

При одновременном применении нитресан повышает концентрацию в плазме крови хинидина, теофиллина и дигоксина (почти в два раза).

Нитрендипин метаболизируется с помощью ферментной системы цитохрома CYP3A4 которая находится в слизистой оболочке кишечника и в печени. Лекарства, подавляющие, или стимулирующие эту ферментативную систему, могут модифицировать эффект первого прохождения через печень (first-pass эффект) или клиренс нитрендипина.

В случае приема нитрендипина одновременно с ниже приведенными лекарствами следует принимать во внимание как объем, так и продолжительность взаимодействия.

Рифампицин. Рифампицин сильно индуцирует ферментативную систему цитохрома P450 3A4. Одновременное применение рифампицина и нитрендипина приводит к значительному уменьшению биодоступности нитрендипина (а также других дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов), и к ослаблению его антигипертензивного эффекта. Поскольку это может привести к ослаблению действия нитрендипина, **нельзя** применять нитрендипин одновременно с рифампицином.

Макролидные антибиотики (эритромицин, тролеандомицин, кларитромицин, рокситромицин) подавляют систему цитохрома P450 3A4, и поэтому нельзя исключать повышение концентрации нитрендипина в плазме при одновременном применении нитрендипина с макролидными антибиотиками.

Ингибиторы протеазы ВИЧ (ампренавир, атазанавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир, сахинавир)

Препараты этого типа были описаны как мощные ингибиторы ферментативной системы цитохрома P450 3A4. Поэтому нельзя исключать возможного увеличения концентрации нитрендипина в плазме при его совместном применении с этими ингибиторами протеазы.

Противогрибковые препараты группы азолов (кетоназол, итраконазол, флуконазол)

Однако известно, что они ингибируют систему цитохрома P450 3A4. Были описаны взаимодействия этих лекарств с иными дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов. При применении этих лекарств вместе с пероральным применением нитрендипина нельзя исключать значительное увеличение биодоступности нитрендипина в результате снижения его метаболизма в результате first-pass эффекта. При комбинировании этих препаратов с нитрендипином пациент должен находиться под тщательным наблюдением врача при постоянном контроле артериального давления; в случае необходимости, врач может принять решение о снижении дозы нитрендипина.

Нефазодон. Этот антидепрессант является мощным ингибитором цитохрома P450 CYP3A4. Поэтому нельзя исключать потенциальную возможность увеличения концентрации нитрендипина в плазме в связи с его одновременным применением с нефазодоном.

Флуоксетин. Опыт применения структурно схожего дигидропиридинового антагониста кальция – нимодипина – показал, что одновременный прием нимодипина и антидепрессанта флуоксетина приводит к увеличенной концентрации нимодипина в плазме – приблизительно на 50%.

Одновременно был значительно уменьшен уровень флуоксетина в плазме, причем это не касалось активного метаболита, норфлуоксетина. Поэтому нельзя исключать клинически значимое повышение концентраций нитрендипина при одновременном применении флуоксетина.

Вальпроевая кислота. Применение вальпроевой кислоты приводит в результате ферментативной ингибции к увеличению концентрации в плазме структурно подобного блокатора кальциевых каналов нимодипина, нельзя исключать увеличение плазменной концентрации нитрендипина, которое приводит к увеличению

его эффективности при одновременном применении его с вальпроевой кислотой.

Квинупристин/дальфопристин. Одновременное применение квинупристина/дальфопристина может приводить к увеличению плазменных концентраций нифедипина. Учитывая этот факт, при одновременном применении этих препаратов с нитрендипином рекомендуется контролировать артериальное давление пациента и, при необходимости, своевременно уменьшить дозу нитрендипина.

Циметидин, ранитидин. Прием циметидина – в меньшей степени также ранитидина – может привести к повышенному уровню нитрендипина в плазме и, следовательно, усиленному действию нитрендипина.

Теоретически возможные взаимодействия
Противосудорожные препараты, индуцирующие систему CYP3A4 цитохрома P450, как например, фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин

Подробных исследований, направленных на изучение потенциального взаимодействия между нитрендипином и противосудорожными препаратами, не проводилось. Однако, известно, что фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин являются потенциальными индукторами ферментативной системы CYP3A4 цитохрома P450 и, таким образом, могут вызвать клинически значимое уменьшение биодоступности нитрендипина. Это может привести к уменьшенному действию нитрендипина. Если из-за одновременного применения фенитоина, фенобарбитала или карбамазепина принимается повышенная доза нитрендипина, следует после отмены противосудорожного препарата снизить дозу нитрендипина.

Лекарственные средства, понижающие артериальное давление крови

Бета-адреноблокаторы и/или другие антигипертензивные вещества

Антигипертензивный эффект нитрендипина может усиливаться с бета-адреноблокаторами и/или одновременно принимаемыми гипотензивными средствами, такими, как например:

- диуретики
- АСЕ-ингибиторы
- антагонисты рецепторов ангиотензина 1 (AT-1 подтип)
- другие антагонисты кальция
- блокаторы альфа-рецепторов
- ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ-5)
- альфа-метилдопа.

Миорелаксанты. Продолжительность и интенсивность воздействия таких миорелаксантов, как панкуроний или векуроний, может быть повышена у пациентов, принимающих нитрендипин.

Дигоксин. Одновременный прием дигоксина может вызвать увеличение плазменных концентраций дигоксина. Поэтому следует контролировать появление симптомов передозировки дигоксина. При необходимости следует уменьшить дозу гликозида, учитывая уровень дигоксина в плазме крови.

Взаимодействия с пищевыми продуктами и напитками

Грейпфрутовый сок

Грейпфрутовый сок подавляет систему цитохрома P450 3A4. Поэтому, одновременное применение препарата и сока грейпфрута приводит к повышению плазменного уровня нитрендипина, что может усилить его антигипертензивное действие.

Опыт применения структурно подобным антагонистом кальция нисолдипином показал, что этот эффект может продолжаться минимально 3 дня с момента последнего приема грейпфрутового сока.

Поэтому употребление грейпфрута/грейпфрутового сока следует избегать при приеме нитрендипина.

Особые указания

С осторожностью следует принимать при:

Нарушения функции печени

Прежде всего, у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) может быть выведение действующего вещества замедлено, в результате чего может появиться нежелательная гипотензия. Пациентам с дисфункцией печени следует начинать прием с дозы 1 таблетки Нитресана 10 мг в день с более частым контролем уровня артериального давления. В случае резкого падения артериального давления крови необходимо отменить препарат. В случаях декомпенсированной сердечной деятельности, а также при синдроме слабости синусного узла, при отсутствии кардиостимулирующего обеспечения, требуется особое внимание к состоянию пациента и тщательный мониторинг сердечной деятельности при приеме препарата Нитресан.

Использование у пожилых пациентов

Пожилые пациенты должны быть особенно осторожны при увеличении дозы.

Этот препарат содержит моногидрат лактозы. Пациентам с редким наследственным заболеванием непереносимости галактозы, врожденным недостатком лактазы или мальабсорбцией глюкозы и галактозы Нитресан не показан.

Применение в педиатрии

Учитывая недостаток данных о безопасности и эффективности препарата в педиатрической практике, рекомендуется воздержаться от его назначения в детском возрасте до 18 лет.

Беременность и кормление грудью

Препарат Нитресан противопоказан во время беременности и грудного вскармливания.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

В период лечения артериальной гипертензии необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта или соблюдать осторожность при работе с различными механизмами и станками. Это особенно актуально в начале лечения, при повышении доз, при переходе на иную терапию и при одновременном применении препарата с алкоголем.

Передозировка

Симптомы: приливы, головная боль, гипотензия (коллапс кровообращения) и изменение частоты сердечных сокращений (тахикардия или брадикардия).

Лечение: мероприятия при отравлении: промывание желудка с последующим приемом активированного угля. Тщательное наблюдение за состоянием жизненно важных функций. При выраженном снижении АД, следует в/в введение допамина или норадrenalина. Рекомендуется обратить внимание на возможные негативные воздействия катехоламинов (особенно при нарушении сердечного ритма). При брадикардии следует использовать атропин или орципреналин. Быстрое улучшение состояния происходит после повторного внутривенного введения 10 мл 10% глюконата кальция или 10% хлорида кальция, с последующей длительной инфузией кальция (не допуская возможного развития гиперкальциемии). Также эффективны катехоламины, но в значительно более высоких дозах. Последующее лечение должно ориентироваться на нивелирование наиболее выраженных симптомов. Гемодиализ неэффективен, возможно, что гемоперфузия и плазмозофрез не будут эффективны.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной оранжевого цвета и фольги алюминиевой.

По 2, 3 или 6 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C!

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

4 года.

Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/владелец регистрационного удостоверения

«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.»

Телчска 377/1, Милхе

140 00 Прага 4

Чешская Республика

Адрес организации, принимающей на территории

Республики Казахстан претензии от потребителей

по качеству продукции (товара), ответственной за

пострегистрационное наблюдение за безопасностью

лекарственного средства:

ТОО «ПРОМ.МЕДИК.КАЗ»

г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9,

Тел.: +7 (727) 260-89-36

E-mail: sekretar@prommedic.kz

PRO.MED.CS
Praha a.s.

- 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., Vasan 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.

Иммунологические исследования в ревматологической клинике. Путь длиной в семь десятилетий



М.В. Головизнин¹, В.Т. Тимофеев², Н.С. Лахонина¹, Ю.Р. Булдакова¹

¹ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

² ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

В статье представлены особенности иммунологических исследований в ревматологической клинике, с этапа их основания до настоящего времени.

Введение

В 1948 г. Гарри Роуз и соавт. опубликовали результаты исследований, показавшие, что сыворотка крови больных ревматоидным артритом (РА) вызывает значимую агглютинацию сенсibilизированных эритроцитов барана по сравнению с несенсibilизированными. Тем самым было подтверждено предположение, сделанное ранее Э. Ваалером, о наличии в сыворотке крови ревматоидного фактора – белкового агглютинина, как впоследствии оказалось, антитела класса IgM, тропного к иммуноглобулину G, экспрессированному на эритроцитах [1]. Клинико-диагностическое и патогенетическое значение реакции Ваалера-Роуза было по-настоящему оценено лишь на рубеже 1950–1960-х гг., когда «нутриционная теория» патогенеза заболеваний соединительной ткани (ЗСТ) стала уступать место теориям аутоиммунитета и системного воспаления. Вместе с тем открытие ревматоидного фактора стало одной из тропинок, по которым в клиническую медицину пришла «неинфекционная иммунология», давшая начало учению о трансплантации, аллергии, аутоиммунитете, иммуноонкологии и т.д.

Системные ЗСТ стали наиболее изучаемой моделью в клинической иммунологии, во многом обусловили ее беспрецедентную динамику и выход на лидирующие позиции современной медицины. Вместе с тем такое взрывное развитие медицинской иммунологии имело и оборотную сторону в виде накопления диспропорций и перекосов морфофункционального подхода к изучению иммунной системы, таких, например, как растущий разрыв между клиникой и лабораторными исследованиями, о котором мы скажем далее.

Аутоантитела в лабораторной диагностике ЗСТ

Более 50 лет назад иммунологические методы в ревматологии позволили идентифицировать целый спектр различных аутоантител, сформулировать само понятие аутоиммунитета и очертить круг аутоиммунных заболеваний (АИЗ). Позже наблюдение за механизмами аутоантителогенеза поставило на повестку дня тестирование клеточного иммунитета. Обнаружение в сыворотке крови больных ЗСТ аутоантител различной специфичности имеет порой решающее

диагностическое значение для подтверждения нозологической формы, определения активности воспаления и оценки прогноза болезни. Аутоантитела направлены против аутоантигенов – нормальных компонентов клеток и тканей, которые могут локализоваться внутриклеточно, на клеточной поверхности или экстраклеточно. Наиболее обширная группа АИЗ ассоциируется с аутоантителами к внутриклеточным аутоантигенам, субстратом которых являются ядра клеток, ферменты цитоплазмы, рибосомы, ферменты цитохрома P450, митохондрии, лизосомы. Аутоантитела к внутриклеточным компонентам ядра клетки определяются как антигнуклеарные антитела. Они не обладают органоспецифичностью и направлены против антигенов ядер клеток, представленных во всех тканях и органах. Различные аутоантитела при АИЗ реагируют с разными структурами ядра клетки, что характеризует специфику этих аутоантител и определяет их применение в качестве диагностических маркеров. Одновременная идентификация аутоантител к ядерным и цитоплазматическим антигенам позволяет проводить дифференциальную диагностику аутоиммунной патологии (табл. 1).

Хотя аутоантитела характеризуют системную аутоиммунную реакцию организма в целом и чаще всего не являются строго



Таблица 1. Диагностическое и патогенетическое значение аутоантител

Аутоантитела	Диагностическое и патогенетическое значение
Аутоантитела к двухцепочечной ДНК (анти-ds-ДНК)	Являются наиболее специфичным маркером для СКВ. При эффективной терапии титр этих антител значительно снижается. С помощью ИФА у здоровых лиц анти-ds-ДНК выявляются в 2,5% случаев, при СКВ – в 40–70%, при лекарственной волчанке не выявляются, а при РА, ЮРА, системной склеродермии, болезни Шегрена определяются в 4–17% случаев
Аутоантитела к одноцепочечной ДНК (анти-ss-ДНК)	Неспецифичны по отношению к определенным заболеваниям, присутствуя в организме при СКВ, заболеваниях соединительной ткани, ревматоидном артрите, склеродермии и синдроме Шегрена
Аутоантитела к экстрагируемому ядерному антигену Sm	Встречаются в 10–30% случаев при СКВ. Негативные результаты не исключают наличия СКВ. Клиническими признаками, связанными с присутствием Sm-антител, являются агрессивное течение заболевания, поражение ЦНС, волчаночные психозы и относительная сохранность функции почек
Аутоантитела к гистонам	Представляют собой одну из разновидностей антинуклеарных антител и определяются в основном при СКВ, являясь ее ранними маркерами. Выявляются у 80% больных СКВ, а также у больных первичным билиарным циррозом, РА (в 15–50%) и склеродермией. Часто определяются у пациентов с лекарственной красной волчанкой после приема таких лекарств, как гидралазин и прокаинамид. Однако у таких больных отсутствуют антитела к ds-ДНК
Антитела к нуклеосомам	Обнаруживаются при СКВ со специфичностью, близкой к 100%. Нередко свидетельствуют о поражении почек (люпус-нефрите)
Антитела к рибосомальным белкам Р	Специфичны для СКВ. Встречаются у 10–20% больных с СКВ. Они взаимодействуют с фосфоропотеинами рибосом и встречаются преимущественно у больных СКВ с поражением центральной нервной системы, почек и печени. Их обнаружение специфично для СКВ, протекающей с волчаночным психозом
Антитела к антигенам митохондрий AMA-2	Антитела к антигенам митохондрий М-2, расположенным на внутренней мембране органеллы. Характерны для первичного билиарного цирроза печени. Также могут быть обнаружены при других заболеваниях печени (30%) и при прогрессирующем системном склерозе (7–25%)
Антитела к рибонуклеопротеиду	Выявляются у 100% больных со смешанным заболеванием соединительной ткани (синдромом Шарпа) и почти у половины больных СКВ. Титр антител коррелирует с клинической активностью заболевания
Антитела к центромерам	Обнаруживаются при ограниченной форме склеродермии, при CREST-синдроме (кальциноз, синдром Рейно, эзофагит, телеангиоэктазии) у 70–90% пациентов. Их наличие указывает на благоприятный прогноз заболевания, низкую вероятность поражения внутренних органов
Антитела к цитоплазматическому антигену Jo-1 (к гистидин-тРНК-синтетазе)	Обнаруживаются у 25–35% больных дерматомиозитом. Часто связаны с системными проявлениями: легочным фиброзом и синдромом Рейно
Аутоантитела к нативному ядерному антигену SS-A	Наиболее часто определяются у пациентов с синдромом Шегрена (40–80% случаев), при СКВ (30–40%) и при первичном билиарном циррозе (20%), практически в 100% случаев красной волчанки у новорожденных. Обычно встречаются в популяции больных СКВ с выраженной симптоматикой фотосенситивных кожных проявлений
Аутоантитела к Ro-52	Выявляются при различных аутоиммунных заболеваниях, но наиболее характерны для СКВ и синдрома Шегрена
Аутоантитела к SS-B	Находят почти исключительно у женщин (29:1) при синдроме Шегрена (40–80%), но также при диссеминированной красной волчанке (10–20%). При синдроме Шегрена в основном встречается комбинация антител к SS-A и SS-B
Аутоантитела к Scl-70	Антисклеродермальные антитела (антитела к топоизомеразе) выявляются при диффузной и, реже, при ограниченной форме системной склеродермии, CREST-синдроме. Они высокоспецифичны для склеродермии и являются плохим прогностическим признаком относительно развития легочного фиброза
Аутоантитела к Pm-Scl	Обнаруживаются у 50–70% пациентов с комбинацией симптомов полимиозита, дерматомиозита и склеродермии. Распространенность составляет 3% при склеродермии (диффузная форма) и 8% при дерматомиозите и полимиозите

Ревматоидный фактор (РФ)	Определяется у 75–80% больных ревматоидным артритом, кроме того, обнаруживается при синдроме Шегрена, склеродермии, дерматомиозите, гипергаммаглобулинемиях, В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях. По своей природе ревматоидный фактор – это антитела против Fc-фрагментов IgG. Чаще (до 90% случаев) эти антитела относятся к IgM, но встречаются и IgG-, IgA- и IgE-антитела
Антитела к циклическому цитрулиновому пептиду (анти-ЦЦП)	Показано, что антитела к линейному синтетическому пептиду, содержащему необычную аминокислоту цитрулин, присутствуют в 79% сывороток от больных РА со специфичностью для РА 97% и обнаруживаются на очень ранней стадии РА. Кроме того, тест позволяет дифференцировать эрозивную и неэрозивную формы РА. У анти-ЦЦП-положительных пациентов отмечается большая степень повреждения хряща по сравнению с анти-ЦЦП-отрицательными пациентами. Прогностическая ценность метода возрастает, если его используют в комбинации с РФ. Этот тест позволяет дифференцировать РА с другими заболеваниями соединительной ткани

Примечание. ИФА – иммуноферментный анализ, СКВ – системная красная волчанка, РА – ревматоидный артрит, ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит, ЦНС – центральная нервная система.

специфичными для одного конкретного ЗСТ, их наличие позволяет провести дифференциальную диагностику в первую очередь с системными воспалительными заболеваниями инфекционной природы.

Открытие аутоантител стимулировало углубление изучения иммунных реакций в клинике и поставило на повестку дня понятие базисной иммуномодулирующей терапии, которая зародилась именно в ревматологии как метод лечения ЗСТ. Пути развития иммуномодулирующей терапии в ревматологии имели немало парадоксов, проб и ошибок. Такие антиревматоидные модифицирующие течение болезни препараты, как делагил, сульфасалазин, пеницилламин, внедренные в клинику в середине XX в., изначально считались этиотропными на основании устаревших и отвергнутых ныне представлений об инфекционной (бактериальной или паразитарной) природе РА. Тем не менее они продемонстрировали значимый клинический эффект и снижение уровня аутоантител на фоне терапии. В то же самое время «научно обоснованное» с теоретической точки зрения применение гормонов тимуса в ревматологической клинике на практике оказалось намного менее успешным. Наконец, последние полтора десятилетия ознаменовались появлением избирательной (таргетной) иммунотерапии, о которой речь пойдет ниже.

Тимус в ревматологической клинике. Орган, который долгое время не замечали

Установление центральной роли тимуса в становлении клеточной системы иммунитета в середине прошлого века пробудило большой интерес к вилочковой железе со стороны врачей разных специальностей, включая ревматологов. Уже в 1970–1980-е гг. появилась возможность сгруппировать целый ряд заболеваний и синдромов, при которых обнаруживались те или иные морфологические изменения в вилочковой железе (табл. 2). Как оказалось, аутоиммунные и ревматические болезни занимают в этой группе одно из ведущих мест.

Если в педиатрической практике «клиническая тимология» стала формироваться в рамках проблемы первичных иммунодефицитов, то у взрослых, как видно из таблицы 2, на первый план выступила тимомегалия и опухоли тимуса (тимомы). Тимомы взрослых не менее чем в 40% случаев сочетаются с АИЗ, из которых на первом месте стоит тяжелая миастения – неврологическое АИЗ, связанное с выработкой аутоантител к холинорецепторам. Примерно у 30% больных тимомой выявляется миастения, у 23% – РА в сочетании с синдромом Шегрена или без него. СКВ, кожные аутоиммунные и аутовоспалительные болезни (пузырчатка, пемфигоид, красный плоский лишай, кожно-слизистый кандидоз) выявляются

примерно у 20% больных тимомой, гипогаммаглобулинемия – у 6%. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона в сочетании с тимомой представлены в литературных публикациях в виде описания клинических случаев. Вышеуказанные данные позволяют утверждать, что системные ЗСТ при тимомах нередко проявляются в виде «микстов» – сочетаний нескольких аутоиммунных синдромов. Напротив, прицельное морфологическое исследование тимуса при АИЗ почти всегда выявляло те или иные отклонения от нормы.

В этой связи логично полагать, что для морфофункциональной оценки тимуса *in vivo* необходим комплексный подход, который, наряду с лабораторным тестированием функции Т-клеток и уровня тимических гормонов, включал бы ультразвуковые исследования, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, медиастиноскопию с биопсией, радионуклидное сканирование тимуса с помощью изотопов галлия и технеция. Однако до настоящего времени этот комплексный подход к патологии тимуса так и не вышел за пределы онкогематологии. Это связано, во-первых, с анатомическими трудностями визуализации (а также физикальных методов исследования) неувеличенного тимуса у взрослых лиц, включая подростков, во-вторых, с утвердившимся мнением, что вилочковая железа в постпубертатном



Таблица 2. Тимус-ассоциированные заболевания и синдромы

Патоморфология тимуса		Ассоциированные заболевания и синдромы
Врожденная гипоплазия		Первичные иммунодефициты: ретикулярная дизгенезия, синдром Ди Джорджи, синдром Луи-Бар, синдром Незелоффа и др.
Инволюция тимуса	возрастная	Иммунодефицит, связанный со старением
	акцидентальная	Приобретенный иммунодефицит, связанный со стрессом, инфекцией, токсическим или радиационным воздействием
Тимомегалия		Тимико-лимфатический статус, недостаточность коры надпочечников
Опухоль	тимомы (с минимальной атипией эпителиальных клеток или без таковой)	Гипергаммаглобулинемическая пурпура, миастения, ревматоидный артрит, кожно-слизистый кандидоз, пемфигоид, СКВ, синдром Гуда
	рак (с выраженной атипией эпителиальных клеток)	Дерматомиозит, неспецифический язвенный колит, миастения, идиопатическая тромбоцитопения, апластическая и пернициозная анемия, лейкемия
	киста тимуса	Саркоидоз, лимфогранулематоз, болезнь Шегрена
Атрофия паренхимы тимуса с расширением внутридолькового периваскулярного пространства или без такового		Эндокринные заболевания (евнухоидизм, болезнь Аддисона, болезнь Кушинга, гипертиреоз, акромегалия)
		Системные и локальные аутоиммунные заболевания (дерматомиозит, склеродермия, СКВ, РА, болезнь Хашимото, болезнь Бехчета, болезнь Шегрена, болезнь Уиппла, аутоиммунная гемолитическая анемия)

Примечание. СКВ – системная красная волчанка, РА – ревматоидный артрит.

периоде подвергается инволюции и в возрасте 40–45 лет полностью замещается жировой тканью, что не всегда и необязательно сопровождается патологией. В-третьих, при наличии явной иммунопатологии, например, системных АИЗ, одни морфологи на вскрытии видели уменьшение тимуса, другие – его гиперплазию. Иммунологи же долго не могли прийти к согласию относительно того, что первично, что вторично – является тимус пусковым фактором АИЗ или же их мишенью (аутоиммунный тимит). Затянувшиеся дискуссии и неопределенность их результата привели к тому, что на практике тимус словно перестали замечать. Даже в детской кардиохирургии до недавнего времени полная или частичная тимэктомия во время операции проводилась с чисто тактической целью – обеспечить оптимальный доступ к камерам сердца. Что касается клинической иммунологии АИЗ, то изучение Т-клеточного иммунитета сводилось к тестированию все возрастающего пула объектов иммунной периферии – популяций Т-лимфоцитов крови и иммунотропных молекул, секретируемых

этим клетками. Таким образом, если, например, в неврологии и эндокринологии изучение центральных и периферических органов, а также связи между ними проходит достаточно пропорционально, то в клинической иммунологии сложился очередной парадокс в виде гигантского перекоса в сторону изучения периферийных феноменов и явной недооценки функции центра, в данном случае – тимуса. При этом фундаментальная иммунология все громче говорит о ведущей роли вилочковой железы и процессов, происходящих в ней, в патогенезе иммунопатологии взрослых, включающей в себя аутоиммунную патологию.

Взаимопонимание между морфологами, иммунологами и клиницистами стало намечаться только в последние годы. Так, исследования, проведенные на большом аутопсийном материале, показали, что тимус сохраняет свою функциональную активность и у взрослого человека, а его полная инволюция происходит только в глубокой старости. Те дегенеративные изменения в тимусе, которые морфологи выявляли у умерших больных, оказались ранней

(акцидентальной) инволюцией тимуса – следствием сопутствующих заболеваний.

Патоморфологи пришли также к выводу, что гиперплазия тимуса при АИЗ имеет место не за счет истинного увеличения паренхимы органа, а за счет расширения внутридольковых периваскулярных пространств и накопления в них лимфоидных фолликулов. Эти феномены не представляют собой аутоиммунного тимита и не являются специфичными для АИЗ. Периваскулярные пространства тимуса отделены от истинной паренхимы тимических долек непрерывной мембраной, и процессы, происходящие в них, не затрагивают непосредственно саму вилочковую железу. Что касается истинной паренхимы тимуса, то при всех исследованных системных или органоспецифичных АИЗ в ней не отмечалось признаков воспаления, а была выявлена очаговая атрофия разной степени выраженности. Особенно тяжелая атрофия отмечалась при СКВ. Возникновение очагов атрофии в тимусе может не совпадать по времени с манифестацией АИЗ или значительно опережать ее [2].

Каким образом атрофические процессы в тимусе могут влиять на генез АИЗ?

Ответить на этот вопрос стало возможным в связи с установлением стадий процесса созревания Т-клеток. Показано, что созревание Т-лимфоцитов в тимусе проходит в два больших этапа. Во-первых, в ходе положительной селекции в кортикальном слое тимуса незрелые тимоциты, приликая к эпителиальным клеткам коры тимуса, экспрессируют свой главный Т-клеточный рецептор. Во-вторых, созревшие тимоциты переходят в медуллярную зону тимуса и претерпевают отрицательную селекцию, в ходе которой Т-клоны, имеющие высокоаутореактивные рецепторы, удаляются путем апоптоза. Таким образом, в норме в периферическую кровь проникают Т-лимфоциты, имеющие как бы среднюю по выраженности аутореактивность, которая недостаточна для аутоагрессии, но способна обеспечить кооперацию с другими клетками иммунной системы, необходимую для иммунного ответа. Наконец, именно в тимусе созревает популяция Т-регуляторных клеток, которые на данном этапе развития науки считаются супрессорами иммунного ответа. Было также показано, что инволюция и атрофия тимуса не приводят к полному прекращению развития Т-клеток. Т-клеточная селекция может происходить и на периферии, в тканях, генетически родственных тимусу (кожа, другие виды эпителия). Хотя такое Т-клеточное развитие не является полноценным и происходит в гораздо более медленном темпе, оно в какой-то мере компенсирует недостаток тимической дифференцировки.

В связи с вышесказанным можно сделать предположение, что очаговая атрофия тимического эпителия в кортикальной или медуллярной зоне вилочковой железы ведет к прекращению или извращению отдельных этапов Т-клеточного созревания. Несозревшие Т-клетки, возможно, попадают на периферию. В этих условиях роль стимуляторов созревания Т-лимфоцитов могут

брать на себя другие ткани. Большая часть антигенов тимуса, обеспечивающих созревание Т-лимфоцитов, может выявляться и на периферии. Так, особенностью аутоиммунного воспаления является аномальная экспрессия на периферических клетках иммуотропных белков – HLA-антигенов II класса (на синовиоцитах суставов больных РА, на кератиноцитах кожи при псориазе, на клетках тубулярного эпителия почек при СКВ). Эти белки в норме присутствуют только на клетках иммунной системы и, в частности, опосредуют созревание тимоцитов в тимусе. Подобный феномен (не получивший до настоящего времени убедительного объяснения) нехарактерен для «банальных» воспалительных процессов бактериальной природы [3]. Если вышесказанное верно, то процессы периферического Т-клеточного онтогенеза, происходящие вне гемато-тимического барьера, должны приводить к повреждению окружающих тканей вследствие выброса разнообразных цитокинов и адгезивных межклеточных взаимодействий. Более того, аутореактивные Т-клоны с необычным, «незрелым» фенотипом обнаружены в очагах аутоиммунного воспаления при РА, СКВ, псориазе, неспецифическом язвенном колите и других АИЗ. Вирусная теория происхождения АИЗ до сих пор обсуждается в научной литературе. Сказанное выше позволяет по-иному взглянуть на проблему асептического воспаления тимуса (вирусного тимита), последствия которого (в виде очаговой атрофии коры или мозгового вещества) можно рассматривать как своеобразный мостик к АИЗ, даже если между вирусной инфекцией тимуса и манифестацией АИЗ имеется большой временной промежуток.

Исследование клеточного иммунитета в клинической практике

Иммунологический сизифов труд и поиск выхода из этой ситуации

Анатомо-физиологический разрыв между иммунологическим центром и периферией не преодолен

до настоящего времени. В практической иммунологии изучение Т- и В-клеточного иммунитета большей частью сводится к тестированию все возрастающего пула объектов иммунной периферии – популяций Т-лимфоцитов циркулирующей крови, составляющих около 5% от общего пула лимфоцитов, а также цитокинов, хемокинов, медиаторов внутриклеточного сигнала и других молекул, секретируемых этими клетками. Тем не менее хотя периферическая кровь в конкретный момент времени содержит небольшой процент клеток лимфоцитарного пула, их исследование имеет большое клиническое значение. Кровь является средством транзита иммунокомпетентных клеток (ИКК) между иммунными органами и очагами воспаления. В связи с этим мы вправе ожидать, что в состоянии транзита находятся наиболее активные компоненты иммунной системы.

Известно, что до 80% иммунных клеток человека находятся в лимфоидных железах кишечника, но в клинике подходы к изучению иммунной системы кишечника до сих пор не выработаны даже при таких болезнях, как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. Мембранные рецепторы ИКК объединены в настоящее время в систему «кластеров дифференцировки» (антигенов CD), которых насчитывается около трех сотен, при том, что эта система регулярно пополняется вновь открытыми молекулами. По образному выражению видного российского иммунолога проф. И.Г. Козлова, «система CD-антигенов, с которой сталкивается теперь каждый иммунолог, пока не дождалась своего Менделеева. Она пополнялась, пополняется и будет пополняться; искать в ней какую-то систему можно весьма относительно. Этот хаос на самом деле может наступить, до него осталось не так далеко. В соответствии с правилами комбинаторики утверждается, что количество клеток в нашем организме значительно меньше, чем количество возможных комбинаций их поверхностных рецепторов...» [4]. Данная ситуация прежде всего



проявляется в крайне высокой вариабельности показателей клеточного иммунитета в норме. Разбросы этих данных у здоровых доноров оказались настолько значительны, что позволило некоторым исследователям трактовать «иммунологическую норму» как сугубо индивидуальный феномен для каждого конкретного человека [5].

Сложность интерпретации лабораторных данных в клинической иммунологии связана еще и с тем, что она за последние 40–50 лет несколько раз практически полностью обновляла комплекс исследовательских методик. На смену морфологическим способам оценки иммунных клеток, которые практиковались в 1960-х гг., пришли методики розеткообразования, основанные на анализе «розеток» – ассоциатов между лимфоцитарными популяциями и различными видами эритроцитов (барана, человека, мыши). В 1980–1990-е гг. на смену им пришли методы изучения мембранных клеточных рецепторов с помощью моноклональных антител, основанные вначале на иммунофлуоресценции, затем на проточной цитометрии. При этом данные большого количества научных и практических исследований, полученные на каждом из предшествующих этапов, в связи с «недостаточной научностью», малой сопоставимостью с данными, полученными на новом этапе, как бы забывались, и процесс накопления информации начинался, по сути, с чистого листа. Так происходило и в нашей стране, и в мировой практике. Этот сизифов труд лабораторной иммунологии на деле явился большим препятствием для адаптации иммунологических методик в клинике, в частности в ревматологии, порождая диагностический нигилизм. Этот последний в конце прошлого века поставил под сомнение целесообразность применения тестов для исследования клеточного иммунитета в клинической практике за исключением ситуаций, связанных с первичными и вторичными иммунодефицитами (включая ВИЧ-инфекцию), при которых иммунологические изменения должны

быть заведомо очень грубыми.

Настоятельная необходимость лабораторной иммунодиагностики в клинической практике была вновь поставлена на повестку дня, опять-таки в ревматологической клинике уже в наши дни, в связи с внедрением терапии ЗСТ генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), к которым, в частности, относятся моноклональные антитела к В-клеточным рецепторам (ритуксимаб), к цитокинам, таким как фактор некроза опухолей, интерлейкин-6 и др. (инфликсимаб, адалимумаб). Терапия ГИБП, казалось, воплотила в жизнь чаяния нескольких поколений клинических иммунологов о целевом (точечном, таргетном) воздействии на иммунную систему, при котором эффект лечения был бы узко направлен на ее патологическое звено, не затрагивая нормальные компоненты. Однако оказалось, что ГИБП, особенно при повторных применениях, отнюдь не лишены серьезных побочных эффектов, среди которых выделяется манифестация туберкулезного процесса, другие инфекционные осложнения, а также опухоли и аутоиммунные синдромы. Данная ситуация явила еще один медицинский парадокс: внедрение лечебных методик в практику нередко опережает фундаментальные исследования, направленные на всестороннее изучение немедленных и отдаленных последствий этих методов. Действительно, этиология системных ЗСТ, несмотря на гигантский прогресс биомедицины, остается неизвестной, а патогенез изучен лишь фрагментарно. В связи с этим исследователи и клиницисты лишены возможности прогнозировать и предусмотреть все последствия подавления синтеза определенных цитокинов или клеточных популяций иммунной системы.

Сказанное выше позволяет сформулировать один существенный вывод: даже если терапия ГИБП является таргетной, узконаправленной на патологическое звено иммунной системы, то метод оценки ее иммунотропного эффекта должен быть комплексным, чтобы предотвратить как можно большее число

нежелательных побочных эффектов, связанных с воздействием на иммунную систему. Нам представляется целесообразным воспроизвести ниже несколько правил и подходов к анализу иммунограммы периферической крови при острых и хронических воспалительных процессах, выработанных К.А. Лебедевым и И.Д. Понякиной в начале 1990-х гг. [5]. Важно, что эти правила были сформулированы в «переходный период», когда методы розеткообразования в клинической иммунологии уступали место технологиям определения клеточных рецепторов с помощью моноклональных антител, поэтому правила учитывают как старые, так и новые методики. Они вполне актуальны для оценки иммунной системы больных ЗСТ.

Правило 1. Комплексный анализ иммунограммы более информативен, чем оценка каждого показателя в отдельности.

Правило 2. Полноценный анализ иммунограммы возможен лишь в комплексе с оценкой клинической картины у данного пациента. Иммунограмма даже при наличии самых резких сдвигов не может дать окончательного ответа при диагностике или прогнозировании течения заболевания без глубокого сопоставления ее с клинической картиной заболевания у данного больного. Поэтому необходим обязательный совместный анализ иммунограммы врачом-лаборантом и врачом-клиницистом, ведущим больного (т.е. необходимо восстановление тех принципов, которые были обязательными для анализа картины крови до 1940-х гг. во всех отечественных клиниках).

Правило 3. Реальную информацию в иммунограмме несут лишь сильные сдвиги показателей. Это зависит от уровня показателя: чем значение показателя ниже, тем сильнее должна быть интенсивность его изменения.

Правило 4. Анализ иммунограммы в динамике всегда более информативен как в диагностическом, так и в прогностическом отношении, нежели однократно полученная иммунограмма.

Правило 5. В подавляющем большинстве случаев анализ иммунограммы дает возможность делать ориентировочные, а не безусловные выводы диагностического и прогностического характера.

Правило 6. В заключении, составляемом на основании анализа иммунограммы, ведущим является наличие ярко выраженных клинических симптомов. И напротив, отсутствие сдвигов иммунограммы, например, при наличии клинической картины воспалительного процесса, должно трактоваться как атипичность реакции иммунной системы и отягощающий признак течения процесса.

Правило 7. Для диагностической и прогностической оценки иммунограммы важнейшее значение имеют индивидуальные показатели нормы данного пациента.

Можно констатировать, что эти правила прежде всего призывают к восстановлению тесного сотрудничества клиницистов и врачей-иммунологов, работающих в лабораториях. К сожалению, развитие специализации в медицине привело к тому, что нередко врачи лабораторной диагностики утрачивают навыки работы с пациентом и элементы клинического мышления, а клиницисты, не имея возможности следить за возрастающим валом им-

мунологических публикаций, не обладают необходимым уровнем знаний современной иммунологии.

Иммунограмма периферической крови в современной ревматологической клинике

Если приведенные выше правила применить к условиям ревматологической клиники, точнее, к больным системными ЗСТ, то показатели гуморального иммунитета (прежде всего аутоантитела) можно использовать для диагностики и дифференциальной диагностики, в то время как факторы клеточного иммунитета более целесообразно применять для оценки динамики воспаления и контроля за проводимой иммунотропной терапией. На рисунке 1 представлена динамика основных показателей клеточного иммунитета при остром воспалительном процессе. В ревматологической клинике в эту группу нозологий могут входить острая ревматическая лихорадка, болезнь Kawasaki и другие аутовоспалительные синдромы.

Как видно из рисунка, разнонаправленные колебания показателей клеточного иммунитета, во-первых, зависят от клинической фазы воспаления, во-вторых, отражают раз-

личную роль иммунных клеток на разных его этапах. При хроническом иммунном воспалении, лежащем в основе патогенеза ЗСТ, динамика иммунных клеток будет отличаться от вышеприведенной. Если учитывать более современные данные иммунологии по субпопуляционному составу ИКК при системных аутоиммунных ЗСТ, то эти субпопуляции целесообразно разделить на три категории.

Для исследования базовых показателей иммунного статуса и выявления выраженных иммунных нарушений в соответствии с рекомендациями ВОЗ целесообразно определение молекулярных маркеров CD3, CD4, CD8, CD19, CD16⁺56, соотношение CD4/CD8. Исследование позволяет определить количество основных популяций лимфоцитов: Т-клетки – CD3, В-клетки – CD19, натуральные киллеры (NK) – CD3-CD16⁺CD56⁺, субпопуляции Т-лимфоцитов (Т-хелперы CD3⁺CD4⁺, Т-цитотоксические CD3⁺CD8⁺ и их соотношение). Эти клетки представляют собой каркас иммунной системы, нормальные значения которых стандартизированы. Их существенное отклонение от нормы сочетается с клиникой тяжелой иммунопатологии, прежде всего иммунодефицитных состояний [6].

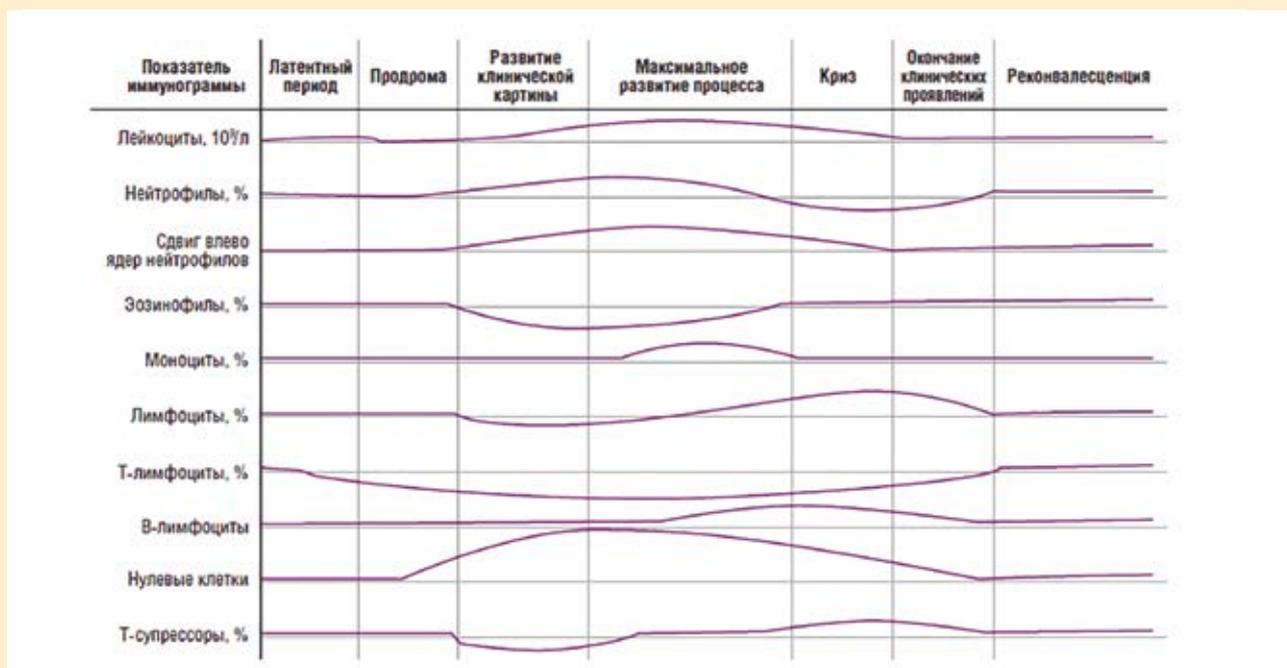


Рисунок 1. Динамика показателей клеточного иммунитета при остром воспалительном процессе [5]



Активированные лимфоциты с фенотипом CD69⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD8⁺CD38⁺, CD19⁺CD38⁺. Тест отражает функциональное состояние активированных Т- и В-лимфоцитов и рекомендован для контроля течения заболевания и контроля иммунотерапии при воспалительных заболеваниях. Уровень этих клеток повышен при хронических аутоиммунных и аутовоспалительных синдромах.

Так называемые «минорные» субпопуляции, уровень которых в норме колеблется в пределах 1–3% [7]. Среди них встречаются Т-клетки с необычным «тимоцитарным» фенотипом CD3⁺CD4⁻CD8⁻. Эти Т-клетки, имеющие особый антигенраспознающий рецептор (ТкР гамма/дельта), принадлежат к лимфоцитам врожденного иммунитета, которые могут находиться в активированном состоянии длительное время и таким образом поддерживать хроническое иммунное

воспаление. Хотя их процент от общего лимфоцитарного пула невелик (1–2%), у некоторых больных РА, имеющих внесуставные проявления и высокий титр ревматоидного фактора, их содержание в крови может возрасти в несколько раз, достигая 10 и даже 20%. Содержание зрелых Т-лимфоцитов при этом снижается.

И наконец, нужно сказать, что в последнее время иммунологи создали действенные лабораторные методы оценки функции тимуса *in vivo*, связанные с определением фенотипа и генетических маркеров Т-клеток, недавно покинувших вилочковую железу, – «недавних тимических эмигрантов» [8]. Эти клетки также принадлежат к «минорным» Т-клеточным субпопуляциям и имеют особый рецепторный фенотип (CD4⁺CD31⁺), а также высокий уровень Т-рецепторных эксцизионных колец (ТРЭК) – эписомальных фрагментов ДНК, образующихся при реаранжировке генов альфа-

цепи Т-клеточного рецептора. Эти кольца определяются с помощью полимеразной цепной реакции. Высокое содержание ТРЭК свойственно лишь «недавним тимическим эмигрантам». У младенцев, детей и подростков уровень ТРЭК в лимфоцитах высок [9]. Это послужило основанием для использования ТРЭК при оценке результатов неонатальной тимэктомии. Однако факты свидетельствуют, что у здоровых взрослых лиц, включая пожилых, уровень ТРЭК в лимфоцитах крови поддается определению, хотя он в несколько раз меньше, чем у детей. Таким образом, сохранность или нарушение процессов созревания Т-лимфоцитов в тимусе при системных ЗСТ могут быть действительно подтверждены у человека *in vivo* с помощью лабораторных методик. На наш взгляд, это создает условия для восстановления морфофункционального принципа оценки работы иммунной системы в целом. ■

Список литературы

1. Rose H.M., Ragan C. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. – 1948. – Vol. 68 (1). – P. 1–6.
2. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С. и др. Болезни вилочковой железы. – М., 1998. – С. 115–118 [Xarchenko V.P., Sarkisov D.S., Vetshev P.S. i dr. Bolezni vilochkovoj zhelezy. – M., 1998. – S. 115–118 (in Russian)].
3. Головизнин М.В. «Периферизация» процессов Т-клеточной селекции Т-лимфоцитов как причина развития аутоиммунных заболеваний // Иммунология. – 1993. – №5. – С. 4–8 [Goloviznin M.V. «Periferizaciya» processov T-kletochnoj selekcii T-limfocitov kak prichina razvitiya autoimunnyx zabolevanij // Immunologiya. – 1993. – №5. – S. 4–8 (in Russian)].
4. Козлов И.Г. CD-маркеры. Узнай лицо в толпе. Проточная цитометрия. [Электронный ресурс]. URL: <https://internist.ru/video/detail/26316/> (дата обращения: 01.10.2018) [Kozlov I.G. CD-markery. Uznaj lico v tolpe. Protochnaya citometriya. [Elektronnyj resurs]. URL: <https://internist.ru/video/detail/26316/> (data obrashheniya: 01.10.2018) (in Russian)].
5. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. – М.: Наука, 1990. – 224 с. [Lebedev K.A., Ponyakina I.D. Immunogramma v klinicheskoy praktike. – M.: Nauka, 1990. – 224 s. (in Russian)].
6. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14 (3). – С. 255–268 [Xajdukov S.V., Bajdun L.A., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standartizovannaya tehnologiya. Isledovanie subpopulyacionnogo sostava limfocitov perifericheskoy krovi s primeneniem protochnyx citofluorimetrov-analizatorov // Medicinskaya immunologiya. – 2012. – Т. 14 (3). – S. 255–268 (in Russian)].
7. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Тотолян А.А., Черешнев В.А. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа) // Медицинская иммунология. – 2009. – №11 (2–3). – С. 227–238 [Xajdukov S.V., Zurochka A.V., Totolyan A.A., Chereshev V.A. Osnovnye i malye populyacii limfocitov perifericheskoy krovi cheloveka i ix normativnye znacheniya (metodom mnogocvetnogo citometricheskogo analiza) // Medicinskaya immunologiya. – 2009. – №11 (2–3). – S. 227–238 (in Russian)].
8. Ярилин А.А., Донецкова А.Д. Т-клетки – недавние эмигранты из тимуса // Иммунология. – 2012. – Т. 33 (6). – С. 326–334 [Yarilin A.A., Doneczkova A.D. T-kletki – nedavnie emigranty iz timusa // Immunologiya. – 2012. – Т. 33 (6). – S. 326–334 (in Russian)].
9. Донецкова А.Д., Шарова Н.И., Никонова М.Ф. и др. Динамика перестройки генов Т-клеточного рецептора и эмиграции Т-лимфоцитов из тимуса в период пострadiационного восстановления // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2013. – Т. 53 (6). – С. 575–582 [Doneczkova A.D., Sharova N.I., Nikonova M.F. i dr. Dinamika perestrojki genov T-kletochnogo receptora i emigracii T-limfocitov iz timusa v period postradiacionnogo vosstanovleniya // Radiacionnaya biologiya. Radioe'kologiya. – 2013. – Т. 53 (6). – S. 575–582 (in Russian)].

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», №12 (II), 2018 г., стр. 92–98.
Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал)

Особенности лечения ИБС на фоне анемии различного генеза



А.М. Шилов, И.Р. Ким, С.А. Князева
ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) широко распространена во всем мире, особенно в экономически развитых странах, и занимает одно из ведущих мест в структуре инвалидизации и летальности среди различных возрастных групп населения, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Ключевые слова: анемия, состояние крови, Кардиомагнит.

В последние десятилетия отмечается тенденция к омоложению этой патологии. ИБС – фактор риска внезапной сердечной смерти, на ее долю приходится 2/3 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Всемирной организацией здравоохранения ИБС как самостоятельное заболевание была выделена лишь в 1965 году [6].

ИБС – несоответствие величины потребления миокардом кислорода (ПМО_2) объему коронарного кровотока ($Q_{\text{кор}}$), доставляющего кислород к сердечной мышце ($Q_{\text{кор}} \leq \text{ПМО}_2$), которые контролируются различными параметрами центральной гемодинамики, состоянием крови и сократительными свойствами кардиомиоцитов (рис. 1).

Эквивалентом работоспособности сердца как насоса является ПМО_2 , доставка которого обеспечивается $Q_{\text{кор}}$. Величина коронарного кровотока регулируется тоническим состоянием коронарных сосудов и разницей давления в восходящем отделе аорты и полости левого желудочка:

где P_1 – давление в восходящем отделе аорты, P_2 – давление в левом желудочке, $R_{\text{кор}}$ – сопротивление коронарных сосудов.

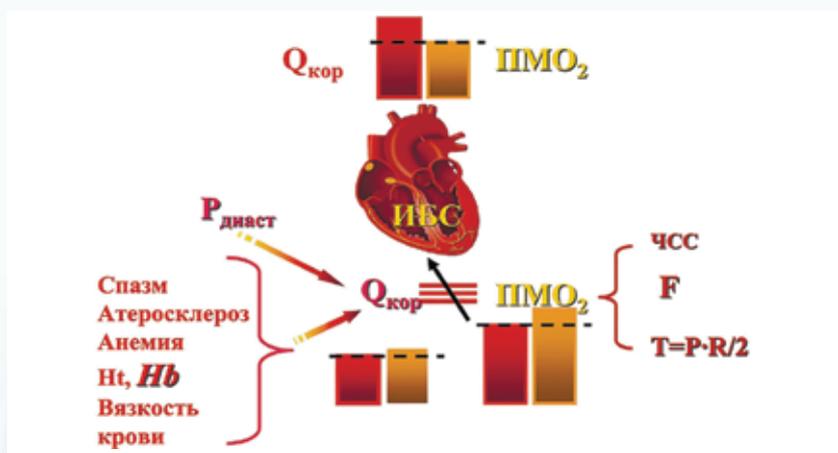


Рисунок 1. Патогенез ишемической болезни сердца

Энергетическое обеспечение насосной деятельности сердца в широком диапазоне его деятельности – от состояния покоя до уровня максимальной нагрузки – происходит за счет коронарного резерва. Коронарный резерв – способность коронарного сосудистого русла во много раз увеличивать коронарный кровоток адекватно уровню ПМО_2 за счет дилатации коронарных сосудов (рис. 2). Величина коронарного резерва (I) в зависимости от давления в коронарных сосудах заключена между прямой, соответствующей коронарному кровотоку при максимально дила-

тированных сосудах (А – нормальные сосуды, Б – атеросклеротически измененные сосуды), и кривой величины коронарного кровотока при нормальном сосудистом тоне (область ауторегуляции). При снижении уровня гемоглобина, носителя O_2 , для адекватного обеспечения ПМО_2 , необходимо увеличение $Q_{\text{кор}}$. (смещение кривой ауторегуляции вверх), что ведет к уменьшению коронарного резерва (II), особенно при атеросклеротическом поражении (Б – область максимальной дилатации атеросклеротически измененных сосудов) коронарных сосудов.

Необходимое количество эритроцитов, циркулирующих в крови, и их насыщенность Hb – основного носителя O₂ – поддерживается путем контроля их образования в костном мозге гемопоэзом. Гемопоэз – процесс, при котором происходит ступенчатое образование, развитие и созревание форменных элементов крови, начиная с полипотентной стволовой клетки в костном мозге. Все клетки крови берут свое начало из одной стволовой клетки, дифференцируясь в эритроциты, тромбоциты, лимфоциты, гранулоциты под контролем гормонов и других факторов роста. Как только стволовые клетки становятся детерминированными (способными дифференцироваться) в лимфоциты, тромбоциты, гранулоциты, эритроциты, их производство контролирует механизм обратной связи, и до тех пор, пока уже образовавшиеся клетки не созреют или не выйдут из костного мозга в кровоток, новые клетки не развиваются, чтобы их заменить. Физиологическим регулятором продукции эритроцитов является эритропоэтин (ЭПО), более 90% которого вырабатывается в почках. ЭПО – гликопротеид, гормон, синтезируемый преимущественно в почках, регулирующий синтез эритроцитов в красном костном мозге и их объем, которые осуществляют доставку кислорода к периферическим тканям. Темп синтеза ЭПО в почках контролируется уровнем доставки O₂ к почечному эндотелию.

ЭПО в красном костном мозге взаимодействует со специфическими рецепторами на поверхности эритроидных стволовых клеток и стимулирует их превращение в пронормобласты, самую раннюю стадию развития эритроцитов, которые могут быть обнаружены при исследовании костного мозга. На следующем этапе ЭПО стимулирует непрерывное развитие красных кровяных клеток путем усиления синтеза гемоглобина в союзе с Fe и образованием ядерных клеток – ретикулоцитов. Перед тем как попасть в кровяное русло образовавшиеся ретикулоциты остаются в костном мозге около трех дней, где они приблизительно через 24 часа теряют свое ядро, митохондрии, рибосомы и приобретают хорошо знакомую двояковогнутую форму эритроцитов (рис. 3).

В иностранной литературе часто встречается термин «анемия хронического заболевания». Такие анемии нередко являются следствием тяжелой патологии – ХСН, заболеваний почек, хронических инфекций, онкологических заболеваний (частые спутники ИБС) и в значительной степени определяют объем и стоимость медицинской помощи, качество жизни пациентов.

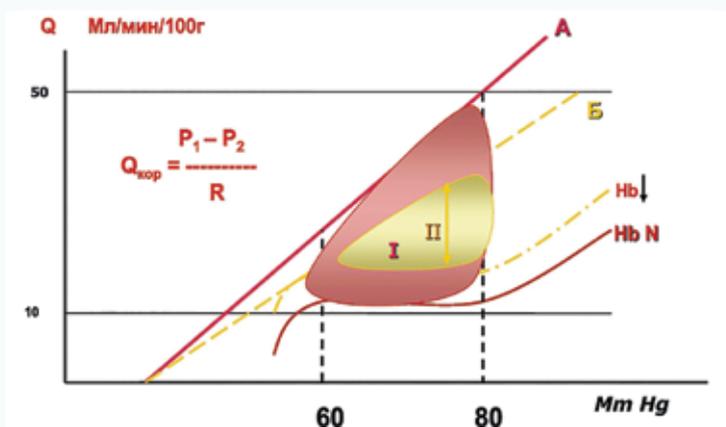


Рисунок 2. Диаграмма динамики коронарного резерва при анемии

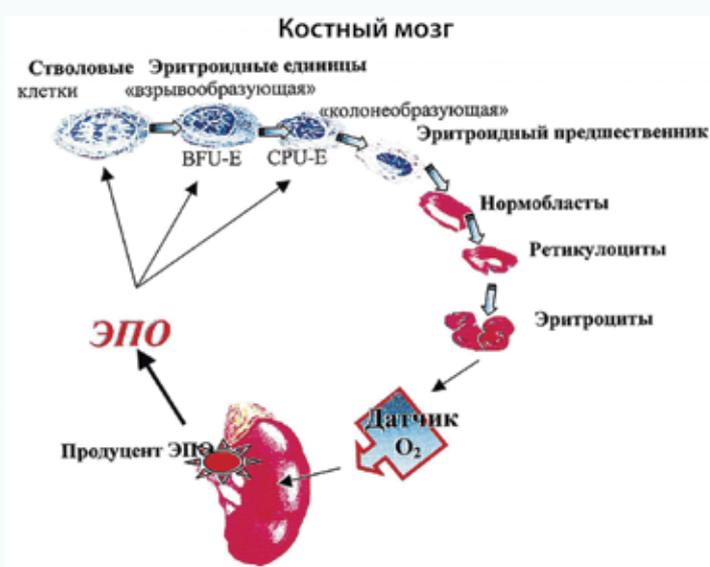


Рисунок 3. Схема эритропоэза с участием ЭПО

По данным ежегодного отчета ВОЗ от 1998 года, дефицит железа выявляется у 3,6 млрд. населения, а железодефицитной анемией (ЖДА) страдают 1,8 млрд. человек. ЖДА является распространенным анемическим синдромом, составляет, по данным различных авторов, 80–90% всех анемий, и в настоящее время не отмечается тенденции в уменьшении этих показателей [6]. Крупное канадское исследование, посвященное эпидемиологии АС при ХСН, охватило 12 065 пациентов и показало, что в 27% случаев анемия носила характер железодефицитной, в 8% случаев была выявлена B₁₂-зависимая анемия, в 7% – фолиеводефицитная, а в 58% – анемия хронических заболеваний.

В России (по данным отдела медицинской статистики и информатики Информационно-аналитического центра МЗ РФ от 2001 г.) насчитывалось 480 тысяч больных с анемией, из них примерно 432 тысячи – ЖДА [1, 4, 5, 6]. Поэтому ранняя диагностика и своевременное лечение ЖДА, усугубляющей тяжесть ХСН, являются актуальными.

Если ИБС развивается на соматически отягощенном фоне, в частности на фоне анемии, это вызывает отягощение в течение заболевания, дополнительные сложности в диагностике и в тактике ведения независимо от возраста данного контингента больных.

Исследования на животных продемонстрировали, что

ишемизированный или гипертрофированный миокард более чувствителен, чем миокард здорового сердца, даже к незначительному снижению уровня гемоглобина. Этот негативный эффект анемии на работу сердца как насоса был отмечен и при проведении исследований у пациентов. Оказалось, что в исследованиях на людях и животных поврежденное сердце более чувствительно к анемии, чем нормальное [1, 6]. Одновременно снижение уровня гемоглобина способствует уменьшению оксигенации крови в легком, что также способствует уменьшению доставки кислорода к миокарду и развитию ишемического синдрома.

Результаты недавнего ретроспективного исследования, включившего 79 000 пациентов в возрасте ≥ 65 лет с ОИМ, показали, что более низкий уровень Ht ($< 35\%$) при поступлении в блоки интенсивной терапии сочетается с более высоким уровнем летальности в первые 30 дней пребывания в стационаре по сравнению с пациентами, которым проводилась гемотрансфузия – летальность значительно уменьшалась [8, 12].

Анемия – снижение концентрации Hb (< 120 г/л) и/или уменьшение общего объема эритроцитов (гематокрит – Ht) периферической крови. В настоящее время выделяют три формы анемии: гипопролиферативные анемии, анемии нарушенного эритропоэза, анемии повреждения (гемолиз, кровотечения) [4, 7].

Анемический синдром – снижение концентрации гемоглобина в единице объема крови, нередко сочетающееся со снижением количества эритроцитов ниже нормы, и сопровождающееся специфическими (для органно-клеточной гипоксии) симптомами: головокружение, шум в ушах, головные боли, мелькание мушек перед глазами, слабость, утомляемость, снижение работоспособности, хроническая усталость, бледность кожи и слизистых, сердцебиение, одышка при незначительной физической нагрузке [7].

Способность анемии ухудшать течение ИБС очевидна. В недавно опубликованной работе W.C. Wu с сотрудниками, в которую включен ретроспективный анализ течения ИБС у 78 984 пациентов в возрасте ≥ 65 лет, показана сильная обратная взаимосвязь между смертностью в первые 30 дней стационарного лечения ОИМ и уровнем Ht при поступлении. Анализ показал, что пациенты с уровнем Ht $> 39\%$ имели летальность в первые 30 дней – 17,2%, пациенты с исходным Ht от 30,1 до 33% имели летальность 30%, а у пациентов с Ht $< 30\%$ летальность была в 36% наблюдений. Кроме того, было обнаружено, что анемия значительно чаще встречалась при ИБС и сильнее влияла на прогноз, чем сообщалось ранее, так, при Ht $< 39\%$ у пациентов с ИБС в 43,4% случаев была выявлена анемия, а 4,2% пациентов имели Ht $< 30\%$. Эти данные указывают, что диагностика и коррекция анемии являются важными и недооцениваемыми факторами риска у пациентов с ИБС [12].

Результаты обследования и комплексного лечения больных ИБС с анемическим синдромом

Под нашим наблюдением находилось 82 пациента с ИБС – стабильная стенокардия III–IV ФК (Классификация Канадского кардиологического общества) осложненная анемией: 54 пациента с ИБС в сочетании с железодефицитной анемией (поставленной на основании уровня сывороточного железа – меньше 10 ммоль/л), 12 больных ИБС – с фолиевой/ V_{12} -дефицитной анемией, 16 больных имели анемию хронических заболеваний (9 пациентов – неспецифический язвенный энтероколит, 4 пациента – системные васкулиты, 3 больных – хронический инфекционный эндокардит).

В исследуемой группе больных с ИБС было 36 женщин, средний возраст которых составил $59,2 \pm 5,1$ года, 46 мужчин (средний возраст – $57,1 \pm 4,1$). Из исследования исключались онкологические

больные и больные с хронической почечной недостаточностью.

Функциональный класс стенокардии определяли с помощью нагрузочного теста – количество метров, пройденных за 6 минут без дискомфорта в области сердца.

Критериями анемии являлись снижение уровня гемоглобина (Hb < 120 г/л) и показатели лабораторного исследования крови: для ЖДА – гипохромия (цветной показатель $< 0,85$, MCH < 24 пг), микроцитоз (MCV < 75 мм), сывороточное железо – $< 12,0$ мкмоль/л, насыщение трансферина железом – $< 15\%$; для фолиевой или V_{12} -дефицитной анемии – наличие нормо- или макроцитоза при нормальном уровне сывороточного железа; анемия хронического заболевания – сывороточный ферритин в пределах 20–250 нг/мл с тенденцией к снижению сывороточного железа – ≤ 12 мкмоль/л. Повышенное число ретикулоцитов свидетельствует о нормальной пролиферативной функции костного мозга на стимуляцию ЭПЭ, что более характерно для фолиевой или V_{12} -дефицитной анемии [2, 5].

Средний уровень гемоглобина в крови до лечения в целом по группе составил $101,8 \pm 4,5$ г/л: у женщин – $98,5 \pm 4,3$ г/л, у мужчин – $104,3 \pm 3,5$ г/л. Концентрация сывороточного железа до лечения в среднем по группе – $7,76 \pm 3,7$ ммоль/л: у женщин – $6,8 \pm 1,9$ ммоль/л, у мужчин – $8,51 \pm 2,8$ ммоль/л.

Результаты обследования больных до и после лечения в зависимости от вида анемии представлены в таблице 1.

Лечение основного заболевания – ИБС – проводили с помощью антиангинальных препаратов (нитратов, антагонистов кальциевых каналов) с исключением аспирина и иАПФ, которые, по данным различных авторов, ингибируют синтез эритропоэтина в почках и блокируют его эритропоэтическое действие на уровне костного мозга [11].

В подгруппе больных с ЖДА (32 пациента) в течение 1–2 недель суммарно было в/в введено $1444 \pm 25,4$ мг железа (Венофер) с

Таблица 1. Динамика основных показателей крови и центральной гемодинамики до и после лечения в зависимости от вида анемии

	ЖДА (54 пациента)	V ₁₂ -ДА (12 пациентов)	АХЗ (16 пациентов)	Референтные значения
Нб г/л до	99,51±3,7	105,9±4,1	106,45±2,9	120–155
после	111,2±3,5	118,7±4,3	113,7±4,2	
Нт % до	37,2±2,1	38,1±1,5	37,9±1,3	М 40–48
после	42,2±2,6	41,7±1,7	42,3±1,9	Ж 36–42
Ретикулоциты % до	0,9±0,3	8,9±1,2	4,1±1,1	2–10
после	6,7±1,7	7,8±2,1	5,9±1,3	
MCV nm до	71,1±3,2	91,4±6,6	74,2±2,3	75–95
после	76,1±4,1	89,4±5,1	75,7±3,9	
MCH pg/ml до	26,5±0,8	28,4±0,6	28,9±0,9	27–33
после	28,06±0,9	28,95±0,8	27,07±1,1	
MCHC г/дл до	26,8±1,2	27,8±1,4	28,1±1,3	30–38
после	26,3±1,6	28,5±1,3	26,9±1,5	
СЖ ммоль/л до	5,86±0,9	15,9±1,4	8,1±1,2	12–30
после	12,47±1,4	16,3±2,1	11,8±1,4	
НТЖ % до	19,8±2,3	31,2±4,3	18,7±1,7	25–50
после	29,7±2,6	32,1±3,4	24,9±2,1	
ФВ % до	39,4±3,2	42,1±2,1	38,6±4,4	>50
после	50,2±3,8	54,6±2,8	48,4±2,6	
Тест – 6 мин. ходьбы (м) до	287,2±26,5	265,1±19,9	292,8±23,1	>500 м
после	398,4±23,4	425,8±25,1	378,3±18,2	

последующей терапией пероральными препаратами Ферро-Фольгамма. У остальных больных (22 пациента) лечение начинали и продолжили железосодержащим препаратом Ферро-Фольгамма из расчета в среднем по группе 384,4±27,3 мг железа в сутки. Ферро-Фольгамма (Wöerwag Pharma) – комбинированный препарат, 1 капсула которого содержит 100 мг сульфата железа, 5 мг фолиевой кислоты, 10 мкг цианокобаламина и 100 мг аскорбиновой кислоты, с минимальными побочными эффектами по сравнению с другими железосодержащими препаратами для перорального применения.

Доза вводимого железосодержащего препарата рассчитывалась в соответствии с общим дефицитом железа (ОДЖ) в организме согласно формуле:

$$\text{ОДЖ} = \text{МТ (кг)} \times 0,24 \times (\text{150 г/л} - \text{Нб больного}) +$$

депонированное железо; для массы тела (МТ) более 35 кг: количество депонированного железа – 500 мг, Нб – 150 г/л, коэффициент 0,24 = 0,0034 × 0,07 × 1000 (содержание Fe в Нб = 0,34%, объем крови = 7% от массы тела, коэффициент 1000 = перевод «г» в «мг») [3, 7].

В подгруппе пациентов с V₁₂-дефицитной анемией лечение анемии проводили подкожным введением цианокобаламина из расчета 1000 мкг + 5 мг фолиевая кислота (перорально) в сутки в течение 7–10 дней.

В подгруппе больных ИБС с анемией хронических заболеваний лечение проводилось Ферро-Фольгаммой из расчета 300–400 мг в сутки в течение 2–3 недель.

Как видно из таблицы, произошел рост концентрации Нб (после лечения) в целом по группе на 10,8% в результате увеличения сывороточного железа на 66,3%: Нб – от 101,8±4,5 г/л до 112,8±3,7 г/л; концентрация Fe сыворотки – от 7,76±3,7 ммоль/л до 12,9±4,1 (p<0,01–0,001).

На фоне нормализации уровня сывороточного железа и гемоглобина произошло улучшение насосной деятельности сердца, документированное увеличением ФВ на 27,4%: от 39,64±3,7% (до лечения) до 50,5±3,2% (к концу лечения) (p<0,01).

Толерантность к физической нагрузке в целом по группе к концу стационарного лечения (3 недели) в среднем возросла на 39,8%:

от 285,06±27,1 м до 398,4±24,7 м (p<0,01).

Подобная положительная динамика со стороны толерантности к физической нагрузке позволила изменить соотношение ФК стенокардии: до лечения III и IV ФК были в 100% наблюдений, после лечения – I ФК – у 23 (28%), II ФК – у 55 (67,1%) и III ФК – только у 4 (4,9%) пациентов (рис. 4).

При оценке клинических проявлений в целом по группе количество приступов стенокардии (боли в области сердца) до лечения в среднем составило 10 приступов в день, после лечения – 4 приступа в день, 12 пациентов полностью отказались от приема антиангинальных препаратов. Суточный прием нитроглицерина сократился практически в три раза: до лечения средняя суммарная доза составляла 10,5±1,5 мг, после лечения – 3,25±1 мг.

Обсуждение результатов лечения

Ишемическая болезнь сердца – это группа заболеваний, обусловленных абсолютной или относительной недостаточностью коронарного кровообращения.

Энергетику (доставка кислорода) нормальной работы сердца как насоса обеспечивает поток объема крови по коронарным артериям. Сужение или закупорка одной или нескольких коронарных артерий лишает сердечную мышцу необходимым ей количеством кислорода.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что заболевания сердечно-сосудистой системы, прежде всего ишемическая болезнь сердца, занимают ведущее место как среди причин нетрудоспособности, так и в структуре смертности. Чаще болеют мужчины в возрасте 40–65 лет. В развитых странах на 1 млн. населения приходится 30–40 тыс. больных ИБС [6].

В настоящее время абсолютно ясно, что, несмотря на очевидные достижения в изучении патогенеза, лечение ИБС представляет трудно решаемую проблему из-за ее сложности. Своеобразие возникновения и течения ИБС, а также фазность самого процесса обуславливают тот факт, что лечение на начальном этапе и в период развернутой клинической картины не может быть идентичным, так как наличие осложнений и сопутствующих заболеваний (анемии) существенно влияет на качество и результаты лечебных мероприятий. Данные многочисленных эпидемиологических исследований и собственный опыт свидетельствуют о том, что лица с ИБС – это пациенты, имеющие, как правило, сопутствующие заболевания, среди которых часто отмечаются различные заболевания ЖКТ, в том числе атрофический гастрит, хронический колит, анемия различного происхождения, хроническая почечная недостаточность.

Факторами, приводящими к развитию сопутствующей анемии у больных ИБС, могут быть мальабсорбция – нарушение всасывания Fe (результат венозного застоя и заболеваний в желудочно-кишечном тракте), применение аспирина (скрытые формы потери крови через ЖКТ). Длительное применение ингибиторов АПФ при лечении ИБС также может

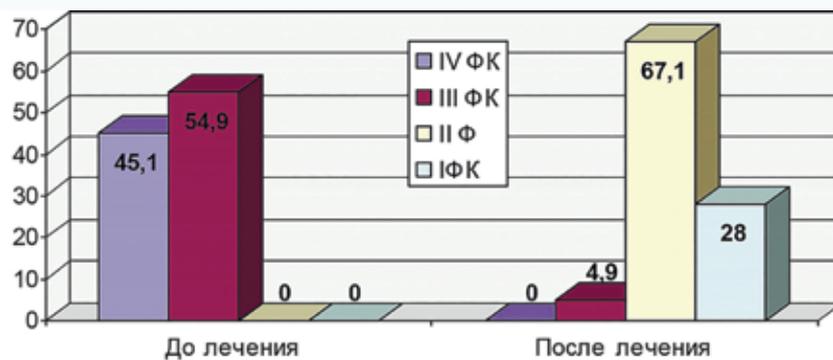


Рисунок 4. Динамика ФК до и после лечения больных ИБС

приводить к снижению уровня гемоглобина через подавление секреции эритропоэтина (ЭПО) эндотелием почечных канальцев и блокирование эритропоэтической роли ЭПО на уровне костного мозга. Другой причиной развития АС может являться опухолево-некротический фактор, уровень которого повышается у пациентов с ХСН как исход ИБС и коррелирует с тяжестью анемии.

Воспалительные цитокины взаимодействуют не только с ЭПО-ген экспрессией, но и оказывают большое влияние на метаболизм железа, определяя так называемый ретикулоэндотелиальный блок с дефектом доставки железа к месту эритропоэза (костный мозг). В настоящий момент молекулярный механизм этого эффекта может быть объяснен частично. Гепсидин (Hepcidin) является регуляторным ключом для метаболизма железа и медиатором анемии во время воспаления. Этот малый пептид, сверхпродукция которого индуцируется воспалительными цитокиназами, активирует захват железа макрофагами, что уменьшает доступ железа к эритропоэзису. Возникший ретикуло-эндотелиальный блок не может быть компенсирован оральным приемом препаратов железа, поэтому более эффективно назначение железа в/в [9, 10].

Потенциальные причины развития АС при ИБС:

- ишемическое повреждение костного мозга;
- снижение синтеза ЭПО в почках;

- нарушение захвата ЭПО костным мозгом;
- снижение высвобождения Fe из ретикуло-эндотелиальной системы;
- токсическое действие цитокина тумор-некротического фактора-α (TNFα);
- микрокровотечения вследствие длительного приема препаратов аспирина;
- подавление синтеза ЭПО длительным приемом и АПФ [8, 9, 10, 11, 13, 14].

С учетом вышеизложенного лечение ИБС на фоне латентной или клинически развернутой анемии следует проводить дифференцировано с включением антианемических препаратов и, вероятно, с исключением тех препаратов, которые способны вызвать нарушение эритропоэза (иАПФ, аспирин).

Восстановление уровня гемоглобина (основного носителя O₂) способствует увеличению коронарного резерва, что обеспечивает энергетику насосной деятельности сердца адекватной основному обмену организма в широком диапазоне – от покоя до нагрузки.

С точки зрения основного манифестирующего признака ИБС (стенокардия) в лечении данной патологии целесообразно использовать органические нитраты (эффективность которых доказана 150-летним использованием в клинической практике купирования «грудной жабы») со 100%-ной биодоступностью, минимальной изменчивостью уровней концентрации в плазме крови, длительным периодом полувыведения и

КАРДИОМАГНИЛ

ацетилсалициловая кислота 75 мг

Дарим Вам время



СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Торговое название. Кардиомагнил. **Международное непатентованное название.** Ацетилсалициловая кислота. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 75 мг. **Показания к применению:** таблетки 75 мг - острая и хроническая ишемическая болезнь сердца; первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоз и острый коронарный синдром у людей старше 50 лет с одним или более из следующих признаков, которые могут быть факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: гипертония, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, ожирение (ИМТ > 30) и семейный анамнез инфаркта миокарда в возрасте до 55 лет; профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов. **Способ применения и дозы:** при приеме внутрь таблетки можно жевать или суспензировать в воде для обеспечения быстрого поглощения. **Таблетки 75 мг.** Острая и хроническая ишемическая болезнь сердца. 150 мг как начальная доза, а затем 75 мг ежедневно. Острый инфаркт миокарда/нестабильная стенокардия. 150-450 мг как можно скорее после появления первых симптомов. **Профилактика повторных тромбозов.** 150 мг как начальная доза, а затем 75 мг ежедневно. **Пациенты старше 50 лет.** Первичная профилактика, при наличии особого риска развития сердечно-сосудистых болезней: 75 мг ежедневно. **Побочные действия:** удлиненное время кровотечения, ингибирование агрегации тромбоцитов, изжога, кислотный рефлюкс, боль в животе, геморрагический диатез, головная боль, бронхоспастический эффект у пациентов с астмой, эритема и эрозии в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, тошнота, диспепсия, рвота, диарея, бессонница. **Противопоказания:** гиперчувствительность к салицилатам, к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) или к любому из вспомогательных веществ, геморрагический диатез, язвенная болезнь в активной стадии, тяжелые нарушения функции почек, тяжелые нарушения функции печени, тяжелые нарушения сердечной функции, дети в возрасте до 16 лет, превышение дозы более 100 мг в день в III триместре у беременных женщин. **Особые указания:** Беременность и лактация: Низкие дозы (до 100 мг/сут). Клинические исследования показывают, что дозировки до 100 мг/сут являются безопасными для использования в акушерстве, требующего специального наблюдения. **Высокие дозы (более 100 мг/сут):** Первый и второй триместр: Ингибиторы синтеза простагландинов можно применять, только если есть строгие показания, и доза должна быть как можно низкой, а срок лечения как можно более коротким. **Третий триместр:** АСК свыше дозы более 100 мг в день противопоказано в III триместре у беременных женщин. Из-за отсутствия опыта применения во время лактации, перед назначением АСК в период грудного вскармливания следует оценить потенциальную пользу терапии препаратом относительно потенциального риска для детей грудного возраста. **Условия отпуска из аптек.** Без рецепта.

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

- Ацетилсалициловая кислота предупреждает риск развития инфаркта, инсульта и тромбоза
- Магния гидроксид, входящий в состав препарата, защищает слизистую оболочку желудка, нейтрализует соляную кислоту, устраняя неблагоприятное воздействие ацетилсалициловой кислоты

В целях контроля безопасности и качества препаратов компании «Тakeda» необходимо сообщить любую информацию о нежелательной реакции и претензии по качеству продукта по адресу:

ТОО «Тakeda Казахстан», г. Алматы, ул. Шашкина, 44. Тел.: +7(727)2444004. Факс: +7(727)2444005. Электронная почта: DSO-KZ@takeda.com

CARD-PRM-022018-045

Takeda

оказывающих влияние на агрегатное состояние тромбоцитов и подвижность эритроцитов. В настоящее время такими положительными характеристиками обладает Эфокс Лонг 50, что делает его перспективным в лечении ИБС, сочетающейся с различными заболеваниями, в частности с анемией.

Аспирин-индуцированные осложнения в слизистой желудочно-кишечного тракта при лечении ИБС диктуют отмену препарата и назначение цитопротекторов – антацидов. В ряде клинических и экспериментальных исследованиях показано, что антациды способны эффективно лечить и профилактировать возникновение эрозий и язв в слизистой оболочке желудка при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Было продемонстрировано, что цитопротекторный эффект антацидов реализуется через стимуляцию образования простагландинов в стенке желудка (снижение простагландинов в слизистой желудка – основной механизм эрозивно-язвенного процесса, вызванного применением аспирина), усиление секреции бикарбонатов и увеличение гликопротеинов в слизистой желудка.

Особый интерес представляет препарат Кардиомагнил (Такеда), который представляет собой соединение ацетилсалициловой кислоты (в наиболее эффективных и безопасных дозах – 75 и 150 мг) с невсасывающимся антацидом – гидроокисью магния.

Невсасывающиеся антациды являются одними из наиболее часто применяемых препаратов в гастроэнтерологической практике при лечении заболеваний желудка, в том числе и язвенной болезни. Свой положительный эффект невсасывающиеся антациды реализуют через адсорбцию соляной

кислоты в желудке. Кроме того, они обладают и рядом других положительных эффектов: снижают протеолитическую активность желудочного секрета (адсорбируют пепсин, снижают его активность через повышение pH среды), обладают обволакивающим свойством, связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую желудочно-кишечного тракта.

Гидроокись магния, входящая в состав Кардиомагнила, является наиболее быстродействующим антацидом по сравнению с гидроокисью алюминия, что является чрезвычайно важным моментом при использовании этого препарата в антиагрегантном лечении. Ацетилсалициловая кислота быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта: терапевтические концентрации аспирина в плазме крови достигаются через 15–20 минут от момента приема препарата, при этом специально проведенные исследования показали, что гидроокись магния в составе Кардиомагнила не влияет на скорость всасывания ацетилсалициловой кислоты.

Кардиомагнил – первая комбинация в СНГ ацетилсалициловой кислоты (антиагрегант) и гидроокиси магния (антацидный компонент), устраняет ulcerогенное и диспептическое действие аспирина, что позволяет рекомендовать препарат в практику лечения и профилактики ИБС.

В нашем опыте лечения ИБС, сочетающейся с анемией (62% – ЖДА), при коррекции уровня Hb (от $101,8 \pm 4,5$ г/л до $112,8 \pm 3,7$ г/л) за счет увеличения сывороточного железа (от $7,76 \pm 3,7$ ммоль/л до $12,9 \pm 4,1$ ммоль/л) железосодержащими препаратами (Венофер – в/в, Ферро-фольгамма – перорально)

произошло значительное улучшение клинического состояния пациентов: в 15% пациенты перестали принимать антиангинальные препараты, у остальных пациентов частота стенокардитических приступов сократилась практически вдвое (на 60%) с уменьшением приема нитроглицерина в целом по группе от $10,5 \pm 1,5$ мг до $3,25 \pm 1,0$ мг в сутки. Подобная положительная динамика со стороны клинической картины произошла на фоне улучшения показателей насосной деятельности сердца – ФВ увеличилась на 27,4% к концу стационарного лечения в целом по группе наблюдаемых больных ИБС, сочетающейся с анемией: от $39,63 \pm 3,4\%$ до $50,5 \pm 3,6\%$.

Аналогичная положительная динамика была отмечена в клинической картине ИБС, сочетающейся с V_{12} -дефицитной анемией: на фоне увеличения Hb (от $105,9 \pm 4,1$ г/л до $118,7 \pm 4,3$ г/л) ФВ возросла на 29,7%, толерантность к физической нагрузке – на 62,5%.

Таким образом, увеличение уровня Hb (основного носителя кислорода) способствует нормализации соответствий между потреблением миокардом кислорода и величиной коронарного кровотока, что обеспечивает необходимый энергобаланс для эффективной работы сердца как насоса – увеличение фракции выброса и толерантности к физическим нагрузкам.

С учетом вышеизложенного, ранняя диагностика ЖДА является актуальной в общей проблеме профилактики, лечения и улучшения прогноза при ИБС, а ее коррекция – очень важное (если не жизненно необходимое) дополнение к комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, способствующих развитию ХСН. ■

Внесуставные сердечно-сосудистые проявления анкилозирующего спондилита: что важно для клинической практики



И.Ю. Головач¹, Е.Д. Егудина²

¹ Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

² ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия» МЗ Украины, г. Днепр

Анкилозирующий спондилит (АС) является хроническим системным воспалительным заболеванием группы спондилоартритов (SpA), при котором в патологический процесс в основном вовлекаются крестцово-подвздошные суставы, позвоночник, с возможным развитием периферических артритов и типичных для данного заболевания внесуставных проявлений [20]. Болезнь чаще поражает молодых мужчин. Человеческий лейкоцитарный антиген HLA-B27, представленный у большинства пациентов, обуславливает особые патофизиологические механизмы развития и прогрессирования заболевания [44]. Внесуставные проявления представлены вовлечением глаз, легких, нервной и сердечно-сосудистой (СС) систем [21]. Поражение СС-системы при АС наблюдается у 2–10% пациентов [45]. Такой низкий процент, вероятно, обусловлен длительным и бессимптомным течением кардиоваскулярных нарушений при АС и несвоевременной диагностикой.

Клинически дифференцируют пять разновидностей вовлечения СС-системы при АС по анатомическому признаку [14, 22, 45, 66]:

1. Поражение аорты и ее структур – аортит, периаортит, расслоение аорты с возможной необходимостью кардиохирургических вмешательств;
2. Нарушения проводимости с вовлечением атриовентрикулярного (АВ) узла и ножек пучка Гиса с вероятными последующими показаниями для постановки кардиостимулятора;
3. Вовлечение миокарда с возможным развитием дисфункции левого желудочка (ЛЖ);
4. Пороки клапанов – аортальная недостаточность, митральная недостаточность и стеноз с возможным последующим протезированием клапанов;

5. Перикардит с угрозой тампонады сердца.

Наиболее часто встречающимися клиническими СС-проявлениями являются нарушения проводимости и аортальная недостаточность [22]. Поражение СС-системы наиболее часто встречается у пациентов с длительным анамнезом АС и вовлечением в патологический процесс периферических суставов [41].

В изучении кардиоваскулярной патологии при АС четко прослеживаются два основных направления. Первое появилось в начале 50-х годов XX века – это исследование поражений сердца и сосудов в рамках системности АС (аортит, клапанная патология, нарушение проводимости); второе направление начало развиваться относительно недавно и связано с изучением атеросклероза и риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с АС. Развитие последнего направления

связано с накоплением сведений о повышении общей и СС смертности у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов в целом [65] и при АС в частности [51] по сравнению с общим популяционным уровнем. Повышенная смертность при АС обусловлена воздействием как прямых факторов, так и косвенных, таких как рак и СС-смертность [52], причем СС-заболевания являются ведущей причиной смерти у пациентов с АС. В исследовании случай-контроль в Швеции смертность среди пациентов с АС составила 14,5% [8], значительно превалировала среди мужчин по сравнению с женщинами, ведущей причиной смерти были СС-заболевания (40,0%), злокачественные новообразования (26,8%) и инфекционные болезни (23,2%).

Представляем обзор современной литературы по проблеме кардиоваскулярной патологии при АС, а также собственные наблюдения.

Факторы СС-риска у больных АС

Последние исследования достоверно свидетельствуют, что кардиоваскулярная летальность пациентов с АС превышает уровень в популяции на 20–40% [40]. Причины таких результатов обусловлены, во-первых, наличием у таких пациентов классических факторов СС-риска: системное воспаление, генетическая предрасположенность, неблагоприятное воздействие лекарственных средств; а во-вторых, непосредственным поражением СС-системы аутоиммунного генеза. У пациентов с АС было обнаружено увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ), снижение уровней холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов, выявлена тенденция к повышению индекса атерогенности и развитию метаболического синдрома [41]. Как известно, снижение уровня ХС ЛПВП коррелирует с активностью воспаления [18]: повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) >30 мм/ч. сочетается со снижением концентрации триглицеридов на 3,8% и ХС ЛПВП – на 5,7%, что сопровождается уменьшением концентрации аполипопротеина А₁, который обладает противовоспалительным действием [31]. Повышение острофазовых показателей (уровень С-реактивного белка – СРБ, СОЭ) ассоциируется не только с дислипидемией, но и с неблагоприятным кардиоваскулярным прогнозом в целом [15].

С. Нап и соавт. [28] также установили повышение СС-риска у пациентов с АС по сравнению с популяцией. Аналогичные результаты получены и в исследовании М. Peters и соавт. [49]: инфаркт миокарда (ИМ) у больных АС наблюдается в 4,4% случаев, в то время как в сопоставимой по возрасту и полу общей популяции данное заболевание было выявлено только в 1,2% случаев. По данным проведенного в Швеции популяционного исследования [58], у больных АС (n=935) показана более высокая, чем в популяции, частота развития ИБС, гипертензии, сахарного диабета, АВ-блокады [58]. Кроме того,

следует отметить повышенный риск возникновения СС-событий на фоне постоянного приема нестероидных противовоспалительных средств; существует ряд исследований, доказывающих это утверждение [23].

Резерв коронарного кровотока (РКК) используется для оценки функции коронарных артерий с точки зрения микрососудистой циркуляции. Некоторые эксперты подчеркнули прогностическую значимость этого измерения у пациентов с атеросклерозом. В своем исследовании, опубликованном в 2008 году, М. Caliskan и соавт. [17] использовали метод трансторакальной доплеровской эхокардиографии (ЭхоКГ) для оценки РКК у пациентов с АС и определили, что значения РКК были достоверно снижены. Кроме того, уровни СРБ и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) коррелировали с показателями РКК у этих пациентов. В другом исследовании, проведенном в 2010 году, изучалась частота ИМ у пациентов с АС: было обнаружено увеличение частоты инфарктов в популяции АС в 2–3 раза [51]. Важно, что не было различий в использованном противоревматическом лечении пациентов с АС с историей ИМ или без него. Н. Divecha и соавт. [19] продемонстрировали, что в результате влияния повышенных уровней провоспалительных маркеров (СРБ и интерлейкина-6) на метаболизм липидов и активность инсулина у пациентов с АС развивались инсулинорезистентность и дислипидемия, стимулирующие атерогенез. Сообщалось также, что длительное повышение уровней воспалительных маркеров, несмотря на отсутствие клиники, ускоряет риск развития ИБС [19].

Следует отметить, что пациенты с АС имеют также повышенный риск инсультов. Проведенное в Китае популяционное, ориентированное на возраст и пол исследование продемонстрировало увеличение частоты развития случаев ишемического инсульта для группы пациентов с АС [36].

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в

том числе при АС, воспаление может рассматриваться как основной пусковой фактор атерогенеза, поскольку воспалительный процесс играет ведущую роль в формировании нестабильности атеросклеротической бляшки, изменении соотношения тромбогенных и фибринолитических факторов, развитии повреждения и дисфункции эндотелия и других механизмов, способствующих атеротромбозу [24, 49].

Вовлечение аорты и связанных с ней структур

Поражение аорты – одно из самых частых внесуставных проявлений АС, характеризующееся наличием воспалительных изменений адвентиции (аортит), дегенеративными/атеросклеротическими изменениями КИМ, которые приводят к фиброзу, расширению восходящего отдела и дуги аорты, сужению и облитерации vasa vasorum и периваскулярной инфильтрации [1, 26]. Окклюзия vasa vasorum является характерной особенностью воспалительного процесса, связанного с HLA-B27 [54]. Аортит при АС имеет отличительные характеристики, они касаются прежде всего преимущественной локализации воспалительного процесса: обычно это небольшая по протяженности часть аорты, охватывающая корень и восходящий отдел. Иногда в области корня аорты, между основанием аортального клапана (АК) и передней митральной створкой (так называемая зона орто-митрального соединения) воспалительно-фиброзная ткань образует локальное утолщение в виде гребня – subaortic bump, что легко выявляется при ЭхоКГ. Аортит в большинстве случаев сопровождается вальвулитом АК, который приводит к фиброзу, утолщению и нисходящей ретракции створок. Развивающаяся аортальная регургитация обусловлена как дилатацией аорты, так и клапанной недостаточностью [1].

Расширение корня аорты является наиболее частой причиной формирования относительной аортальной недостаточности у больных АС [38]. Вовлекаются не только восходящий отдел аорты, но и субаортальные

структуры, такие как мембранозная часть межжелудочковой перегородки, что приводит к нарушениям проводимости; основание передней митральной створки, что приводит к развитию митральной недостаточности. Наиболее часто поражаемые при этом заболевании структуры – это восходящий отдел аорты, корень аорты, створки аортального и митрального клапанов, а также зона перехода задней стенки основания аорты в переднюю митральную створку. В этом месте формируется гребневидное утолщение эндокарда, представленное поствоспалительной фиброзной тканью (рис. 1). Данный феномен, известный под названием «субаортальный гребень», или «subaortic bump», был впервые описан В. Bulkey и W. Roberts в 1973 году и считается специфичным для АС и других Спа [16].

На ЭхоКГ при АС можно выявить изменения корня и восходящего отдела аорты в виде утолщения и/или дилатации (рис. 2), утолщение створок АК (рис. 3).

Данные изменения можно выявить и при проведении компьютерной томографии (КТ); на рисунке 4 представлены результаты КТ пациента 31 года с АС.

Гистологические исследования, проводившиеся в ходе оперативных вмешательств, продемонстрировали признаки острого и хронического воспаления в области как основания аорты, так и митрального клапана (МК): отек, инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, пролиферация фибробластов; очаговое разрушение мышечных и эластичных структур, утолщение интимы и адвентиции, облитерация сосудов, изменения, сходные с сифилитическим аортитом [34]. Не обнаруживалось вегетаций, абсцессов, аневризм и микроорганизмов. Характерным признаком аортита при АС считается отсутствие аортально-го стеноза.

При АС и других Спа аортит в большинстве случаев протекает малосимптомно и диагностируется случайно или ретроспективно у больных с выявленными на ЭхоКГ изменениями в виде дилатации аорты и аортальной регургитации [1].

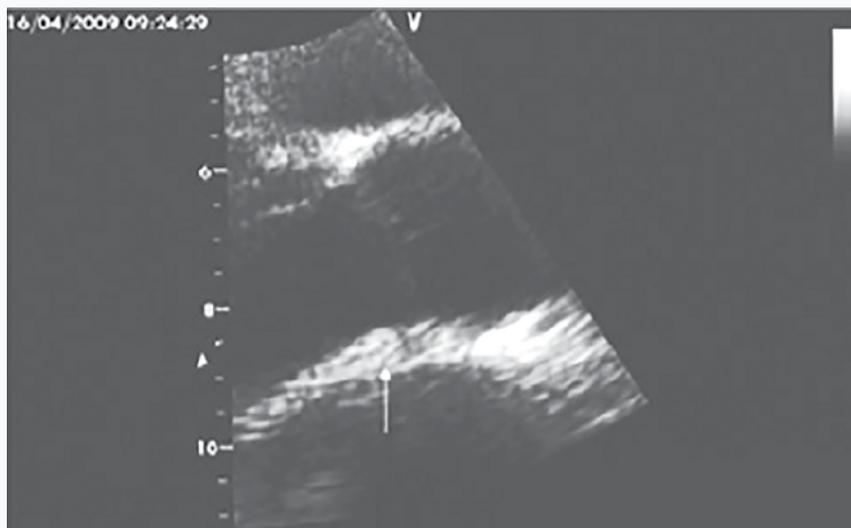


Рисунок 1. Субаортальный гребень (subaortic bump). Пациент 34 лет с АС, HLA-B27-позитивный, длительность заболевания – 10 лет. Собственное наблюдение

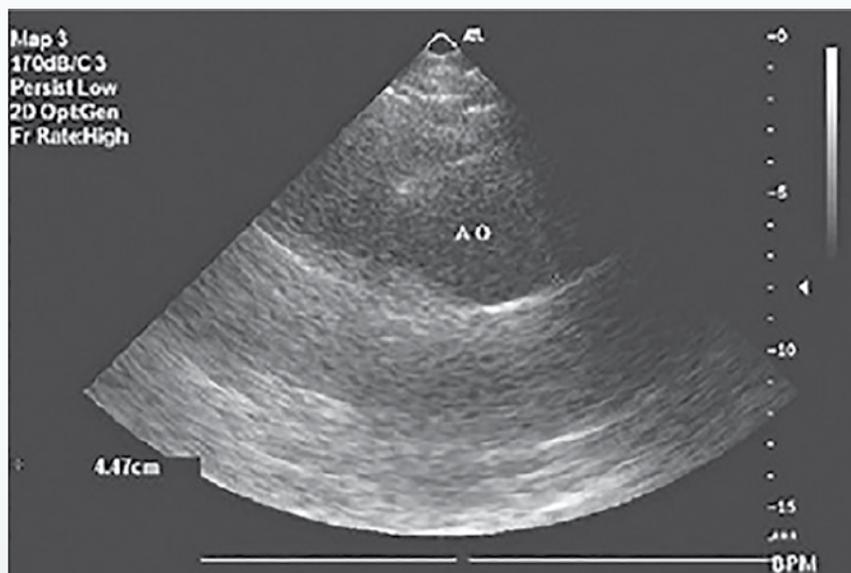


Рисунок 2. Дилатация корня и восходящего отдела аорты. Пациент 44 лет с АС, HLA-B27-позитивный, длительность заболевания – 18 лет. Собственное наблюдение

В настоящее время появляется все больше данных о том, что развитие периаортита также весьма характерно для АС [46]. Если первоначальные сведения о наличии данной патологии были единичными и в основном опирались на данные секционного материала, то с внедрением в практику магнитно-резонансной томографии, спиральной КТ и позитронно-эмиссионной томографии выявление периаортита у пациентов с АС не является редкостью. Под периаортитом понимают воспалительное аневризматическое расширение аорты и перианевризма-

тический ретроперитонеальный фиброз [62]. На рисунке 5 представлено циркулярное однородное утолщение стенки аорты до 5 мм и плотный перианевризматический фиброз у пациента 35 лет с АС, обратившегося по поводу острой боли в животе [37].

Ретроперитонеальный фиброз характеризуется формированием соединительной ткани вокруг аорты и подвздошных артерий. В наиболее тяжелых случаях формирующаяся грануляционная ткань может приводить к сдавлению мочеточников, артериальных, венозных или лимфатических стволов, провоцируя боли в

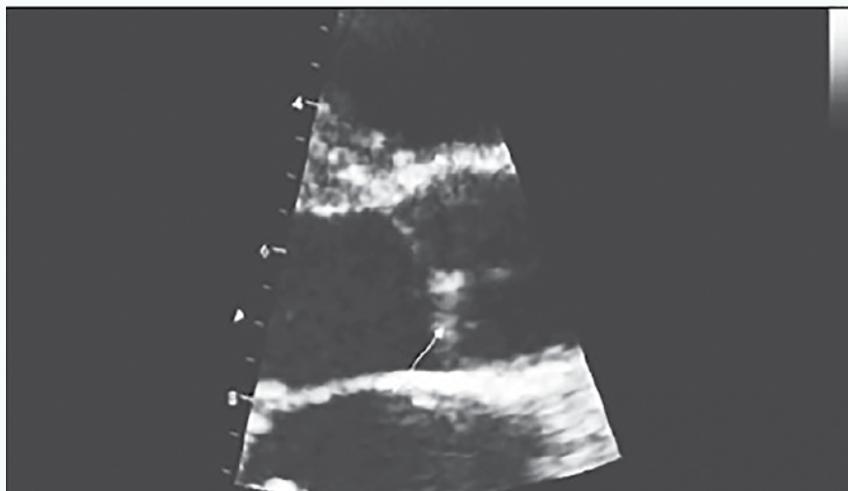


Рисунок 3. Утолщение створок АК. Пациент 28 лет с АС, длительность заболевания – 3 года. Собственное наблюдение

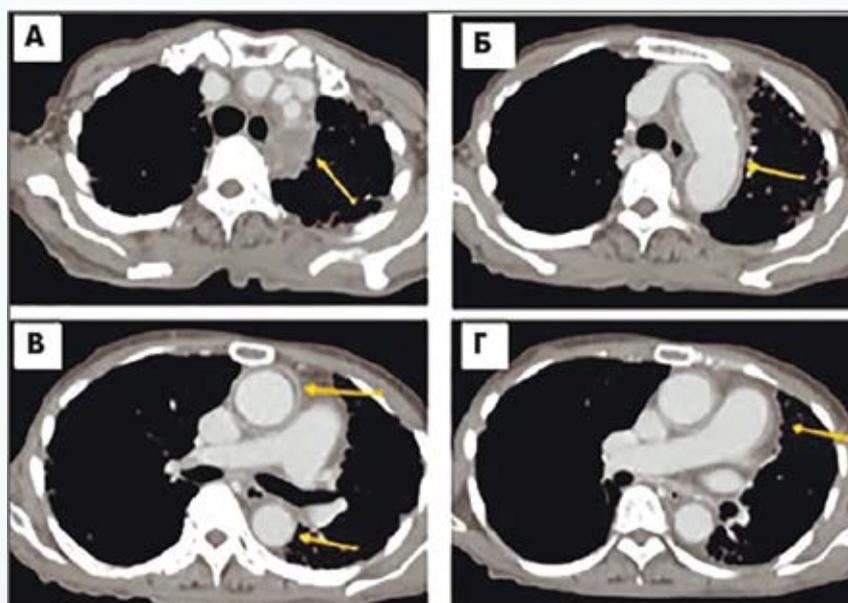


Рисунок 4. КТ органов грудной полости. Утолщение стенки и расширение дуги аорты (Б) и восходящего отдела аорты (В, Г), а также брахиоцефальных и левой подключичной артерий (А). Фотография заимствована из [30]

животе, спине, олигурию, венозную и артериальную недостаточность нижних конечностей, лимфостаз. Парадоксальное усиление боли после физических упражнений у пациентов с АС также требует исключения ретроперитонеального фиброза. Гистологически при периаортите выявляются воспалительные изменения и фиброз [48]. Васкулит сосудов забрюшинного пространства также не является редкостью при гистологическом исследовании [48]. Предполагается, что основой патогенеза ретроперитонеального фиброза является атипичная иммунная

реакция, направленная на жировую ткань у лиц, предрасположенных к аутоиммунным болезням. А. Afeltra и соавт. [5] проанализировали 18 случаев ретроперитонеального фиброза у лиц со СПА (из них 12 имели АС): HLA-B27 выявлен лишь у 50% пациентов, в то время как при АС без ретроперитонеального фиброза HLA-B27 встречается в 80–90% случаев. Таким образом, периаортит явно ассоциируется с наличием HLA-B27 не столь очевидна.

Распространенность поражений АК при АС составляет 4% на ранней

стадии заболевания (определяемой как продолжительность заболевания <15 лет) и 10% на более поздних стадиях заболевания (определяемых как продолжительность заболевания >30 лет) [33]. Поражение клапанного аппарата сердца чаще всего проявляется аортальной недостаточностью, которая может быть как относительной, связанной с аортитом и расширением корня аорты, так и обусловленной фиброзными изменениями створок самого клапана [55]. Несколько реже встречается митральная недостаточность. Сочетанные пороки сердца при АС являются редкостью. Макроскопическое исследование при аортальной недостаточности у пациентов с АС чаще всего выявляет расширение клапанного кольца и утолщение створок клапанов. Фиброз створок может быть как равномерным (от основания до края), так и располагаться в виде отдельных «узлов». Гистологическое исследование пораженных клапанов выявляет воспалительные и дегенеративные изменения: пролиферацию клеток интимы, локальные инфильтраты, в основном представленные мононуклеарными клетками в области КИМ и фиброзным утолщением адвентиции, возможна неоваскуляризация створок клапанов [43]. В более подробных исследованиях было обнаружено, что клеточный воспалительный процесс, приводящий к эндартерииту вокруг корня и клапанов аорты, поддерживаемый агрегацией тромбоцитов, приводит к утолщению ткани, а также к недостаточности АК, стимулируя гиперактивность фибробластов [55].

В большинстве случаев формирование аортального порока происходит в течение многих лет и шум аортальной регургитации может выслушиваться задолго до появления признаков недостаточности кровообращения, хотя описаны единичные случаи быстрого формирования аортальной недостаточности [46]. Наиболее чувствительным методом верификации клапанной патологии сердца является чреспищеводная ЭхоКГ. С.А. Roldan и соавт. [55], используя данный метод, показали на-

личие изменений корня аорты и створок митрального и аортального клапанов у 82% пациентов с АС, а наличие аортальной регургитации – в 50% случаев. Было установлено, что частота изменений корня аорты и клапанного аппарата сердца при АС увеличивается со временем и ассоциируется с другими видами кардиоваскулярной патологии [47]. Также в данном исследовании обнаружены утолщение и повышение жесткости корня аорты, дилатация крупных сосудов. В исследовании с последующим наблюдением в течение >39 мес. у 24% пациентов было обнаружено развитие со временем новых аномалий корня или клапанов аорты, тогда как возникшая ранее недостаточность клапанов прогрессировала со значительным ухудшением симптомов [56]. У 20% исследуемых пациентов проводилось протезирование клапана в связи с развитием признаков выраженной сердечной недостаточности (СН).

В недавно опубликованном шведском регистровом исследовании [9] была проведена оценка частоты аортальной регургитации у пациентов с различными субтипами СпА: с АС (n=6448), с псориатическим артритом – ПсА (n=16 063) и недифференцированным СпА (n=5190). Была установлена более высокая частота регургитационных событий при всех формах СпА: 0,7 случая на 1000 пациенто-лет в сравнении с популяционным уровнем – 0,4 на 1000 пациенто-лет.

L. Bergfeldt и соавт. изучили группу из 91 пациента с изолированной аортальной регургитацией с помощью HLA-типирования, клини-

ческого и рентгенологического исследований [10]. HLA-B27 был обнаружен у 88% пациентов мужского пола с сочетанием аортальной регургитации и тяжелых форм нарушений проводимости. Было сделано предположение, что эта комбинация представляет собой новый связанный с HLA-B27 кардиальный синдром. По данным L. Bergfeldt и соавт., аортит и АВ-блокада также ассоциированы с носительством HLA-B27-антигена в 67–88% случаев, а среди 26 пациентов с искусственным водителем ритма оказалось 22 позитивных по HLA-B27 пациента (85%) [11].

Хотя недостаточность АК занимает ведущие позиции поражения клапанного аппарата у пациентов с АС, также у таких пациентов можно диагностировать митральную недостаточность, но в значительно меньшем проценте случаев [39]. Есть сведения и об ассоциации митрального стеноза с АС [26]. Митральная недостаточность и стеноз – весьма редкие поражения сердца при АС, однако они могут привести к развитию СН [59]. Механизм развития пороков МК заключается в распространении фиброза субаортальных тканей до створок МК. Таким образом, фиброз непосредственно потенцирует развитие – митральной недостаточности и снижает подвижность клапана. Стеноз же вызван гипертрофией ЛЖ вследствие тяжелой аортальной недостаточности [44]. Полученные данные указывают на необходимость активного инструментального поиска клапанных патологий у пациентов с АС.

Еще одним грозным осложнением патологии аорты при АС является расслоение

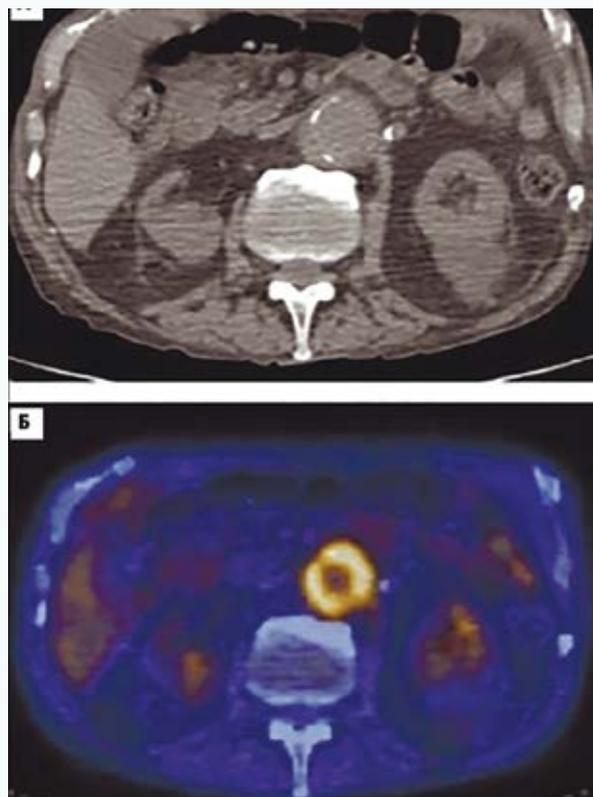


Рисунок 5. Периаортит у пациента 35 лет с АС по данным КТ. Фотография заимствована из [37]

аорты, частота которой составляет 2,9 на 100 тыс. [42]. Это наиболее тяжелое внесуставное проявление АС [45]. Чаще всего пациенты жалуются на боль в груди; однако могут быть и атипичные проявления – отсутствие боли либо наличие неврологической или ишемической симптоматики [27]. Расслоение аорты обычно наблюдается в возрасте от 50 до 70 лет, у мужчин в два раза чаще, чем у женщин [27]. Основу для развития расслоения сосуда при АС составляет истончение интима-медиа аорты. На рисунке 6 представлена расслаивающаяся аневризма аорты у пациента 48 лет с АС и длительностью заболевания 21 год. Основным признаком диссекции аорты при ЭхоКГ является дополнительный контур стенки сосуда, который делит сосуд на две части.

Согласно данным наших исследований, при АС вовлекаются в патологический процесс и сосуды малого круга кровообращения; поражение легочных сосудов протекает с повышением легочного артериального давления и легочного сосудистого сопротивления, в генезе которых участвует СРБ, имеющий прогностическую значимость [4].

Нарушения ритма и проводимости при АС

Нарушения ритма и проводимости как частые внесуставные проявления СпА могут дебютировать до появления первых суставных симптомов СпА, что, несомненно, требует правильной трактовки, клинической настороженности и раннего выявления.

Наиболее доступный метод исследования – электрокардиография (ЭКГ). А. Yildirim и соавт. продемонстрировали, что расчет дисперсии QT на ЭКГ дает ценную информацию о возможном развитии аритмии [67]. Таким образом, пациенты с повышенным риском развития аритмий могут быть направлены для более детального обследования в оценке кардиальных признаков ревматического заболевания.

Наиболее часто наблюдаемым признаком поражения СС-системы у пациентов с АС является аномалия проводимости, которая обычно предшествует другим характерным для АС кардиальным проявлениям, таким как недостаточность клапанов [32]. Нарушение проводимости было обнаружено у 5–10% пациентов с АС. У части HLA-B27-позитивных пациентов суставные симптомы АС отсутствовали, однако было обнаружено нарушение проводимости; 20% пациентов с постоянным кардиостимулятором оказались HLA-B27-позитивными. Было обнаружено, что нарушение АВ-проводимости в виде АВ-блокады 1 степени имело значительно более высокую распространенность у пациентов с АС, чем в обычной популяции, а нарушения проводимости связаны с активностью и продолжительностью заболевания. Среди пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу АВ-блокад, больные АС встречались в 15 раз чаще, чем в общей популяции [32]. По данным еще одного исследования, частота АВ-блокады 2–3 степени составляла 0,9 случая на 1000 пациенто-лет при АС, 1,2 случая на 1000 пациенто-лет при ПсА и 0,7 случая на 1000 пациенто-лет при недифференцированном СпА. В то же время данные нарушения проводимости в общей популяции встречались с более низкой частотой – 0,4 случая на 1000 пациенто-лет [9]. Частота развития АВ-блокад высоких градаций при АС была в 2,3 раза выше, чем в общей популяции, что требовало более частых кардиохирургических вмешательств – постановки кардиостимулятора. Потребность в поста-

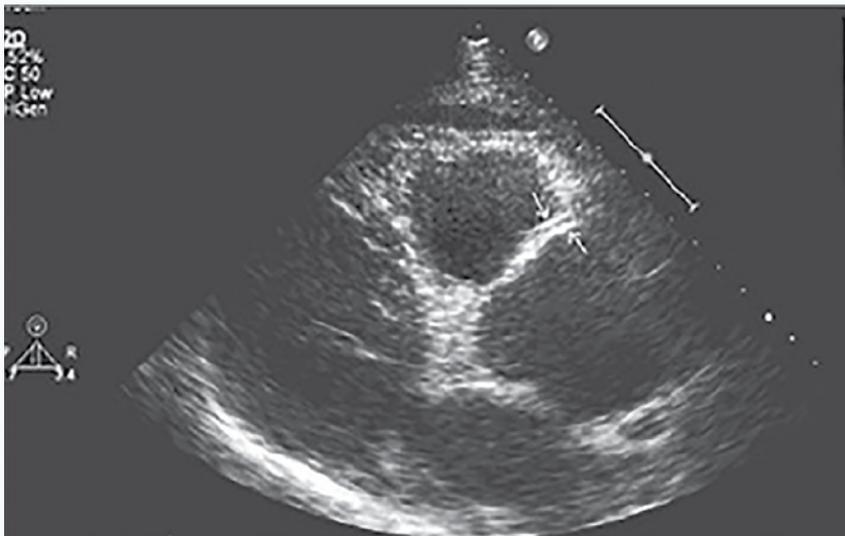


Рисунок 6. ЭхоКГ пациента 48 лет с АС: расслаивающаяся аневризма аорты. Собственное наблюдение



Рисунок 7. Рентгенография sacroилеальных сочленений. Двусторонний сакроилеит III стадии. Пациент 22 лет с АС, HLA-B27-положительный, клинически дебют заболевания – 1,5 года назад

новке «пейсмекера» у пациентов с АС достоверно выше, чем в общей популяции, – в 2,1 раза.

Существуют две теории этиологии нарушений проводимости у пациентов с АС: воспаление, которое приводит к повреждению межжелудочковой перегородки, и дисфункции АВ-узла в результате нарушения проведения импульса от синоатриального узла. Эти процессы обуславливают возникновение суправентрикулярной экстрасистолической аритмии и формирование АВ-блокад [67]. E. Toussirot и соавт. предположили, что также нарушения вегетативной нервной системы

могут приводить к дефектам проводимости и аритмиям и, следовательно, неблагоприятно влиять на прогноз заболевания [60]. Кроме того, в данном исследовании у пациентов с АС уровень СРБ, СОЭ, тяжесть заболевания прямо коррелировали с тяжестью поражения вегетативной нервной системы [60]. Такие же данные о корреляции воспалительной активности патологического процесса и тяжести вовлечения нервной системы были получены и в нашем исследовании [3].

Иногда дилатация аорты и сдавление ею межжелудочковой перегородки приводит ко 2–3 степени АВ- и

фасцикулярным блокадам [55]. Есть данные о развитии синоатриальной блокады у пациентов с АС [12].

Представлен клинический случай нарушения проводимости у пациента с АС в дебюте заболевания. 22-летний мужчина предъявлял жалобы на боль в пояснице, уменьшающуюся после физической нагрузки и усиливающуюся после отдыха, в течение последних 1,5 лет. На рентгенограмме крестцово-позвоночных сочленений выявлен двусторонний сакроилеит III стадии (рис. 7), HLA-B27-положительный. Патологии со стороны кожи, глаз, кишечника и мочеполовой системы не выявлено. Согласно модифицированным критериям Нью-Йоркской классификации АС пациенту был выставлен соответствующий диагноз. Индексы активности BASDAI и BASMI составляли 4,8 и 2 соответственно. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 2 мес. не дал положительного ответа. Было инициировано лечение этанерцептом, через 6 мес. боль в пояснице значительно уменьшилась. Однако пациент отметил синкопальный эпизод 2 мес. назад; проведена ЭКГ, на которой выявлена полная АВ-блокада (рис. 8). В дальнейшем пациенту была проведена имплантация кардиостимулятора DDD-R.

Риск развития кардиальных осложнений увеличивается с возрастом пациента, продолжительностью АС, наличием HLA-B27 и поражения периферических суставов [61]. СС-проявления обычно возникают при длительном течении АС, однако могут возникать и в более ранние сроки, как было продемонстрировано в нашем клиническом наблюдении.

Еще одним частым нарушением ритма при СпА является фибрилляция предсердий (ФП). Она встречается с частотой 7,1 случая на 1000 пациенто-лет при АС по сравнению с контролем – 5,5 случая на 1000 пациенто-лет [9]. Возможно, с более высокой частотой ФП связан также более высокий риск развития инсультов у пациентов с АС, а также с ПсА [36, 53]. Сегодня получены данные многочисленных исследований, в которых было продемонстрирова-



Рисунок 8. Полная АВ-блокада по данным ЭКГ. Пациент 22 лет с АС, HLA-B27-положительный, клинически дебют заболевания – 1,5 года назад. Собственное наблюдение

но, что псориаз и ПсА ассоциированы с ФП и ишемическим инсультом независимо от возраста, пола, коморбидной патологии, сопутствующего лечения и социально-экономического статуса [6]. Воспаление и оксидативный стресс считаются ведущими патофизиологическими факторами такой взаимосвязи.

Дисфункция ЛЖ

В настоящее время известно, что АС ассоциирован не только с патологией аорты и нарушением проводимости, но и с такими кардиальными осложнениями, как диастолическая дисфункция ЛЖ, перикардит, СН и кардиомегалия [35].

ЭхоКГ у пациентов с АС дает возможность выявить изменения не только эндокарда, перикарда, клапанного аппарата сердца, но и геометрии сердца, позволяя визуализировать наличие гипертрофии ЛЖ. Такие изменения необходимо учитывать при оценке статуса больного, поскольку увеличение массы миокарда ЛЖ ведет в дальнейшем к диастолической дисфункции и способствует неполноценной коронарной перфузии [14]. Не было полностью выяснено, являются ли изменения со стороны СС-системы в результате развития АС вторичными по отношению к первичному вовлечению кардиомиоцитов или вторичными по отношению к первичному вовлечению клапанов и аорты. Существуют дополнительные, негемодинамические факторы развития гипертрофии миокарда ЛЖ у больных АС – персистирующее системное воспаление и эндотелиальная дисфункция [2, 57].

В некоторых исследованиях, в которых изучалась функция ЛЖ

у пациентов с АС, сообщается не только о диастолической, но и о систолической дисфункции [66]. D.A. Brewerton и соавт. при проведении клинического, ЭхоКГ- и гистопатологического исследований пациентов с АС обнаружили различную степень систолической дисфункции у 50% исследуемых с явными нарушениями сократительной функции [13]; наиболее выраженной оказалась диастолическая дисфункция, в первую очередь ЛЖ. Согласно гистопатологическим данным авторы обнаружили преимущественно воспалительные изменения миокардиальной ткани. В своих исследованиях A. Yildirim и соавт. [68] специально изучали диастолическое наполнение ЛЖ у пациентов с АС, демонстрируя статистически значимое замедление скорости раннего (скорость E-волны) и позднего (скорость A-волны) диастолического наполнения. У этих пациентов соотношение скорости раннего и позднего диастолического наполнения было достоверно меньше, чем в группе контроля. Аналогичные данные получены и другими исследователями [25], которые оценивали диастолическую дисфункцию во время физической активности, используя метод радионуклидной ангиографии. Однако диастолическая дисфункция при АС обычно не является столь выраженной, чтобы вызвать диастолическую СН.

Влияние медикаментозных агентов на развитие СС-заболеваний при АС

Терапевтические агенты, такие как ингибиторы ФНО- α , подавляя воспалительную активность, оказывают влияние на снижение частоты

возникновения кардиоваскулярных событий при АС. На фоне приема ингибиторов ФНО- α обнаружены изменения уровня липидов у пациентов с АС [29, 63]: повышение уровня общего ХС (+4,6%), ХС липопротеинов низкой плотности (+4,3%) и ЛПВП (+3,7%) после лечения ингибиторами ФНО- α в течение 52 нед. [29] одновременно с существенным снижением уровня воспаления. Изменения концентраций липидов были продемонстрированы и в другой когорте пациентов с АС, получавших в течение 12 нед. этанерцепт [63]. Во время терапии уровни СРБ значительно снизились на фоне увеличения уровней ЛПВП и аполипопротеина А. Это привело к улучшению соотношения общего ХС/ЛПВП (от 3,9 до 3,7) и аполипопротеина В/аполипопротеина А₁, которое со временем уменьшилось на 7,5%. В проспективном когортном исследовании субклинический атеросклероз сонной артерии у пациентов с АС после лечения ингибиторами ФНО- α стабилизировался или замедлил прогрессирование [64], что отражает снижение риска развития СС-осложнений у этих пациентов. После 1 года лечения ингибиторами ФНО- α наблюдалось улучшение скорости пульсовой волны аорты, уменьшение прогрессирования тол-

щины КИМ [7]. Однако эти многообещающие результаты должны получить дальнейшее подтверждение в рандомизированных клинических исследованиях.

Подводя итоги, необходимо еще раз подчеркнуть, что АС ассоциирован с поражением СС-системы и значительно влияет на СС-смертность и заболеваемость. Именно поражение СС-системы является одним из частых и ярких внесуставных проявлений СпА.

Наиболее характерными для АС являются такие кардиальные проявления:

- аортит;
- aortic bump;
- аортальная регургитация (реже – митральная регургитация);
- миокардиальный фиброз;
- нарушения проводимости – АВ-блокады 1–3 степени;
- коронарная болезнь сердца;
- дисфункция ЛЖ вследствие патологического ремоделирования миокарда и СН.

Эти состояния длительное время могут носить бессимптомный характер и выявляться только при целенаправленном диагностическом поиске. У пациентов с АС установлено также увеличение частоты традиционных факторов риска (дисли-

пидемия, курение, метаболический синдром и др.), повышение острофазовых показателей (СОЭ, СРБ и др.), наличие системного воспалительного процесса. Необходимо также помнить о возможном развитии urgentных кардиологических ситуаций у пациентов с АС. При острой боли в груди у пациентов с АС прежде всего следует исключить расслоение аорты и при необходимости выполнить неотложные мероприятия. Особое внимание также следует уделять синкопальным состояниям, которые могут быть проявлением нарушений проводимости.

Таким образом, кардиологическое обследование пациентов с АС должно быть проведено в рутинном порядке, особенно у лиц с продолжительным анамнезом заболевания, вовлечением периферических суставов и положительным HLA-B27. Тот факт, что вовлечение в патологический процесс СС-системы может возникнуть до появления клинических характерных признаков АС, должен насторожить ревматологов, терапевтов и кардиологов для исключения данного заболевания. Проведение ЭКГ и ЭхоКГ должно быть частью рутинного менеджмента пациентов с АС с целью оценки кардиоваскулярного риска и ранней диагностики поражений СС-системы. ■

Список литературы

1. Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Мухортова О.В., Асланиди И.П., Бунчук Н.В. (2013). Аортит при анкилозирующем спондилите: возможности диагностики и лечения. Науч.-практич. ревматол. 51 (4): 451–455.
2. Поддубный Д.А., Ребров А.П. (2007). Гипертрофия и ремоделирование левого желудочка у больных анкилозирующим спондилитом: роль дисфункции эндотелия. Регионар. кровообр. микроцирк. 74 (7): 73–8.
3. Синяченко О.В., Егудина Е.Д., Селезнева С.В. и др. (2016). Периферическая нейропатия при воспалительных заболеваниях суставов. Укр. ревматол. журн. 64 (2): 34–39.
4. Синяченко О.В., Егудина Е.Д., Чернышова О.Е. и др. (2017). Ангиопатия при анкилозирующем спондилите. Боль. Суставы. Позвоночник. 7 (1): 78–82.
5. Afeltra A., Gentilucci U.V., Rabitti C. et al. (2005). Retroperitoneal fibrosis and ankylosing spondylitis: which links? Semin. Arthr. Rheum. 35: 43–8.
6. Ahlehoff O., Gislason G.H., Jorgensen C.H. et al. (2012). Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. Eur. Heart J. 33 (16): 2054–2064.
7. Angel K., Provan S.A., Fagerhol M.K. et al. (2012). Effect of 1-year anti-TNF-alpha therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. Am. J. Hypertens. 25 (6): 644–50.
8. Bakland G., Gran J.T., Nossent J.C. (2011). Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. Ann. Rheum. Dis. 70 (11): 1921–5.
9. Bengtsson K., Forblad-d'Elia H., Lie E. et al. (2018). Risk of cardiac rhythm disturbances and aortic regurgitation in different spondyloarthritides subtypes in comparison with general population: a register-based study from Sweden. Ann. Rheum. Dis. 77 (4): 541–548.
10. Bergfeldt L., Insulander P., Lindblom D. et al. (1988). HLA-B27: An important genetic risk factor for lone aortic regurgitation and severe conduction system abnormalities. Am. J. Med. 85: 12–8.
11. Bergfeldt L. (1997). HLA-B27-associated cardiac disease. Ann. Intern. Med. 127: 621–9.

12. Bergfeldt L., Vallin H., Edhag O. (1984). Complete heart block in HLA-B27 associated disease. Electrophysiological and clinical characteristics. *Br. Heart J.* 51: 184–8.
13. Brewerton D.A., Gibson D.G., Goddard D.H. et al. (1987). The myocardium in ankylosing spondylitis. A clinical, echocardiographic, and histopathological study. *Lancet.* 1 (8540): 995–998.
14. Brunner F., Kunz A., Weber U. et al. (2006). Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clin. Rheumatol.* 25: 24–9.
15. Buckley D.I., Fu R., Freeman M. et al. (2009). C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 151: 483–95.
16. Bulkley B.H., Roberts W.C. (1973). Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation.* 48: 1014–27.
17. Caliskan M., Erdogan D., Gullu H. et al. (2008). Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Atherosclerosis.* 196 (1): 306–312.
18. Choy E., Sattar N. (2009). Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann. Rheum. Dis.* 68: 460–9.
19. Divecha H., Sattar N., Rumley A. et al. (2005). Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin. Sci. (Lond.).* 109 (2): 171–176.
20. Dougados M., Baeten D. (2011). Spondyloarthritis. *Lancet.* 377 (9783): 2127–37.
21. El Maghraoui A. (2011). Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur. J. Intern. Med.* 22: 554–560.
22. Eriksson J.K., Jacobsson L., Bengtsson K., Askling J. (2017). Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? *Ann. Rheum. Dis.* 76 (2): 364–370.
23. Essers I., Stolwijk C., Boonen A. et al. (2016). Ankylosing spondylitis and risk of ischemic heart disease: a population-based cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 75 (1): 203–9.
24. Gonzalez-Juanatey C., Vazquez-Rodriguez T.R., Miranda-Filloo J.A. et al. (2009). The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore).* 88: 358–65.
25. Gould B.A., Turner J., Keeling D.H. et al. (1995). Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 51 (2): 227–232.
26. Gupta B.K., Panwar R.B., Kabra P.K. et al. (2003). Ankylosing spondylitis in association with mitral stenosis, mitral regurgitation, and aortic regurgitation: a case report and review of the literature. *Echocardiography.* 20 (3): 275–7.
27. Hagan P.G., Nienaber C.A., Isselbacher E.M. et al. (2000). The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA.* 283 (7): 897–903.
28. Han C., Robinson D.W. Jr., Hackett M.V. et al. (2006). Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 33 (11): 2167–72.
29. Heslinga S.C., Peters M., Ter Wee M. et al. (2015). Reduction of inflammation drives lipid changes in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 42 (10): 1842–5.
30. Kaneko S., Yamashita H., Sugimori Y. et al. (2014). Ankylosing spondylitis-associated aortitis: a case report. *Springer Plus.* 3: 509.
31. Kang E., Choi S., Lee S., Park Y. (2007). Atherogenic lipid profile in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 66 (II): 399.
32. Kazmierczak J., Peregud-Pogorzelska M., Biernawska J. et al. (2007). Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in patients with ankylosing spondylitis. *Angiology.* 58 (6): 751–756.
33. Klingberg E., Svealy B.G., Tang M.S. et al. (2015). Aortic Regurgitation Is Common in Ankylosing Spondylitis: Time for Routine Echocardiography Evaluation? *Am. J. Med.* 128 (11): 1244–1250.
34. Krarup N., Poulsen S., Baandrup U. (2007). Aorto-mitral inflammation in rheumatological disease: transoesophageal echocardiographic presentation. *Eur. J. Echocardiography.* 8 (5): 346–51.
35. Lautermann D., Braun J. (2002). Ankylosing spondylitis cardiac manifestations. *Clin. Exp. Rheumatol.* 20 (28): 11–15.
36. Lin C.W., Huang Y.P., Chiu Y.H. et al. (2014). Increased risk of ischemic stroke in young patients with ankylosing spondylitis: a population-based longitudinal follow-up study. *PLoS One.* 9 (4): e94027.
37. Litmanovic D.E., Yildirim A., Bankier A.A. et al. (2012). Insights into imaging of aortitis. *Insights Imaging.* 3 (6): 545–560.
38. Looi J.L., Pui K., Hart H. et al. Valvulitis and aortitis associated with ankylosing spondylitis: early detection and monitoring response to therapy using cardiac magnetic resonance imaging. *Int. J. Rheum. Dis.* – 2011; 14 (4): e56–8.
39. Luckie M., Irion L., Khattar R.S. (2009). Severe mitral and aortic regurgitation in association with ankylosing spondylitis. *Echocardiography.* 26 (6): 705–10.
40. Mathieu S., Pereira B., Soubrier M. (2015). Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. *Semin. Arthritis. Rheum.* 44 (5): 551–5.
41. Mathieu S., Gossec L., Dougados M. et al. (2011). Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Arthr. Care Res.* 63 (4): 557–63.
42. Meszaros I., Morocz J., Szlavi J. et al. (2000). Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest.* 117 (5): 1271–1278.
43. Momeni M., Taylor N., Tehrani M. (2011). Cardiopulmonary Manifestations of Ankylosing Spondylitis *International Journal of*

Впервые опубликовано в медицинской газете «Здоров'я України 21 сторіччя», тематический номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія», №4 (59), сентябрь-октябрь 2018 г.

Низкодозовые тиазидные диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина – комбинация выбора при лечении артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом



В.В. Скворцов – д.м.н., доцент, М.В. Луньков
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Данная статья освещает вопросы, связанные с особенностями течения артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом и рассматривает рациональную комбинацию для коррекции и поддержания артериального давления на необходимом уровне.

Ключевые слова: метаболический синдром, гипергликемия, дислипидемия, центральное ожирение, артериальная гипертензия, Периндоприл, Индапамид.

V.V. Skvortsov – MD, associate professor, M.V. Lunkov

Low-dose thiazide diuretics and angiotensin receptor blockers are the combination of choice in treating hypertension in patients with metabolic syndrome

This article covers issues related to the peculiarities of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome and considered a rational combination for correcting and maintaining the necessary level of blood pressure.

Keywords: metabolic syndrome, hyperglycemia, dyslipidemia, central obesity, arterial hypertension, Perindopril, Indapamide.

Сочетание метаболических нарушений, включая центральное ожирение, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-Х), повышение уровня триглицеридов, повышение артериального давления (АД) и гипергликемия, известно как метаболический синдром. Метаболический синдром в настоящее время является одной из главных проблем общественного здравоохранения XXI века [1].

Определение

До недавнего времени существовало множество определений метаболического синдрома. Эта проблема была решена в 2009 году путем публикации совместного заявления и единого определения, согласованного рядом соответствующих национальных и междуна-

родных органов. Наличие любых трех из пяти факторов риска:

- Повышенная окружность талии (центральное ожирение);
- Повышенные уровни триглицеридов (или медикаментозное лечение повышенных триглицеридов) $\geq 1,7$ ммоль/л;
- Снижение уровня ЛПВП (или медикаментозное лечение для снижения уровня ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин, $< 1,3$ ммоль/л у женщин;
- Повышенное кровяное давление (или медикаментозное лечение гипертонии) ≥ 130 систолическое или ≥ 85 диастолическое;
- Повышенная глюкоза натощак (или медикаментозное лечение повышенной глюкозы) $> 5,5$ ммоль/л, согласно Международной Федерации

сахарного диабета (IDF), является диагностическим признаком МС. Это определение не требует измерения инсулинорезистентности или теста на толерантность к глюкозе. Однако для оценки окружности талии требуются определенные этнические и национальные пороговые значения. Для европейской популяции ограничение по окружности талии составляет ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см для женщин, тогда как для азиатской популяции это ≥ 90 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин [1, 2].

Эпидемиология

МС важен, потому что он позволяет выявить пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), диабета



и хронических заболеваний почек (ХБП). Риск сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и ХБП среди людей с метаболическим синдромом в 2–3 раза выше, чем у людей без этого заболевания. Это также увеличивает риск осложнений у людей с ССЗ и диабетом. Преждевременная заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и диабета могут нанести ущерб бюджету здравоохранения многих стран, как развитых, так и развивающихся. Общий мета-анализ исследований свидетельствует о том, что смертность среди пациентов с МС в 1,6 раза выше, чем у пациентов без него [6].

Необходимо иметь в виду, что определение наличия МС может дать только оценку относительного риска, так как он не учитывает такие сопутствующие состояния, как курение, возраст, другие хронические заболевания и т.д. Основным преимуществом обнаружения МС является его акцент на центральном ожирении и гипергликемию и профилактических вмешательствах, направленных на решение этих проблемы [3].

Гипертония как один из ведущих факторов метаболического синдрома

Гипертония является основным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Хотя антигипертензивная медикаментозная терапия значительно снизила сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, лечившиеся люди все еще имеют значительный риск сердечно-сосудистых заболеваний и повышенного артериального давления (АД). В этом контексте артериальная гипертония является метаболическим фактором риска, который в сочетании с абдоминальным ожирением, дислипидемией и гипергликемией определяет метаболический синдром (МС). Таким образом, пациенты с гипертонией имеют более высокий риск развития МС, и их АД трудно контролировать. Кроме того, заболеваемость

гипертонией может провоцироваться МС. Исследование GOOD (Глобальный профиль кардиометаболического риска у пациентов с гипертонической болезнью) показало, что контроль артериального давления был значительно хуже у пациентов с гипертонической болезнью с метаболическим синдромом и/или сахарным диабетом, чем у пациентов только с эссенциальной гипертонией [5].

Несмотря на тесную связь между компонентами МС и высоким АД, учет индивидуальных факторов и их вклад в развитие МС с приростом АД является сложным процессом, так как каждый из них по-своему взаимодействует с другими факторами. Центральная роль ожирения и гипергликемии уже много лет признаются ведущими факторами в повышении АД. Эти нарушения приводят к чрезмерной активации симпатической и РААС, нарушают экскрецию натрия почками и приводят к дисфункции эндотелия сосудов [4].

Особенности артериальной гипертонии у пациентов с метаболическим синдромом

Связь между инсулинорезистентностью и гипертонией – доказанный факт, и ассоциирована с несколькими принципиально различными механизмами. Важно отметить, что инсулин является вазодилататором при внутривенном введении людям с нормальным весом, что оказывает вторичное влияние на реабсорбцию натрия в почках. В условиях инсулинорезистентности сосудорасширяющее действие инсулина может быть потеряно, но влияние на почечную реабсорбцию натрия сохраняется. Сами жирные кислоты могут опосредовать относительную вазоконстрикцию. Кроме того, попадание жирных кислот в воротную вену активизирует симпатическую нервную систему и повышает кровяное давление. Инсулин также повышает активность симпатической нервной системы, эффект, который также может сохраняться в условиях

инсулинорезистентности. Однако при оценке концентрацией инсулина натощак или оценке гомеостатической модели резистентность к инсулину лишь в незначительной степени способствует увеличению распространенности гипертонии при МС. Поскольку жировая ткань является источником ангиотензиногена, неудивительно, что ассоциация гиперальдостеронизма связана с гипертонией и МС. Последние данные также свидетельствуют о том, что повышение резистина и лептина, происходящего из адипоцитов, может способствовать патогенезу гипертонии у пациентов с инсулинорезистентностью [7–9].

РААС играет центральную роль в регуляции артериального давления и водно-электролитного гомеостаза, а его нарушение регуляции способствует гипертонической болезни. Ангиотензин II, основной эффектор РААС, продуцируется последовательным ферментативным расщеплением гликопротеина ангиотензина (АГТ) ферментами ренином и ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ). Прежний взгляд на то, что АГТ, ренин и АПФ были исключительно продуктами печени, почек и сосудистой системы, соответственно, был изменен в свете открытия, что локальные РААС существуют в многочисленных тканях [10].

Жировая РААС была вовлечена в модуляцию ожирения и явного ожирения благодаря своей способности стимулировать как дифференцировку преадипоцитов, так и липогенез в зрелых адипоцитах. Ангиотензин II усиливает липогенез за счет непосредственного увеличения активности и экспрессии ключевых липогенных ферментов, что приводит к увеличению синтеза и накоплению триглицеридов и, в конечном итоге, к «ожирению» жировых клеток. Синтезируемый из жиров АГТ также выделяется в кровообращение, где он служит субстратом для преобразования в биологически активный АГТ II, способствует повышению уровня АГТ II в плазме и повышает кровяное давление [11].

Немедикаментозная терапия

В идеале лечение МС должно быть сосредоточено на его основной причине. Основой лечения являются изменение образа жизни, направленные на борьбу с центральным ожирением и резистентностью к инсулину. Вмешательства по снижению веса, основанные на ограничении калорий, увеличенной физической активности и изменении поведения, были рекомендованы Национальным советом по здравоохранению и медицинским исследованиям в отношении новых руководящих принципов лечения ожирения. Они могут включать общие рекомендации, такие как уменьшение размера порций и высокоэнергетических продуктов, а также диетическую программу для создания дефицита энергии в 2500 кДж – обычно разработанную диетологом. Цель – добиться снижения веса на 5–10%.

Хотя потеря веса больше зависит от диетических ограничений, чем от физической активности, физическая подготовка оказывает независимое влияние на метаболизм глюкозы, диабет и риск сердечно-сосудистых заболеваний. При наличии МС повышенное внимание следует уделять не менее чем 30 минутам аэробной активности и тренировке с отягощениями, особенно у пожилых людей и у тех, кто имеет сопутствующую депрессию [12, 13].

Медикаментозная терапия

Лечение повышенного кровяного давления и гипертонии является еще одной ключевой целью снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациента с МС, хотя нет четких рекомендаций по управлению артериальным давлением, характерных для этой группы населения. В седьмом докладе Объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого кровяного

давления рекомендовано, чтобы целевое кровяное давление составляло менее 140/90 мм рт.ст. у лиц без диабета или хронической болезни почек (ХБП) и менее чем 130/80 мм рт.ст. для людей с диабетом или ХБП. Как и при лечении дислипидемии, основным терапевтическим вмешательством для контроля артериального давления должна быть модификация образа жизни, как обсуждалось выше, но многим пациентам потребуется фармакологическая терапия для достижения целевых показателей артериального давления.

Было предложено, чтобы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина были первыми классами агентов в МС, особенно в условиях диабета или ХБП. Эти классы агентов эффективны в снижении частоты альбуминурии или прогрессирования нефропатии у пациентов с диабетом. Также ряд испытаний показал, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина могут снижать риск развития диабета.

Антигипертензивная и гиполипидемическая терапия для предотвращения сердечного приступа показывает, что лечение диуретиком тиазидного типа у пациентов с МС приводит к более хорошим результатам по ССЗ по сравнению с лечением блокаторами кальциевых каналов, α -блокаторами или ингибиторами АПФ, несмотря на менее благоприятный метаболический профиль, связанный с тиазидными диуретиками. Конечно, большинству пациентов, нуждающихся в антигипертензивной терапии, скорее всего, потребуется более одного средства для правильного контроля артериального давления [14].

Учитывая вышесказанное, в качестве возможной комбинации препаратов для коррекции артериальной гипертензии можно рассмотреть Периндоприл + Индапамид в низких дозах. Фармакодинамика Периндоприла следу-

ющая: в организме превращается в активный метаболит – периндоприлат, понижает уровень ангиотензина II в крови и тканях, уменьшает продукцию и высвобождение альдостерона из надпочечников, подавляет либерацию норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон и образование эндотелина в стенке сосудов, ингибируя тканевые ренин-ангиотензиновые системы, оказывает кардиопротективное и ангиопротективное действие, повышает активность калликреин-кининовой системы, стабилизирует уровень брадикинина, вазодилаторных ПП2 и ППЕ2, предсердного натрийуретического пептида, эндотелийзависимого релаксирующего фактора, предупреждает задержку натрия в организме, усиливает натрийурез и диурез.

После однократного приема низких доз 4–8 мг АД понижается через 4–6 ч. Оказывает пролонгированное гипотензивное действие, продолжающееся при повторных ежедневных приемах в течение 24 ч. Антигипертензивный эффект зависит от дозы (в диапазоне 2–8 мг). В дозе 2 мг ингибирует АПФ на 80% на пике действия и на 60% – через 24 ч., при увеличении дозы до 8 мг его ингибирующая активность возрастает до 95% и 75%, соответственно. У больных с позитивным ответом на лечение АД нормализуется в течение 1 мес. и сохраняется в пределах нормы во время лечения. Прекращение терапии не сопровождается развитием синдрома отмены [11, 15].

Теперь рассмотрим фармакодинамику Индапамида. Ингибирует обратную абсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона, увеличивает выделение с мочой ионов натрия, хлора, кальция и магния. Снижает чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II; стимулирует синтез ППЕ2; угнетает ток ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стенки и, таким

Копемид-Тева

Краткая Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Копемид-Тева.

Международное непатентованное название: Нет.

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг/0,625 мг, 5 мг/1,25 мг. **Состав:** одна таблетка содержит периндоприла тозилата – 2,5 мг/индапамида – 0,625 мг, периндоприла тозилата – 5 мг/индапамида – 1,25 мг.

Показания к применению: артериальная гипертензия.

Способ применения и дозы: по 1 таблетке в день, утром перед едой.

Побочные действия: часто – головная боль, головокружение, слабость, сухой кашель, парестезии, нарушение зрения, шум в ушах, запор, сухость слизистой полости рта, тошнота, боли в эпигастрии, анорексия, рвота, боль в животе, диспепсия, диарея, кожная сыпь, зуд, спазмы мышц; нечасто – нарушение сна, лабильность настроения, ортостатическая гипотензия, бронхоспазм, ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистой оболочки языка, голосовой щели и/или гортани, крапивница, почечная недостаточность, импотенция, гипокалиемия у пациентов группы риска, гипонатриемия, гиповолемия (ортостатическая гипотензия), повышение концентрации мочевой кислоты, глюкозы в крови, повышение концентрации креатинина в моче и в плазме крови (проходящее после отмены терапии, у пациентов со стенозом почечной артерии, при лечении диуретиками и при почечной недостаточности), преходящая гиперкалиемия.

Противопоказания: гиперчувствительность к периндоприлу, индапамиду, ингибиторам АПФ, сульфонидам, ангионевротический отек на ингибиторы АПФ в анамнезе, наследственный или идиопатический ангионевротический отек, выраженная или умеренная почечная недостаточность (клиренс креатинина <60 мл/мин.), гемодиализ, тяжелая печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, гипокалиемия, одновременный прием антиаритмических средств, которые могут вызвать желудочко-

вую аритмию типа «пируэт», беременность и период лактации, детский и подростковый возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия: глюкокортикоиды, тетракозактид, НПВС снижают выраженность гипотензивного действия (задержка воды и электролитов); баклофен, трициклические антидепрессанты, нейролептики увеличивают риск развития ортостатической гипотензии; циклоsporин повышает риск развития нарушения функции почек (гиперкреатининемия); усиливает гипогликемическое действие инсулина и препаратов сульфонилмочевины; сочетанный прием периндоприла и препаратов лития не рекомендуется – контроль лития в крови; совместное применение с калийсберегающими диуретиками, калиевыми добавками, калийсодержащими заменителями соли, НПВС может привести к гиперкалиемии – мониторинг функции почек; при приеме с аллопуринолом, цитостатиками, иммунодепрессантами, системными кортикостероидами, прокаинамидом повышается риск развития лейкопении; необходим контроль уровня калия и интервала QT при совместном применении с антиаритмическими препаратами класса IA и класса III, с нейролептиками, бензамидами, с дроперидолом, галоперидолом, эритромицином в/в, моксифлоксацином; риск развития гипокалиемии при одновременном применении с препаратами, снижающих уровень калия (амфотерицин В в/в, глюко-, минералокортикоиды, тетракозактид, слабительные средства); предварительная терапия диуретиками в высоких дозах может привести к выраженному снижению АД и гипотензии; перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо провести регидратацию.

Особые указания: в период лечения необходимо контролировать концентрацию электролитов (K^+ , Na^+ , Mg^{2+}), глюкозы, мочевой кислоты, креатинина в плазме и pH; из-за риска гипотензии лечение начинать с низких доз комбинации периндоприла/индапамида у пациентов с ИБС, сердечной не-

достаточностью и недостаточностью мозгового кровообращения; следует прекратить прием комбинации перед предстоящим хирургическим лечением (за 12 ч.); с осторожностью назначать больным с аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, двусторонним стенозом почечных артерий, стенозом артерии единственной почки, после трансплантации почек, с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин.), с первичным гиперальдостеронизмом, реноваскулярной гипертензией, гипоплазией костного мозга, с гипонатриемией, гиповолемическими состояниями (в том числе диарея, рвота), гиперурикемией, гиперкалиемией, с печеночной недостаточностью; сообщалось о развитии ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани; может возникать сухой кашель, который исчезает после отмены; не следует назначать препарат пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Период беременности и лактации: применение противопоказано.

Форма выпуска и упаковка: флаконы 30 таблеток.

Условия хранения: при температуре не выше 25°C.

Срок хранения: 28 месяцев.

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: +7 (727) 325-16-15, e-mail: info.tevakz@tevapharm.com, Web site: www.teva.kz.

Рег. номера: №ПК-ЛС-5№0021161, №ПК-ЛС-5№0021160 от 26.01.2015 г., действительно до 26.01.2020 г.

образом, уменьшает ОППС. Снижает продукцию свободных и стабильных кислородных радикалов. Препарат так же, как и Периндоприл, показывает свою высокую активность в низких дозах.

Оба этих препарата действуют на основные звенья патогенеза и взаимосвязи артериальной гипертензии в комплексе с метаболическим синдромом. Учитывая, что оба препарата показывают свою высокую эффективность в низ-

ких дозах и из-за особенностей фармакодинамики обладают перекрестным действием на патогенетические механизмы их сочетание в низких дозах можно рассматривать рациональным и с ожидаемой высокой эффективностью [13, 15].

Заключение

В отсутствие конкретных схем лечения МС остается спорным диагнозом. Его значение является дополнительным клиническим

показателем, который подчеркивает важность учета центрального ожирения и связанной с ним инсулинорезистентности и артериальной гипертензии как факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и диабета. Важно, чтобы в центре лечения МС были изменения образа жизни, особенно увеличение физической активности, снижение веса и грамотный подбор фармакологической поддержки. ■

Список литературы

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report on an WHO consultation. Geneva: WHO, 2000.
2. Sarafidis P.A., Nilsson P.M. 2006. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J. Hypertens.*; 24: 621–626.
3. Kylin E.S. 2013. Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamiesyndrome. *Zentralblatt fur innere Medizin*; 44.
4. Vague J. 2017. La differenciation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesite. *Presse Med.*; 30: 339–340.
5. Despres J.P. 2013. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition*; 9: 452–459.
6. Albrink M.J., Krauss R.M., Lindgrem F.T., von der G.J., Pan S., Wood P.D. 2008. Intercorrelations among plasma high-density lipoprotein, obesity and triglycerides in a normal population. *Lipids*; 15: 668–676.
7. Ginsberg H.N. 2010. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J. Clin. Invest*; 106: 453–458. Reaven GM 2008.
8. Banting lecture. 2008. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*; 37: 1595–1607.
9. Kaplan N.M. 2009. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.*; 149: 1514–1520.
10. DeFronzo R.A., Ferrannini E. 2011. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*; 14: 173–194.
11. Zimmet P.Z., Alberti K.G.M.M., Shaw J.E. Mainstreaming the metabolic syndrome: a definitive definition. *Med. J. Aust.* – 2005; 183: 175–76.
12. BEACH Program: Prevalence of metabolic syndrome. Sydney: AGPSCC University of Sydney, Sydney, New South Wales. Accessed. 20 June 2013.
13. Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M., et al. Harmonising the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* – 2009; 120: 1640–45.
14. Arcucci O., et al. Association of suboptimal blood pressure control with body size and metabolic abnormalities. *Journal of hypertension.* – 2007; 25: 2296–2300.
15. De Marco M., et al. Cardiovascular and Metabolic Predictors of Progression of Prehypertension Into Hypertension The Strong Heart Study. *Hypertension.* – 2009; 54: 974–980.

Особенности лечения артериальной гипертензии у больных с патологией печени



Н.А. Крюкова, А.А. Бессонов, В.В. Скворцов – д.м.н., доцент
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Артериальная гипертензия является одной из самых распространенных патологий сердечно-сосудистой системы среди населения РФ. На сегодняшний день, заболеваемость АГ по данным статистики составляет 20–30% взрослого населения, а с возрастом увеличивается до 50–60%. Также, по данным ВОЗ примерно 30% населения страдают заболеваниями печени различного генеза, что обуславливает сложность выбора групп лекарственных препаратов при лечении данных смежных патологий. В статье говорится об основных опорных пунктах для врачей общей практики и кардиологов, сталкивающихся с этими заболеваниями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, заболевания печени, лизиноприл, ингибиторы АПФ.

N.A. Kryukova, A.A. Bessonov, V.V. Skvortsov
VSMU, Volgograd

Arterial hypertension in combination with liver diseases

Arterial hypertension is one of the most widespread pathologies of a cardiovascular system among the population of the Russian Federation. Today, the incidence of AG on statistical data is 20–30% of adult population, and with age increases to 50–60%. Also, long for WHO data about 30% of the population diseases of a liver of various genesis that causes complexity of the choice of groups of medicines at treatment of these adjacent pathologies. Article narrates about the main strong points for the general practitioners and cardiologists facing these diseases.

Keywords: arterial hypertension, liver diseases, ACE inhibitors, Lisinopril dihydrate.

Этиология АГ

Артериальная гипертензия (АГ) занимает одно из ведущих мест в патологии сердечно-сосудистой системы и является важной медико-социальной проблемой. Это связано с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, занимающих первое место в структуре смертности населения РФ.

Уровень заболеваемости АГ в России среди мужчин и женщин составляет 40% и 50% соответственно. В 83,3% АГ протекает с поражением органов ЖКТ, включая в 30% случаев заболевания гепатобилиарной системы.

В работе врача часто встречаются сочетание АГ и болезней печени, так как они распростра-

нены повсеместно и имеют сходство патогенетического развития и единые факторы риска, что обуславливает высокую вероятность комбинации этих заболеваний.

АГ и патология печени: общие факторы риска

Выделяют основные факторы риска, свойственные АГ и патологии печени, такие как ожирение, гиподинамия, курение, гиперлипидемия. Известно, что перечисленные факторы могут способствовать развитию метаболического синдрома (МС) и привести к неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). Согласно статистике, АГ в 50% случаев развивается чаще у пациентов с избыточной массой тела.

Доказано, что МС – явный predisposing фактор развития болезней печени. Сегодня НЖБП признана 6 критерием МС и самостоятельным фактором риска ССЗ.

Согласно новым данным, можно выделить наиболее современные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, к числу которых можно отнести маркеры воспаления, фибриноген, тканевой активатор плазминогена. Имеются современные данные о том, что многие из перечисленных факторов риска также связаны с НЖБП.

Влияние болезней печени на ССЗ

Имеются данные о прямом воздействии патологии печени на сердечно-сосудистую систему.

Известно, что уровень ГГТП – независимый фактор развития сердечно-сосудистых осложнений, а УЗИ-признаки жирового гепатоза значительно увеличивают вероятность ССЗ. Доказано, что существует взаимосвязь хронических заболеваний печени, в том числе вирусные гепатиты, и атеросклероза. Многие авторы считают, что воздействие патологии печени на развитие ССЗ обусловлено развитием инсулинорезистентности и активацией системного воспаления.

Необходимо отметить, что ключевые процессы атерогенеза также реализуются на уровне гепатоцита. На сегодняшний день проведено большое количество исследований, позволяющих выделить НЖБП как самостоятельный фактор риска ССЗ.

Влияние АГ на печень

В свою очередь, АГ напрямую вызывает развитие или ухудшение течения жирового гепатоза. Это подтверждают исследования, согласно которым у больных с АГ в 50% случаев диагностируют НЖБП без выявления прочих провоцирующих факторов развития данной патологии.

Также доказано, что систолическая гипертензия является предрасполагающим фактором развития НЖБП.

Доказано, что АГ вместе с ожирением, нарушением липидного и углеводного обмена приводят к развитию стеатоза печени.

Стадии НЖБП:

- 1) стеатоз;
- 2) стеатогепатит;
- 3) фиброз печени.

В течение 10–15 лет НЖБП может трансформироваться в цирроз печени в 15–20% случаев.

Единым предрасполагающим фактором развития АГ и болезней печени является употребление алкоголя. Данная проблема является актуальной, так как около 40–45% населения РФ систематически злоупотребляют алкогольными напитками, что

усугубляет течение ряда заболеваний, включая алкогольную болезнь печени и АГ.

Воздействие этанола на артериальное давление проявляется с помощью таких патогенетических механизмов, как:

- повышение уровня ренина и альдостерона;
- увеличение выработки ангиотензина II в ЦНС;
- нарушение метаболизма кальция;
- нарушение баланса Mg^{2+} (v), K^+ (v);
- включение симпато-адреналовой системы;
- увеличение выработки катехоламинов, кортизола;
- гиперурикемия и тубулоинтерстициальный нефрит.

Алкогольная болезнь печени протекает в три стадии, как и при НЖБП, такие как:

- 1) стеатоз;
- 2) стеатогепатит;
- 3) цирроз печени.

При совместном течении алкогольной болезни печени и АГ, вызванной алкоголизмом, перед врачом встает ряд проблем: снижение эффективности действия гипотензивных средств, проходящих метаболизм в печени, непредсказуемый исход сочетания приема различных лекарственных средств, полиморбидность и необходимость терапии последствий алкогольной интоксикации.

Рассматривая данную проблему, можно сказать о тесной взаимосвязи патогенеза поражения печени и ССС, что обуславливает важность каждой из данных систем при лечении смежных патологий. В связи с высокой частотой встречаемости НЖБП среди пациентов с АГ и МС, важно у каждого без исключения оценивать состояние печени.

Основные диагностические тесты:

1. Биохимический анализ крови: уровень трансаминаз, щелочной фосфатазы, ГГТП, билирубина. На стадии стеатоза

лабораторные показатели часто остаются в норме. Лабораторные изменения наблюдаются уже на стадии стеатогепатита – увеличение показателей АСТ и АЛТ, немного раньше повышается уровень ГГТП, являющейся одним из наиболее специфичных показателей заболеваний печени. Уровень билирубина повышается только у 50% больных с хроническим поражением печени, именно поэтому отсутствие желтухи не может исключать поражения гепатобилиарной системы.

2. Инструментальная диагностика: ультразвуковое исследование печени является основным скрининговым методом оценки состояния печени. Для алкогольной болезни печени и НЖБП определяют характерные изменения структуры печени, что способствует постановке правильного диагноза. Однако «золотым стандартом» диагностики НЖБП является биопсия печени под контролем УЗИ, но в реальной клинической практике применяется редко, только при необходимости уточнения диагноза или отсутствия эффекта от лечения.

При выборе лекарственного средства необходимо учитывать следующие факторы:

- присутствие факторов риска у пациента;
- поражение органов-мишеней;
- ассоциированные клинические состояния, заболевания почек, МС, СД;
- сопутствующие патологии, обуславливающие назначение или ограничение приема антигипертензивных средств разных классов;
- аллергологический анамнез;
- возможность комбинирования препаратов различной направленности, связанных уже с имеющейся патологией;
- стоимость и доступность лекарственных средств.



Лечение

При назначении антигипертензивной терапии лечащему врачу важно учесть эффективность, вероятность проявления побочных эффектов и преимущества лекарственных препаратов в конкретной клинической ситуации.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) показаны к применению во многих клинических случаях, так как именно у данной группы препаратов имеется целый ряд положительных эффектов.

Так, иАПФ предупреждают поражение органов-мишеней и способствуют снижению развития патологических процессов. Препараты группы иАПФ могут предупреждать риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высокими показателями АД, так и у лиц с нормальным значением АД. У пациентов с инфарктом миокарда и АГ раннее назначение иАПФ совместно с β -адреноблокаторами снижает процент летальности. Так как иАПФ обладают метаболической нейтральностью и органопротективными свойствами, лекарственные средства данной группы широко используются как препараты первого ряда в терапии пациентов с АГ, МС и СД; также нужно отметить, что при лечении иАПФ происходит значительное снижение выраженности микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии, что способствует улучшению функций работы почек. Отмечено положительное влияние иАПФ на состояние стенки сонных артерий при бессимптомном течении атеросклероза.

Из всех препаратов группы иАПФ при терапии АГ важное место отводится такому, как лизиноприл. Лизиноприл – это иАПФ, который в своем составе содержит карбоксильную группу, т.е. является гидрофильным веществом, не метаболизируемый в организме и циркулирующий в крови как не связанный

с белками препарат, являющийся изначально активной лекарственной формой, не требующей превращения в организме. Именно поэтому, его применение показано у больных с патологией печени. Лизиноприл выводится в неизменном виде через почки, оказывая пролонгированное антигипертензивное действие. Эффект от приема лизиноприл отмечается спустя 1–3 часа, пик действия наблюдается уже через 6 часов, а полная продолжительность действия препарата составляет сутки при условии регулярного приема в течение 2–4 недель. Лизиноприл является средством выбора при сочетании с другими сердечно-сосудистыми препаратами, например, с сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмиками и т.д., потому что он, не связываясь с белками плазмы крови, не затрагивает фармакокинетику прочих лекарственных средств.

Согласно проведенным исследованиям, лизиноприл подтвердил высокую клиническую эффективность, что позволяет назначать его как при АГ, так и при ХСН, остром инфаркте миокарда, микроангиопатиях при СД.

Лизиноприл в терапии больных АГ с сопутствующей патологией печени

При выборе антигипертензивного лечения важно помнить о неэффективности средств, требующих биотрансформации в печени. При патологии печени нужно отдавать предпочтение лекарственным средствам, которые не подвергаются метаболизму в печени. Именно поэтому лизиноприл с учетом его фармакокинетических свойств является наиболее безопасным лекарственным средством среди прочих иАПФ. Длительный прием лизиноприла характеризуется самым низким риском развития побочных эффектов лекарственных взаимодействий, так как он не вступает в контакт с белками

крови, тем самым не конкурирует с другими препаратами за ферментные системы печени.

Эффективность и безопасность применения лизиноприла у пациентов с патологией печени разной этиологии в сочетании с АГ изучена в ряде исследований. В одном из них было продемонстрировано, что применение лизиноприла в терапии АГ в дозах 5–20 мг/сут. не способствовало снижению функционирования печени у пациентов с хроническим гепатитом вирусной, алкогольной и аутоиммунной этиологии. Другое исследование показало антигипертензивную эффективность лизиноприла в сравнении с эналаприлом, его фармакокинетику и влияние на функцию печени у 80 пациентов с циррозом печени в стадии компенсации. Продemonстрировано, что в течение 6 мес. лечения у пациентов с АГ и циррозом печени менялись фармакокинетические свойства эналаприла таким образом, что гипотензивный эффект значительно снижался, а это в свою очередь требовало повышения дозы препарата, но не лизиноприла. Терапия лизиноприлом не сопровождалась снижением функции печени, это позволяет сделать вывод, что лизиноприл – препарат выбора у больных АГ и циррозом печени. Также было проведено аналогичное исследование, но с включением в выборку наряду с больными циррозом печени пациентов со стеатозом печени. В работу было включено 180 пациентов, и также показано преимущество гипотензивного эффекта лизиноприла перед эналаприлом, основанного на фармакокинетических особенностях препаратов.

Интерес также представляет исследование по сравнению лечения лизиноприлом и эналаприлом у больных с АГ, перенесших в прошлом острый вирусный гепатит различной этиологии (А, В, С, В+С), находящихся в стадии реконвалесценции. Терапия лизиноприлом не снижала показателей

функции печени, в то же время лечение эналаприлом в 20,5% случаев привело к повышению АЛТ и АСТ, а в 19,6% – билирубина. На основании проведенного исследования было показано, что реконвалесцентам после перенесенного инфекционного гепатита назначение эналаприла нежелательно, а препаратом выбора должен быть лизиноприл.

Заключение

Таким образом, для лизиноприла характерны уникаль-

ные фармакокинетические характеристики, что определяет широкие возможности его использования у больных АГ с различными поражениями печени.

В заключение следует сказать, что благодаря особым фармакокинетическим особенностям лизиноприл занимает особое место среди иАПФ, имеет хорошую доказательную базу и большой терапевтический потенциал. Обладая мягким гипотензивным эффектом, доказанным благо-

приятным влиянием на органы-мишени и факторы сердечно-сосудистых осложнений при различных сопутствующих заболеваниях, а также удобством дозирования, отсутствием серьезных побочных эффектов в ходе длительного приема, лизиноприл является предпочтительным иАПФ как для монотерапии, так и для комбинированного лечения АГ на фоне широкого круга сопутствующих заболеваний, в том числе у лиц с заболеваниями печени. ■

Список литературы

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. – 2010; (3): 5–26.
2. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Ботыралиев Т.А. Ингибиторы АПФ и АТ1-блокаторы в клинической практике. – М.: Альянс-ПРЕСИД, 2002.
3. Комиссаренко И.А., Михеева О.М., Дроздов В.Н. и др. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных артериальной гипертензией на фоне патологии печени. *Consilium medicum*. – 2007; 9 (11): 72–5.
4. Поздняков Ю.М., Волков В.С., Милягин В.А., Якушин С.С. Монотерапия артериальной гипертензии I–II степени. Опыт применения лизиноприла (результаты многоцентрового исследования). *Болезни Сердца и Сосудов*. – 2006; 1 (4): 47–50.
5. Драпкина О.М., Маевская М.В., Корнеева О.Н. и др. Клиническое исследование эффективности и безопасности даприла (лизиноприла) при патологии печени и сопутствующей артериальной гипертензии. *Клинические Перспективы Гастроэнтерологии, Гепатологии*. – 2004; 4: 30.

Лизиноприл-Тева

Краткая инструкция по применению

Торговое наименование: Лизиноприл-Тева.

Международное непатентованное название: лизиноприл.

Лекарственная форма:

таблетки по 5 мг, 10 мг, 20 мг.

Состав: лизиноприл 5 мг, 10 мг, 20 мг.

Показания к применению:

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- острый инфаркт миокарда со стабильной гемодинамикой;
- гипертензия у пациентов сахарным диабетом II типа и нефропатией.

Способ применения и дозы: 1 раз в день, независимо от приемов пищи. *АГ:* начальная доза 10 мг, увеличение дозы – 2–4 недели; поддерживающая доза – 20 мг. *ХСН:* начальная доза 2,5 мг, повышение дозы на 2,5 мг с интервалом в 2–4 недели, поддерживающая доза 5–20 мг. *Острый инфаркт миокарда со стабильной гемодинамикой:* первые 48 часов – 5 мг, через 48 часов – 10 мг; поддерживающая доза – 10 мг. *Гипертензия у пациентов с СД II типа и начальной нефропатией* – 10 мг 1 раз в сутки, при сниженной функции почек – начальная доза 2,5 мг, поддерживающая – 5–10 мг в день.

Побочные действия: головокружение, головная боль, нарушения зрения, кашель, тошнота, диарея, рвота.

Противопоказания:

- гиперчувствительность к лизиноприлу, другим иАПФ, компонентам препарата;
- наследственный отек;
- одновременное применение с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с нарушением функции почек;
- тяжелые нарушения функции почек;
- гемодинамически значимые митральный, аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия;
- острый инфаркт миокарда с нестабильной гемодинамикой, с исходным АД ниже 100 мм рт.ст.;

- первичный гиперальдостеронизм;
- беременность и период лактации;
- возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия:

- одновременное применение с НПВС – ослабление гипотензивного эффекта;
- с препаратами лития – обратимое повышение лития в крови;
- с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия – гиперкалиемия;
- с анестетиками, снотворными – резкое снижение АД;
- с аллопуринолом, цитостатиками, иммунодепрессантами, системными кортикостероидами, прокаинамидом – риск развития лейкопении;
- с оральными противодиабетическими препаратами – усиление гипотензивного эффекта.

Особые указания:

- осторожность при одновременном применении иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II;
- пациентам с гиповолемией, гипонатриемией, нестабильной сердечной недостаточностью, ограниченной функцией почек – начинать терапию Лизиноприлом-Тева в стационаре.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Срок хранения: 4 года.

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-Тау», 5Б, 6 этаж.
Телефон: +7 (727) 325-16-15,
e-mail: info.tevakz@tevapharm.com,
Web site: www.teva.kz.

Рег. номера: №ПК-ЛС-5№011758,
№ПК-ЛС-5№011759, №ПК-ЛС-5№011760
от 18.07.2018 г., бессрочная регистрация.

Прогнозирование фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов на гемодиализе



О.А. Билевич¹ – к.м.н., Н.В. Овсянников¹ – д.м.н., Е.Н. Логинова¹ – к.м.н.,
Г.И. Нечаева¹ – д.м.н., профессор, О.М. Куликова² – к.тех.н.
¹ ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, г. Омск
² ФГБОУ ВО СибАДИ, г. Омск

У больных, находящихся на гемодиализе, для прогнозирования фатальных сердечно-сосудистых событий может быть целесообразным дополнительное исследование сердечно-сосудистой системы, включающее определение вариабельности сердечного ритма с проведением активностей.

Ключевые слова: ангиология, вариабельность сердечного ритма, гемодиализ, кардиология, прогнозирование, сердечно-сосудистые события, симпозиум, скорость пульсовой волны, уронефрология.

Prediction of fatal cardiovascular events in hemodialysis patients

It is reasonable to perform an additional examination of the cardiovascular system in hemodialysis patients, including the definition of HRV with an active orthostatic test and evaluation of the pulse wave velocity by photoplethysmography to predict the fatal cardiovascular events.

Keywords: heart rate variability, hemodialysis, cardiology, forecasting, cardiovascular events, pulse wave velocity, urology.

На сегодняшний день близкая к пандемии распространенность хронической болезни почек (ХБП) обуславливает значительную нагрузку на общественное здравоохранение во всем мире. Популяция больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), за последние 20 лет увеличилась более чем в 4 раза [1, 2]. Терминальная стадия заболевания почек связана с высокой смертностью, несмотря на успехи современной ЗПТ и фармакологические вмешательства. Основной причиной смерти пациентов, находящихся на гемодиализе (ГД), являются сердечно-сосудистые события – до 50% [3–6].

Используемые на сегодняшний день алгоритмы прогнозирования сердечно-сосудистого риска, такие как шкалы SCORE и Framingham, в определенной мере недооценивают риск развития сердечно-сосудистых событий в популяции больных, находящихся на ГД [7, 8]. Кроме того, в ряде исследований была

продемонстрирована обратная связь между частотой сердечно-сосудистых событий и некоторыми традиционными факторами риска в популяции диализных больных, например, уровнем холестерина [9–12]. Таким образом, исследования, направленные на выявление дополнительных информативных предикторов сердечно-сосудистого риска у пациентов, находящихся на ГД, позволят совершенствовать методы профилактики и лечения кардиоваскулярной патологии у данной когорты больных.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 83 больных с хронической болезнью почек 5-й стадии, наблюдавшихся в отделении амбулаторного диализа БУЗОО ГКБ №1 им. А.Н. Кабанова (г. Омск). В исследование не включались пациенты с сахарным диабетом, тяжелыми нарушениями ритма сердца

и систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 55%). ГД проводился по стандартной программе (3 раза в неделю по 4–4,5 часа) на аппаратах «искусственная почка» Innova фирмы «Gambro» с использованием бикарбонатного диализирующего раствора. Всем пациентам выполнялось общеклиническое исследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, физикальные, лабораторные и инструментальные методы исследования. Исследование вариабельности сердечного ритма осуществлялось на аппаратно-программном комплексе «ВНС-микро» («НейроСофт», Иваново). Пациентам была выполнена 5-минутная электрокардиография в положении лежа и в ортостазе [13]. Исследование жесткости сосудистой стенки артерий осуществлялось с помощью прибора Pulse Trace PCA 2000. Для оценки жесткости артерий использовался показатель скорости пульсовой волны (СПВ), регис-

Таблица 1. Характеристика обследуемых пациентов по основным клиническим, лабораторным и инструментальным показателям

Показатели	Значение (Ме (P25; P75))
Возраст, лет	56 (43; 61)
Мужчины/женщины, n (%)	43 (52)/40 (48)
Стаж ГД, мес.	37 (14; 66)
Стаж АГ, мес.	132 (84; 240)
АДс, мм рт.ст.	140 (120; 150)
АДд, мм рт.ст.	80 (70; 90)
ИМТ, кг/м ²	25,2 (22,3; 29,3)
Гемоглобин, г/л	105 (92; 115)
Альбумин, г/л	39,5 (37; 42)
Креатинин, мкмоль/л	670 (570; 780)
Хс, ммоль/л	4,5 (3,7; 5,6)
ИММЛЖ, г/м ²	190,95±57,2
Фракция выброса, %	66,3±5,74
СПВ, м/с	9,3 (8,2; 10,7)

Примечание. ГД – гемодиализ, АГ – артериальная гипертензия. АД – артериальное давление, АДс – систолическое АД, АДд – диастолическое АД, ИМТ – индекс массы тела. Хс – общий холестерин. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, СПВ – скорость пульсовой волны.

Таблица 2. Показатели ВСП больных, находящихся на гемодиализе

Параметры ВСП	Фоновая запись	Ортостаз
SDNN, мс	20,0 (14,0; 25,0)	22,0 (12,0; 29,0)
RMSSD, мс	12,0 (8,0; 18,0)	10,0 (5,0; 18,0)
pNN50, %	0,0 (0,0; 0,61)	0,0 (0,0; 0,72)
K30/15	–	1,03 (1,01; 1,08)
TP, мс ²	433 (211; 760)	578 (184; 888)
HF, мс ²	68,6 (27,8; 184)	27 (11,7; 139)
LF, мс ²	104 (50,5; 215)	86,4 (34; 208)
VLF, мс ²	241 (132; 366)	347 (162; 630)
LF/HF	1,60 (0,71; 3,11)	2,51 (1,18; 4,45)

Примечание. SDNN (standard deviation of the NN interval) – стандартное отклонение (SD) величин нормальных интервалов R-R (N-N); RMSSD (the square root of the mean squared differences of successive NN interval) – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N-N; pNN50, % – процент (доля) последовательных интервалов N-N, различие между которыми превышает 50 мс; K30/15 – отношение минимального значения (R-R15) к максимальному (R-R30) от начала ортостатической пробы. TP (total power) – показатель общей мощности спектра ВСП; HF (high frequency) – высокочастотный компонент спектра; LF (low frequency) – низкочастотный компонент спектра; VLF (very low frequency) – очень низкочастотный компонент спектра; LF/HF – индекс вагосимпатического воздействия.

трируемой фотоплетизмографически [14]. Фактические значения СПВ сравнивались с должными, которые рассчитывались по запатентованной формуле [15]. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета Statistica 6.0 (русифицированная версия) и возможностей программы Microsoft Excel. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$. Характер распределения признаков определялся визуально и методом Шапиро-Уилка. Рассчитывались средние величины и стандартное отклонение ($M \pm s$) при нормальном распределении признака, медиана и квартили (Ме (P25; P75)) при распределении, отличном от нормального. Для решения задачи классификации и прогнозирования использован метод построения дерева решений, алгоритм C 4.5 [16]. Для оценки выживаемости без сердечно-сосудистых событий использовался метод Каплана-Майера, сравнение выживаемости в группах больных проводилось при помощи логрангового критерия.

Результаты

В табл. 1 представлены основные клинические, лабораторные и инструментальные показатели обследуемых пациентов.

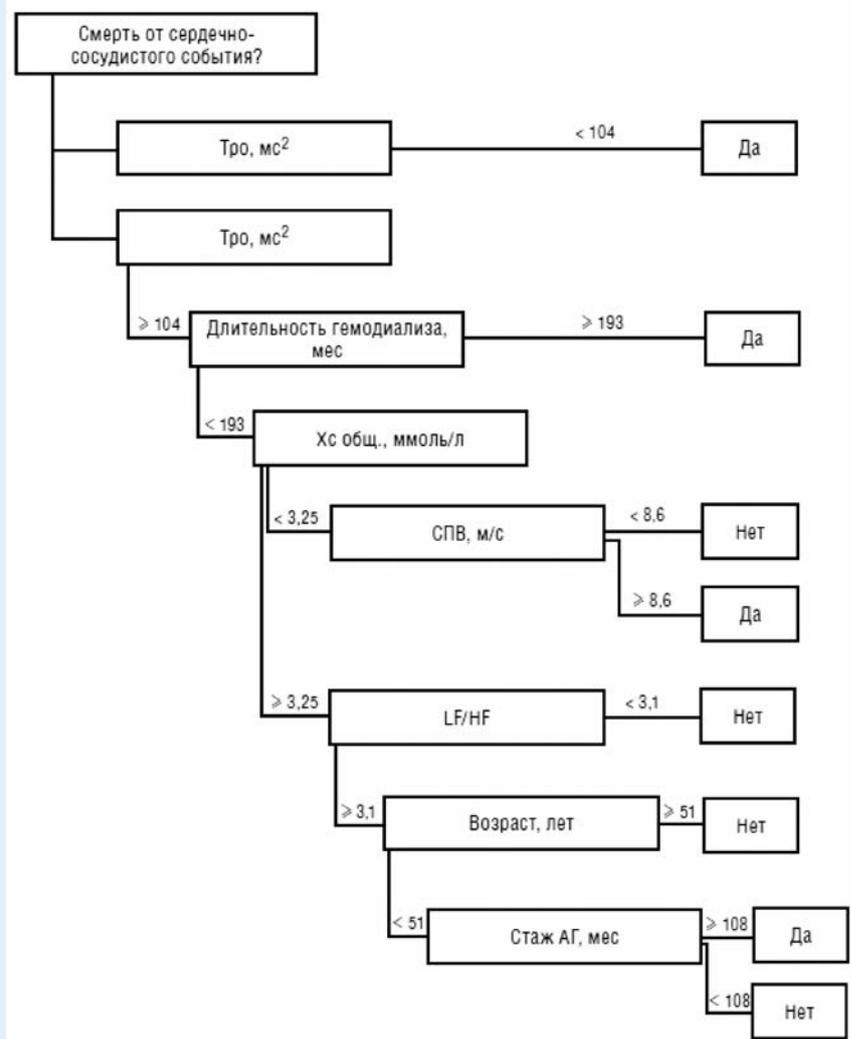
Так, медиана ряда показателей (АД, ИМТ, Хс) не превышала пороговых значений традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [17]. Фактические значения СПВ статистически значимо превышали должные (СПВ должн. 7,58 (7,12; 8,24) м/с), $p = 0,013$. При исследовании variability сердечного ритма (ВСП) были выявлены низкие значения временных и частотных показателей как при фоновой записи, так и в ортостазе (табл. 2), что свидетельствовало о снижении вегетативных влияний на сердечный ритм и несбалансированной реакции вегетативной нервной системы (ее ареактивность) в ответ на ортостатическую пробу.

В процессе наблюдения за пациентами в течение 4 лет умерло 28 (33,7%) больных. В структуре причин смерти преобладали сердечно-сосудистые события (60,7%): острое нарушение мозгового кровообращения (25%), внезапная сердечная смерть (21,4%), острый инфаркт миокарда (14,3%).

Для выявления закономерностей возникновения фатальных сердечно-сосудистых событий в исследуемой группе использован метод построения «дерева решений», алгоритм C 4.5, позволяющий в наглядной форме представлять закономерности влияния клинических и лабораторно-инструментальных показателей на возникновение сердечно-сосудистых событий (рис. 1) [16].

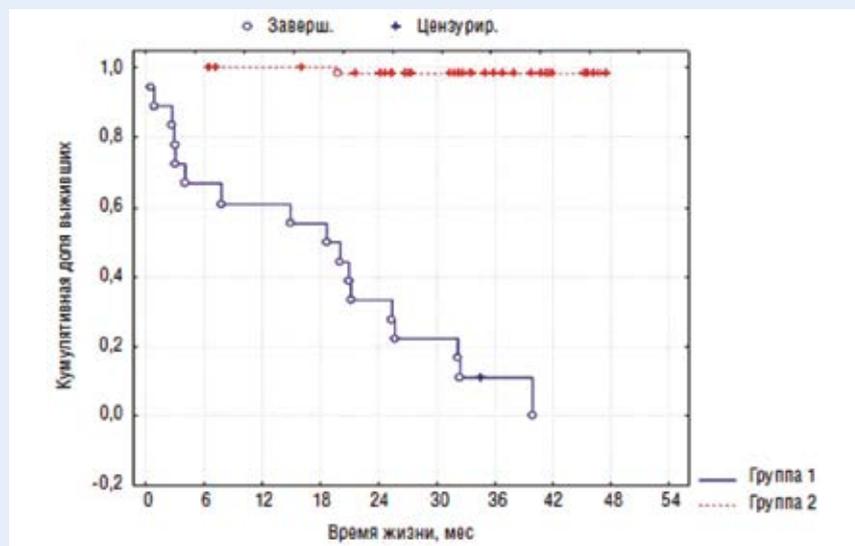
Наиболее значимыми показателями, оказывающими влияние на прогноз и, вследствие этого, вошедшими в «дерево решений», стали возраст, длительность гемодиализа, стаж АГ, Хс, СПВ, а также ряд параметров ВСР, в зависимости от полученных значений и сочетания которых больные были разделены на две группы. В группу 1 вошли пациенты с высоким риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий и показателем общей мощности спектра ВСР в ортостазе (ТРо) менее 104 мс² – подгруппа 1; с показателем ТРо более 104 мс², но находившиеся при этом на ГД более 193 месяцев, – подгруппа 2; находившиеся на ГД менее чем 193 месяца, с показателем ТРо более 104 мс², но со значением Хс менее 3,25 ммоль/л и показателем СПВ более 8,6 м/с – подгруппа 3; находившиеся на ГД менее чем 193 месяца, с показателем ТРо более 104 мс², значением Хс более 3,25 ммоль/л, но при этом со значением индекса вагосимпатического воздействия (LF/HF) более 3,1 и в возрасте моложе 51 года, стажем АГ более 108 месяцев – подгруппа 4. Пациенты, не вошедшие в группу 1 согласно «дереву решений», были отнесены к группе 2. Анализ сравнительной выживаемости больных, отнесенных к группе 1, по отношению к больным группы 2 представлен на рис. 2.

Согласно проведенному анализу, однолетняя выживаемость в группе 1 составила 61%, двухлетняя – 33%, трехлетняя – 11%, четырехлетняя – 0%, максимальный срок наблюдения в группе 3,3 года. Однолетняя выживаемость в группе 2 составила 100%, двух-, трех- и четырехлетняя – 98%. Различия между группами статистически значимы (p<0,001). Проведенный сравнительный анализ позволил предложить метод прогнозирования фатального сердечно-сосудистого события в виде формирования условий, включающих прогностически значимые параметры, их сочетания и диапазоны значений, при наличии которых у больных, находящихся на ГД, на-



Примечание. ТРо – показатель общей мощности спектра ВСР в ортостазе; СПВ – скорость пульсовой волны; LF/HF – индекс вагосимпатического воздействия; Хс общ. – общий холестерин; АГ – артериальная гипертензия.

Рисунок 1. «Дерево решений»



Примечание. Заверш. – завершённые наблюдения, в которых наступила смерть от сердечно-сосудистого события. Цензурир. – цензурированные, незавершённые наблюдения, в которых не наступила смерть от сердечно-сосудистого события.

Рисунок 2. Кривые выживаемости без сердечно-сосудистых событий больных групп 1 и 2



ступают фатальные сердечно-сосудистые события (табл. 3).

В соответствии с условием 1, неблагоприятный прогноз имеют больные, находящиеся на ГД, при значении параметра ТРо менее 104 мс². Если показатель ТРо имеет величину, равную или большую 104 мс², то на прогноз начинает оказывать влияние ряд других факторов, прогностически неблагоприятное сочетание которых отражают условия 2, 3 и 4. В соответствии с условием 2, больные, находящиеся на ГД более 193 месяцев, имеют плохой прогноз, даже при значении ТРо более 104 мс². Между тем для больных, находящихся на ГД менее 193 месяцев, неблагоприятным является сочетание низких значений общего Хс (менее 3,25 ммоль/л) и повышения СПВ более 8,6 м/с (согласно условию 3). В соответствии с условием 4, при значении Хс выше 3,25 ммоль/л, прогностически значимыми факторами становятся возраст моложе 51 года при стаже АГ более 108 месяцев и повышенные значения индекса вагосимпатического воздействия при фоновой записи ВСР (LF/HF) более 3,1, обусловленного усилением симпатических влияний.

При проверке достоверности предложенного метода прогнозирования, среди обследованных пациентов условию 1 соответствовали 6 человек, к моменту завершения исследования все они умерли, при этом 5 – от сердечно-сосудистых событий. Все больные, параметры которых соответствовали условиям 2, 3 и 4, умерли от сердечно-сосудистых событий. Следовательно, из 18 больных, умерших от сердечно-сосудистых событий в течение периода наблюдения, 17 были распознаны правильно.

Таким образом, предложенный метод позволяет с достаточно высокой точностью прогнозировать смерть от сердечно-сосудистого события у больного с ХБП 5-й стадии (ХБП С5), находящегося на ГД, в зависимости от диапазона значений и сочетания показателей ВСР, СПВ, значений Хс, а также возраста, продолжительности диализной терапии и стажа АГ.

Таблица 3. Проверка метода прогнозирования (проверка условий) фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП С5

Условие	Показатель	Значение	Смерть от сердечно-сосудистых событий, прогноз/факт
1	ТРо, мс ²	<104	6/5
2	ТРо, мс ²	≥104	3/32
	Стаж ГД, мес.	≥193	
3	ТРо, мс ²	≥104	5/5
	Стаж ГД, мес.	<193	
	Хс, ммоль/л	<3,25	
4	СПВ, м/с	≥8,6	4/4
	ТРо, мс ²	≥104	
	Стаж ГД, мес.	<193	
	Хс, ммоль/л	≥3,25	
	LF/HF	≥3,08	
	Возраст, лет	<51	
	Стаж АГ, мес.	≥108	

Обсуждение

Прогнозирование сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП С5, находящихся на ГД, по-прежнему остается нерешенной проблемой, поскольку влиянием «традиционных» факторов риска не всегда удается объяснить высокий кардиоваскулярный риск. Вышеописанный метод прогнозирования позволил выявить связь наступления фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП С5, находящихся на ГД, с показателями ВСР, СПВ, Хс, а также возраста, продолжительности ГД и стажа АГ: из 18 пациентов, умерших от сердечно-сосудистых событий за период наблюдения, 17 были правильно распознаны при применении разработанных условий. При этом значения Хс не превышали общепринятого порогового значения, что подтверждает исследования К. Kalantar-Zadeh, в которых продемонстрирована прямая связь между низкими значениями Хс и сердечно-сосудистой смертностью больных, находящихся на ГД [9]. Исследования Y. Liu и J. Coresh также подтвер-

дили ассоциацию повышенного уровня Хс с более низким уровнем смертности у пациентов на гемодиализе, однако данное утверждение было верным только у пациентов, имевших признаки воспаления и белково-энергетической недостаточности, а у больных без этих признаков высокий уровень Хс был предиктором смерти и сердечно-сосудистых событий [10]. Кроме того, в ряде крупных исследований было продемонстрировано, что применение статинов у больных на программном гемодиализе не оказывает влияния на смертность и частоту сердечно-сосудистых событий, несмотря на снижение уровня Хс в сыворотке крови в результате их воздействия [11].

В целом прогнозирование сердечно-сосудистой смертности у больных с ХБП С5, находящихся на ГД, является основанием для разработки мероприятий, направленных на снижение кардиоваскулярного риска у данной когорты больных с учетом функциональных показателей сердечно-сосудистой системы, а также оптимиза-

ции терапии, с целью повышения выживаемости и улучшения отдаленных результатов ЗПТ. При этом использование неинвазивных и доступных в реальной клинической практике методов диагностики для оценки состояния сердечно-сосудистой системы является наиболее предпочтительным при обследовании популяции больных с ХБП С5, находящихся на ГД.

Выводы

1. С целью прогнозирования вероятности развития сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП С5, находящихся на ГД, в дополнение к стандартному клиническому обследованию целесообразно включать исследование ВСП с выполнением функциональной ортостатической пробы и определение СПВ, с уче-

том представленных выше условий.

2. Применение предложенного метода прогнозирования фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП С5, находящихся на ГД, может способствовать повышению эффективности мер профилактики сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных. ■

Список литературы

1. ESRD Patients in 2013. A Global Perspective [Electronic resource] / Fresenius Medical Care Italia. URL: <http://www.vision-fmc.com/1/pazienti-esrd.html>.
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Ч. 1 // Нефрология и диализ. – 2015. – Т. 17, №3. Прил. – С. 5–111.
3. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States [Electronic resource] / National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2013. URL: <http://www.usrds.org/atlas.aspx>.
4. Vanholder R. et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. – Vol. 20 6, №6. – P. 1048–1056.
5. De Jager D.J. et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis // JAMA. – 2009. – Vol. 302, №16. – P. 1782–1789.
6. Cheung A.K. et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study // Kidney Int. – 2004. – Vol. 65, №6. – P. 2380–2389.
7. Landray M.J. et al. Epidemiological evaluation of known and suspected cardiovascular risk factors in chronic renal impairment // Am J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 38, №3. – P. 537–46.
8. Shlipak M.G. et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors // JAMA. – 2005. – Vol. 293, №14. – P. 1737–1745.
9. Kalantar-Zadeh K. et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients // Kidney Int. – 2003. – Vol. 63, №3. – P. 793–808.
10. Liu Y. et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition // JAMA. – 2004. – Vol. 291, №4. – P. 451–459.
11. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А. Основы кардиоренальной медицины / Под ред. Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 256 с.
12. Palmer S.C. et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – Issue 9. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004289.pub5/pdf>.
13. Бунова С.С., Михайлова Л.В., Билевич О.А., Исупова О.Ю. Вариабельность сердечного ритма у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью на гемодиализе // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 109, №2. – С. 27–30.
14. Семенкин А.А. и др. Метод определения структурных изменений крупных артерий по характеристикам периферической пульсовой волны: сравнение с ультразвуковым исследованием высокого разрешения // Терапевтический архив. – 2007. – №9. – С. 54–59.
15. Дрокина О.В., Новиков А.И., Чиндарева О.И., Темченко Т.В., Нечаева Г.И. Семенкин А.А., Живилова Д.А., Новиков Ю.А.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО ОмГМА Минздрава России. Способ определения должных значений скорости пульсовой волны [Электронный ресурс]: пат. 2553924. Рос. Федерация. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/255/2553924.html>.
16. Murthy S.K. Automatic construction of decision trees from data: A multi-disciplinary survey // Data Mining and Knowledge Discovery. – 1998. – Vol. 2, №4. – P. 345–389.
17. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии ESH/ESC / Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №1 (105). – С. 7–94.

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №2, 2018 г., стр. 6–9.

РОО «Казахстанский Альянс Медицинских Организаций»
Казахский медицинский университет непрерывного образования
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины»
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

XII Международный Конгресс 2019 «Человек и Лекарство – Казахстан»



3 апреля

Кызылорда



5 апреля

Атырау



10 апреля

Семей



12 апреля

Павлодар



17 апреля

Петропавловск



19 апреля

Костанай



24 апреля

Усть-Каменогорск



26 апреля

Караганда



15 мая

Уральск



17 мая

Актобе

**Направления
Конгресса:**
кардиология,
пульмонология,
эндокринология,
гастроэнтерология,
неврология, терапия,
педиатрия

Конгресс-оператор:



УДК: 616.127-005-085

Применение современных препаратов аспирина в кардиологии после тяжелых гипертонических кризов



В.В. Скворцов – д.м.н., доцент, С.С. Байманкулов, Е.М. Скворцова, А.В. Скворцова, М.В. Луньков, В.В. Костенко, С.И. Баракова, В.А. Озерова
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Уже на протяжении многих лет основой вторичной профилактики тяжелых гипертонических кризов, транзиторных ишемических атак (ТИА), инсультов является антитромбоцитарная терапия. «Золотым стандартом» в лечении антиагрегантами является ацетилсалициловая кислота (АСК). На данный момент существуют различные формы выпуска АСК. В этой статье проведена оценка применения лекарственного средства Тромбо АСС, обладающего хорошим соотношением цена–качество.

Ключевые слова: инсульт, ацетилсалициловая кислота, Тромбо АСС, НПВП-ассоциированная гастропатия, антиагреганты, фармакоэкономика.

V.V. Skvortsov, S.S. Baymankulov, E.M. Skvortsova, A.V. Skvortsova, M.V. Lunikov, V.V. Kostenko, S.I. Barakova, V.A. Ozerova
VSMU, Volgograd

Using of modern aspirin preparations in rehabilitation after severe hypertensive attacks

For many years, the basis of secondary prevention of stroke is antiplatelet therapy. The «gold standard» in the treatment of antiplatelet agents is acetylsalicylic acid (ASA). At the moment, there are various forms of production of medicines ASC. In this article, the evaluation of the drug Thrombo ASS.

Keywords: stroke, acetylsalicylic acid, Thrombo ASS, NSAIDs-associated gastropathy, antiplatelets, pharmacoeconomics.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности во всем мире. Если в 1900 г. на долю ССЗ приходилось менее 10% смертельных исходов, то, по данным ВОЗ, в 2000 г. ССЗ стали основной причиной смертности. В 1996 г. в мире от ССЗ умерли 15 млн. человек, и, по прогнозам экспертов, к 2020 г. эта цифра может достичь 25 млн. [13, 14]. Среди ССЗ ведущее место занимают ИБС (51%) и инсульт (27%), развитие которых в основном обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных и церебральных артерий [19].

Тромбообразование играет ключевую роль в развитии и прогрессировании большинства сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому не удивительно, что успехи, которые

были достигнуты в их лечении и профилактике за последние десятилетия, во многом связаны с применением различных групп антитромботических препаратов.

Применение антиагрегационной (антитромботической) терапии направлено на одно из важнейших патогенетических звеньев ИБС – лечение и профилактику атеротромбоза, морфологически характеризующегося наличием разрыва, трещины или эрозии на поверхности атеросклеротической бляшки, которые «прикрыты» тромбами различных размеров, от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии.

Тромбоцитарные антиагреганты являются одной из самых значимых групп препаратов в современной кардиологии. Широкое использование данной категории

лекарственных средств обусловлено как высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (основная точка их приложения), так и значительной доказательной базой их эффективности [15]. Так, мета-анализ 287 исследований, включавший более 200 000 пациентов с высоким риском тромботических сосудистых событий, показал, что назначение антитромбоцитарной терапии сократило число случаев нефатального ишемического инсульта (ИИ) на 1/4 (25±3%), а сосудистой смертности – на 1/6 (23±2%) [1].

Вместе с тем широкий выбор антиагрегантов на фармацевтическом рынке (как оригинальных препаратов, так и генериков), недостаточная информированность врачей практического звена здравоохранения



Таблица 1. Эффективность ацетилсалициловой кислоты при различных клинических формах ССЗ

Эффект терапии антитромбоцитарными препаратами на сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, сосудистую смерть) у пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений (Antithrombotic Trialists Collaboration 2002)					
	Инфаркт миокарда в анамнезе	Острый инфаркт миокарда	Инсульт или ПНМК в анамнезе	Острый инсульт	Другие группы высокого риска*
Снижение относительного риска развития сосудистых событий, %	25±4	30±4	22±4	11±3	26±3
Снижение абсолютного риска развития сосудистых событий на 1000 больных	36±5	38±5	36±6	9±3	22±3
P	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0009	<0,0001
Средняя продолжительность лечения, мес.	27	1	29	0,7	22
Количество исследований	12	15	21	7	140
Количество больных	20 006	19 302	23 020	40 821	40 902

* Больные со стабильной стенокардией, периферическим атеросклерозом, мерцательной аритмией.

об особенностях и преимуществах назначения того или иного препарата, а также ряд сложных вопросов по поводу резистентности к антиагрегантной терапии [11], выбора оптимальной дозировки антитромбоцитарного препарата у конкретного больного, профилактики возможных осложнений длительного приема антиагреганта обуславливают необходимость обсуждения данной проблемы [8, 9].

Традиционно пользующаяся наибольшей популярностью, в том числе в силу ее экономических характеристик, ацетилсалициловая кислота (АСК) была впервые получена в 1899 г. [10]. Ведущим в механизме действия АСК является влияние на каскад арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов, метаболизирующей арахидоновую кислоту до эндоперекисей. Ацетилсалициловая кислота необратимо ацетилирует ЦОГ-1 (по аминокислотному остатку серина в положении 529) вблизи ее каталитического центра, препятствуя тем самым образованию метаболитов арахидоновой кислоты, и прежде всего такого мощного активатора агрегации тромбоцитов, как тромбоксан А₂ [2, 3].

Выбор оптимальной дозировки АСК базируется на представлении

о том, что антитромботический эффект препарата, как было указано выше, связан с необратимой блокадой фермента ЦОГ-1 тромбоцитов и почти полным подавлением продукции тромбоксана А₂. Особенностью данного фермента является его чрезвычайно высокая чувствительность к действию АСК, которая в десятки раз превышает таковую ЦОГ-2, ответственной за продукцию простаглицина в эндотелии сосудов. В связи с этим в малых дозах АСК, блокируя только ЦОГ-1 и оставляя интактным другой фермент, вызывает преимущественно снижение продукции тромбоксана А₂, в то время как уровень простаглицина, мощного вазодилатора и антиагреганта, сохраняется достаточно высоким [23]. В более же высоких дозах АСК вызывает подавление обоих изоферментов, что, естественно, приводит к одновременному снижению продукции простаглицина и устранению его благоприятных эффектов на кровяные пластинки и сосудистую стенку.

Первый в мировой клинической практике опыт использования малых доз АСК (1 мг/кг массы тела/сут.) у больных на фоне артериальной гипертензии, осуществленный в НИИ неврологии РАМН, показал быстрое и стойкое устранение гиперагрегабельности тромбоцитов

вследствие почти 3-кратного снижения изначальной концентрации тромбоксана А₂ в крови вне зависимости от пола больных и вида ишемической атаки [11, 12].

В исследование были включены пациенты с ТИА и перенесшие ИИ [24]. У больных с сосудистыми поражениями синтез простаглицина нарушен из-за дисфункции эндотелия сосудов, и, кроме того, АСК ингибирует этот процесс у них в большей степени, чем у здоровых людей. В 1988 г. Т.К. Lee et al. при изучении действия АСК в дозировках 40, 75, 300 и 600 мг/сут. на агрегационные свойства тромбоцитов и содержание эндогенных простаглицидов у больных с ИИ обнаружили, что оптимальной дозой, оказывающей ингибиторный эффект на тромбоциты и снижение концентрации тромбоксана А₂, является 75 мг/сут. АСК, в то время как большие дозы приводят к одновременному значительному снижению синтеза простаглицина, а меньшие не обладают значительным антиагрегантным эффектом [25].

В результате мета-анализа 11 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований было установлено, что АСК уменьшает риск инсульта в интервале доз от 50 до 1500 мг/сут., причем низший порог эффективной дозы не опре-

делен, но, по мнению E.S. Johnson et al., он может быть ниже 50 мг/сут. [26]. В то же время в мета-анализе исследований, посвященных профилактике цереброваскулярных заболеваний, не выявлено дозозависимого действия АСК [27], однако по результатам мета-анализа 287 исследований показан протективный эффект длительного применения АСК в любой дозе с суммарной редукцией сосудистых эпизодов в среднем на 23% ($p < 0,0001$).

При этом наиболее оптимальной признается доза 75–150 мг/сут., однако в случаях с острыми эпизодами возможна начальная нагрузочная доза 150 мг (рис. 3) [1]. Результаты данного исследования легли в основу современных европейских (ESO, 2008) и североамериканских (AHA/ASA, 2011) рекомендаций по использованию антиагрегантной терапии во вторичной профилактике ИИ.

Подбор дозы АСК для больных, перенесших тяжелые гипертонические кризы

Анализировалось применение АСК в различных дозах. В конце 1980-х годов была показана эффективность АСК в дозах 300–1500 мг в сутки для вторичной профилактики цереброваскулярных событий, и доза АСК 300 мг в сутки считалась стандартной. Однако результаты исследований последнего десятилетия показали эффективность и целесообразность применения и более низких доз.

Антиагрегационный эффект развивается даже при приеме 3,2 мг АСК несколько раз в день, но не сразу, а при регулярном приеме препарата в течение 1–3 недель. Это объясняется накоплением эффекта ацетилирования (кумулятивный эффект), когда при ежедневном приеме все новые и новые порции тромбоцитов «выходят из строя» вплоть до полной блокады агрегации тромбоцитов.

Таким образом, 20 мг препарата через несколько дней регулярно приема дают такой же подавляющий эффект, как однократное

введение 300 мг и более. Период полужизни АСК в плазме крови составляет всего 20 минут, но процесс ацетилирования ЦОГ происходит, главным образом, уже в portalной системе, поэтому эффект АСК не зависит от ее содержания в системной циркуляции [5].

Первое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивалась эффективность вторичного профилактического действия низких доз аспирина, было проведено в шведском исследовании SALT на 1360 больных с церебральными ишемическими событиями в анамнезе. Было показано, что длительное (в среднем 32 месяца) лечение аспирином в дозе 75 мг в сутки статистически достоверно снижало частоту ишемических инсультов и смертельных исходов на 18%.

Прямое сравнение эффективности низких и средних доз аспирина в профилактике повторных сосудистых катастроф было проведено в Нидерландах (The Dutch TIA Trial Study Group), в котором больные с транзиторной ишемической атакой или малым ишемическим инсультом в анамнезе в течение в среднем 2,6 лет принимали аспирин в суточной дозе 30 мг (1555 больных) или 283 мг (1576 больных). В обеих группах частота сосудистой смерти, несмертельных инсультов была почти одинакова: 14,7% у больных, получавших 30 мг аспирина, против 15,2% у больных, получавших 283 мг аспирина. При этом прием 30 мг аспирина вызывал меньшее количество побочных геморрагических и желудочно-кишечных эффектов [3, 4].

Преимуществами приема малых доз аспирина является отсутствие значимого влияния на общий уровень синтеза простагландина в организме с сохранением его антиагрегационного и сосудорасширяющего действия, а также лучшая переносимость препарата и меньшая частота и выраженность побочных явлений [5].

Эффективность и безопасность аспирина изучалась во многих рандомизированных контролируемых

исследованиях. Мета-анализ 7 таких исследований применения антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ТИА (вторичная профилактика) показал значительную редукцию риска (на 40–90%) повторных ТИА, инсульта или смерти.

Мета-анализ клинических испытаний, проведенный в рамках Сотрудничества по испытаниям антитромбоцитарных препаратов (1994), объединил 18 рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью не менее месяца, в которых участвовало 11 707 пациентов, имеющих в анамнезе ТИА, инсульт, нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда. Результаты мета-анализа показали, что длительное (в среднем около 3 лет) применение аспирина в дозах от 30 до 1500 мг в сутки статистически достоверно снижало риск повторных нефатальных сосудистых событий, таких как инсульт, на 22%, а сосудистую смертность – на 15%. Частота несмертельных инсультов снижалась на 23%. Суммарный риск развития первичного или повторного инсульта и смертельного инсульта при лечении аспирином больных, имеющих атеросклеротическое заболевание сосудов мозга, снижается примерно на 25%, что является статистически и клинически значимым результатом [4].

В вопросах выбора оптимальных суточных дозировок АСК для профилактики и лечения ИИ немаловажную роль играют ее побочные эффекты [13–16]. Как и другие нестероидные противовоспалительные препараты, АСК может оказывать местное (за счет раздражения слизистой оболочки) и системное (за счет уменьшения синтеза простагландинов) повреждающее воздействие на слизистую оболочку ЖКТ при пероральном приеме, в том числе с возникновением эрозий и язв, а также с развитием желудочно-кишечных кровотечений.

Частота этого осложнения напрямую зависит от суточной дозы препарата [20]. Так, побочное действие АСК на слизистую оболочку ЖКТ снижалось при приеме 300 мг/



сут. по сравнению с применением более высоких (1200 мг/сут.) доз АСК и составляло соответственно 31 и 41% для ощущения дискомфорта в области живота и 3,1 и 4,8% для желудочно-кишечных кровотечений [21]. В то же время в исследовании European Stroke Prevention Study 2 (ESPS 2) было показано, что при использовании и низких доз АСК не устраняется полностью ее способность к индуцированию кровотечений [27, 28].

Одним из возможных способов устранения неблагоприятного действия АСК, в частности, на слизистую ЖКТ является использование различных лекарственных форм с кишечнорастворимой оболочкой [5, 17].

Одним из таких лекарственных средств является Тромбо АСС, который покрыт пленочной кишечнорастворимой оболочкой, благодаря чему она растворяется и начинает «работать» в тонком кишечнике. Содержит АСК в оптимальных дозировках – 50 мг, 75 мг, 100 мг, которые подходят для длительного применения [22]. Тромбо АСС ингибирует действие фермента ЦОГ-1. Таким образом не образуется тромбоксан А2, который и начинает процесс образования тромба [18].

По данным ряда исследований, применение кишечнорастворимой формы позволяет снизить риск развития осложнений со стороны ЖКТ, что улучшает переносимость препарата при длительной терапии [4].

Тромбо АСС производится в Австрии, имеет доступную цену при неизменно высоком качестве [3].

Таким образом, высокая эффективность АСК при кардиологических заболеваниях, особенно с учетом улучшенного профиля ряда новых форм данного антитромбо-

тического препарата (Тромбо АСС и др.), делает его универсальным в плане профилактики и лечения [33].

К настоящему времени многочисленные рекомендации ориентированы на применение АСК в качестве меры по первичной профилактике ССЗ. К ним относятся:

- Европейские рекомендации по предотвращению ССЗ (2007 г.);
- Рекомендации Американской ассоциации сердца (<http://americanheart.org>);
- Совместные рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации кардиологов по предотвращению осложнений ССЗ у пациентов с коронарными и другими атеросклеротическими сосудистыми болезнями (2006 г.);
- Базовое руководство Американской ассоциации сердца по предотвращению ССЗ у женщин (2007 г.);
- Рекомендации Новозеландского сердечно-сосудистого общества (2005 г.);
- Европейские рекомендации по управлению артериальной гипертензией (2007 г.);
- Объединенные британские рекомендации (2005 г.);
- Руководство для клинической профилактической службы 2008 г.: рекомендации для американских профилактических целевых групп (USPSTF);
- Руководство Американского пульмонологического колледжа по клинической практике антиагрегантных лекарств (2008 г.).

Согласно Национальным рекомендациям (РФ) по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике ССЗ антиагреганты относятся к лекарственным средствам для первичной профилактики

сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Для снижения риска смерти у пациентов с подозрением на острый инфаркт миокарда применяют препарат в дозе 100–300 мг в сутки. В течение 30 дней после инфаркта продолжают принимать поддерживающую дозу 75–300 мг в сутки. Через 30 дней следует рассмотреть вопрос о дальнейшей профилактике рецидива инфаркта миокарда.

Для профилактики инфаркта миокарда пациентам с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (сахарный диабет, контролируемая артериальная гипертензия) и лицам с многофакторным риском сердечно-сосудистых заболеваний (гиперлипидемия, ожирение, табакокурение, пожилой возраст и др.) применяют 100 мг в сутки.

Для снижения риска развития заболевания и смерти у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией: 50 мг в сутки.

Для вторичной профилактики инсульта применяют препарат в дозе 75 мг в сутки.

Для снижения риска транзиторных ишемических атак (ТИА) и инсульта у пациентов с ТИА применяют 100–300 мг в сутки.

Для профилактики тромбоэмболии после операций на сосудах (чрескожная транслюминарная катетерная ангиопластика (PTCA), эндартерэктомия сонной артерии, аортокоронарное шунтирование (CABG), артериовенозное шунтирование) применяют препарат в дозе 50 мг в сутки ежедневно.

Для профилактики тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии после длительного состояния иммобилизации (после хирургических операций) – 50–100 мг в сутки через день. ■

Список литературы

1. Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС // РМЖ. – 2009. – №17 (9). – С. 570–575.
2. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты // Клиническая фармакология и терапия. – 2004.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Клинические рекомендации ВНОК // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2009. – №8 (6). – Прил. 3.
4. Моисеев В.С., Сумароков А.В. Болезни сердца. Руководство для врачей. – М.: Универсум паблишинг, 2001. – 464 с.
5. Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2009. – №8 (прил. 6). – 20 с.

6. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study // N. Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 321. – P. 129–135.
7. Peto R., Gray R., Collins R. et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors // BMJ. – 1988. – Vol. 296. – P. 313–316.
8. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 233–241.
9. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1763.
10. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 89–95.
11. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1293–1304.
12. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – P. 71–86.
13. Levin R.I. The puzzle of aspirin and sex // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1366–1368.
14. Becker D.M., Segal J., Vaidya D. et al. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 1420–1427.
15. Berger J.C., Roncaglioni M.C., Avanzini F. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 306–313.
16. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 224 с.
17. Bousser M.-G. Antithrombotic agents in the prevention of ischemic stroke // Cerebrovasc. Dis. – 2009. – Vol. 27 (Suppl. 3). – P. 12–19.
18. Campbell C.L., Smyth S., Montalescot G., Steinhubl S. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease. A systematic review // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – P. 2018–2024.
19. Greving J.P., Buskens E., Koffijberg H., Algra A. Cost effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender and varying cardiovascular risk // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 2875–2883.
20. Goldstein L.B., Bushnell Ch.D., Adams R.J. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. – 2011. – Vol. 42. – P. 517–584.
21. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. SCORE project group. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 987–1003.
22. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischemic stroke // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1641–1649.
23. IST (International Stroke Trial) Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischemic stroke // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1569–1581.
24. Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C. et al. Indication for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 1240–1249.
25. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. – 2011. – Vol. 42. – P. 227–276.
26. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008 // Cerebrovasc. Dis. – 2008. – Vol. 25. – P. 457–507.
27. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians. Evidence-based clinical practice guidelines // Chest. – 2012. – Vol. 141 (2) (Suppl.). – 7S–801S.
28. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 1894–1909.
29. Furie K.L., Goldstein L.B., Albers G.W. et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in non-valvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. – 2012. – Vol. 43. – P. 3442–3453.
30. Shireman T.I., Howard P.A., Kresowik T.F., Ellebeck E.F. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 2362–2367.
31. Hallas J., Dall M., Andries A. et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population-based case-control study // BMJ. – 2006. – Vol. 333. – P. 726–728.
32. Toyoda K., Yasaka M., Iwade K. et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease. A prospective, multicenter, observational study // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 1740–1745.
33. Lip G.Y. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation // BMJ. – 2008. – Vol. 336. – P. 614–615.



Тромбо АСС — когда в планах вырастить внуков!



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ препарата ТРОМБО АСС®: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ сердечно-сосудистых заболеваний (СТЕНОКАРДИИ, ИНФАРКТА МИОКАРДА, ИНСУЛЬТА, ТРОМБОЗА):

- у лиц старше 50 лет;
- у курильщиков;
- у гипертоников;
- у лиц с избыточной массой тела;
- у людей, перенесших операции на сердце.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: таблетки ТРОМБО АСС® следует принимать внутрь, запивая небольшим количеством воды, независимо от приема пищи в одно и то же время суток. **ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ ИБС:** 150 мг как начальная доза, а затем 75 мг ежедневно. **ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА/НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ:** 150 - 450 мг как можно скорее после выявления первых симптомов. **ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНЫХ ТРОМБОЗОВ:** 150 мг как начальная доза, а затем 75 мг ежедневно. **ПАЦИЕНТЫ СТАРШЕ 50 ЛЕТ:** первичная профилактика. 75 мг ежедневно. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** очень часто: удлиненное время кровотечения, увеличение агрегации тромбоцитов, изжога, кислотный рефлюкс, боль в животе; часто: нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, изжога, диарея, боли в животе); также: небольшое кровотечение из желудочно-кишечного тракта (микроравночания), геморрагический диатез, головная боль, бронхоспазмический эффект у пациентов с астмой, эритема и эрозия в области желудка желудочно-кишечного тракта, бессонница. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к НПВП, кровотечения в головной мозг; артериально-венозные поражения ЖКТ в стадии обострения; желудочно-кишечное кровотечение; склонность к кровотечениям; геморрагический диатез; нефропатия; тяжелая почечная недостаточность; тяжелые нарушения функции печени; бронхит/легкая астма; индукция/ингибирование приема НПВП; тяжелая сердечная недостаточность; беременность I и III триместр; период лактации; детский возраст до 18 лет. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** БЕЗ РЕЦЕПТА ВРАЧА.

ВАЖНО: кишечно-растворимая пленочная оболочка, которая покрывает таблетки ТРОМБО АСС®, уменьшает побочное действие препарата на слизистую оболочку желудка, поэтому для сохранения целостности пленочного покрытия таблетки ТРОМБО АСС® НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ДЕЛИТЬ И РАЗЖЕВЫВАТЬ!

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Производитель: G.L. Pharma GmbH, Industriestraße 1, A-8502 Lannach, АВСТРИЯ
Организация, принимающая на территории Республики Казахстан претензии (предложения) от потребителей по качеству продукции:
 ТОО «Валеант» в РК, 050059, г. Алматы, проспект Аль-Фараби, бизнес-центр «Нурлы-Тау», блок 4Б, офис 1104, тел.: + 7 727 329 00 45, E-mail: office.kz@valeant.com
 РК-ЛС-5№019017 от 03.05.2017 г., без ограничения срока действия.



TRO-KZ-1807-46

Разрешение на рекламу №2083 от 10.12.2018

Сахарный диабет и артериальная гипертензия



Е.А. Ермакова, А.С. Аметов – д.м.н., профессор, Н.А. Черникова – к.м.н.
Российская медицинская академия последипломного образования
Минздрава России, г. Москва

Многочисленными исследованиями показано, что сахарный диабет и артериальная гипертензия схожим образом ассоциированы с увеличением сердечно-сосудистой смертности. Наличие обоих заболеваний повышает риск смерти в 2 раза. При этом в 80% случаев сахарный диабет сопровождается артериальной гипертензией [1, 2]. В основе тесной взаимосвязи этих заболеваний лежит единство патогенетических звеньев, в частности инсулинорезистентности и гиперсимпатикотонии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, самоконтроль гликемии, контроль артериального давления.

Известно, что инсулинорезистентность еще до развития клинических проявлений сахарного диабета и гипертонической болезни приводит к повреждению сосудистой стенки. По данным исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), жесткость сосудистой стенки являлась предиктором развития артериальной гипертензии: при снижении эластичности сосудистой стенки на одно стандартное отклонение риск развития артериальной гипертензии увеличивался на 15% [3].

Для понимания связи инсулинорезистентности и повреждений сосудистой стенки напомним механизм действия инсулина. В норме инсулин через рецептор сосудистой стенки IRS-1 активирует фосфатидилинозитол-3-киназу, протеинкиназу B, что в итоге инициирует эндотелиальную NO-синтазу и приводит к синтезу NO и, соответственно, вазодилатации. С другой стороны, инсулин стимулирует синтез эндотелина-1 через воздействие на митоген-активированную протеинкиназу MAPK, т.е. вызывает вазоконстрикцию. Таким образом, воздействие инсулина на эндотелий создает баланс между

вазодилатирующим, антитромботическим и противовоспалительным эффектами и вазоконстрикторными, воспалительными и тромботическими эффектами.

При инсулинорезистентности вследствие фосфорилирования IRS-1 снижается синтез NO, т.е. нарушается процесс вазодилатации. При этом сохраняются вазоконстрикторные эффекты инсулина. Таким образом, инсулинорезистентность провоцирует увеличение жесткости и ригидности сосудистой стенки, что приводит к развитию артериальной гипертензии.

Еще одним пусковым механизмом развития гипертонии и сахарного диабета является дисбаланс вегетативной нервной системы, проявляющийся гиперсимпатикотонией. В основе этого явления среди прочих причин лежат гиперлептинемия и гиперинсулинемия. Остановимся на них подробнее.

Считается, что при ожирении формируется избирательная резистентность к лептину. По каким-то причинам, не установленным в настоящий момент, возникает нарушение чувствительности к лептину в аркуатных ядрах гипоталамуса (рецептор STAT 3), в резуль-

тате блокируется анорексигенный эффект лептина. Однако при этом сохраняется чувствительность в вентромедиальных и дорсальных ядрах гипоталамуса, воздействие на них лептина приводит к активации симпатического влияния [4].

Гиперсимпатикотония приводит к повышению экспрессии гена, ответственного за синтез ангиотензиногена в жировой ткани, что активирует ренин-ангиотензиновую систему в почках. Образующийся при этом ангиотензин II, в свою очередь, является мощным вазоконстрикторным пептидом и дополнительно к этому, через воздействие на рецепторы AT1, увеличивает экспрессию рецепторов SGLT2 в почках. Соответственно, повышается реабсорбция глюкозы, и происходит задержка натрия [5]. Этим можно объяснить способность ингибиторов рецепторов SGLT2 оказывать умеренный гипотензивный эффект, снижая риск сердечно-сосудистых осложнений.

Инсулинорезистентность провоцирует увеличение жесткости и ригидности сосудистой стенки, что приводит к развитию артериальной гипертензии



Помимо этого, ангиотензин II стимулирует выработку в надпочечниках альдостерона. В то же время известно, что имеется прямая связь между увеличением уровня альдостерона и сердечно-сосудистыми осложнениями. Также было выявлено, что пациенты с сахарным диабетом и повышенным уровнем альдостерона имели на 10% выше риск сердечно-сосудистой смертности по сравнению с пациентами с нормальным уровнем альдостерона [6, 8]. Патогенетический механизм этой зависимости объясняется воздействием альдостерона на сосуды. Альдостерон за счет активации NADPH-оксидазы и перекисного окисления липидов приводит к снижению биодоступности NO, дополнительно он модулирует экспрессию натриевых каналов на поверхности эндотелиальных клеток [7]. Кроме того, альдостерон способствует дальнейшему прогрессированию инсулинорезистентности, т.к. активирует серин-киназу, что вызывает деградацию IRS-1 (рис. 1).

В дальнейшем, по мере прогрессирования сахарного диабета происходит поражение всех отделов

вегетативной нервной системы, что было подтверждено в исследовании, проведенном на нашей кафедре. В исследовании приняли участие 86 пациентов с установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа и сопутствующей артериальной гипертензией. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД. Параллельно определялись параметры углеводного обмена по исследованию гликемии капиллярной крови, уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) с помощью прибора непрерывного мониторирования гликемии CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) аппаратом CGMS System Gold фирмы Medtronic MiniMed. Напомним, что для калибровки данного прибора необходимо как минимум четырехкратное определение гликемии в капиллярной крови с помощью портативного глюкометра. Глюкометр выбирался на основании рекомендаций американской Ассоциации диабета от 2011 г. [29] по качеству тест-полосок, в которых при гликемии ≥ 100 мг/дл (5,5 ммоль/л) погрешность измерений не должна превышать 15%, а при гликемии меньше

данной цифры погрешность не более 15 мг/дл (0,83 ммоль/л). Также учитывались рекомендации ISO (Международная организация по стандартизации) от 2003 г. [30], по которым расхождение при гликемии >75 мг/дл (4,2 ммоль/л) не должно превышать 20% и 15 мг/дл (0,83 ммоль/л) при гликемии ≤ 75 мг/дл. Учитывая, что большинство пациентов были из старшей возрастной группы (средний возраст составил $67,5 \pm 8,4$), при выборе обращалось внимание на простоту использования глюкометра. Известно, что многие модели глюкометров требуют кодирования – это усложняет работу с ними. При этом результатами исследования Raine с соавт. было выявлено, что до 16% пациентов неверно кодируют свои глюкометры [31]. На настоящий момент наиболее простым в использовании является глюкометр с системой «no coding», который и был выбран для проведения исследования.

В ходе проведенного исследования были получены данные, подтверждающие вовлечение автономной нервной системы, но с преимущественным поражением

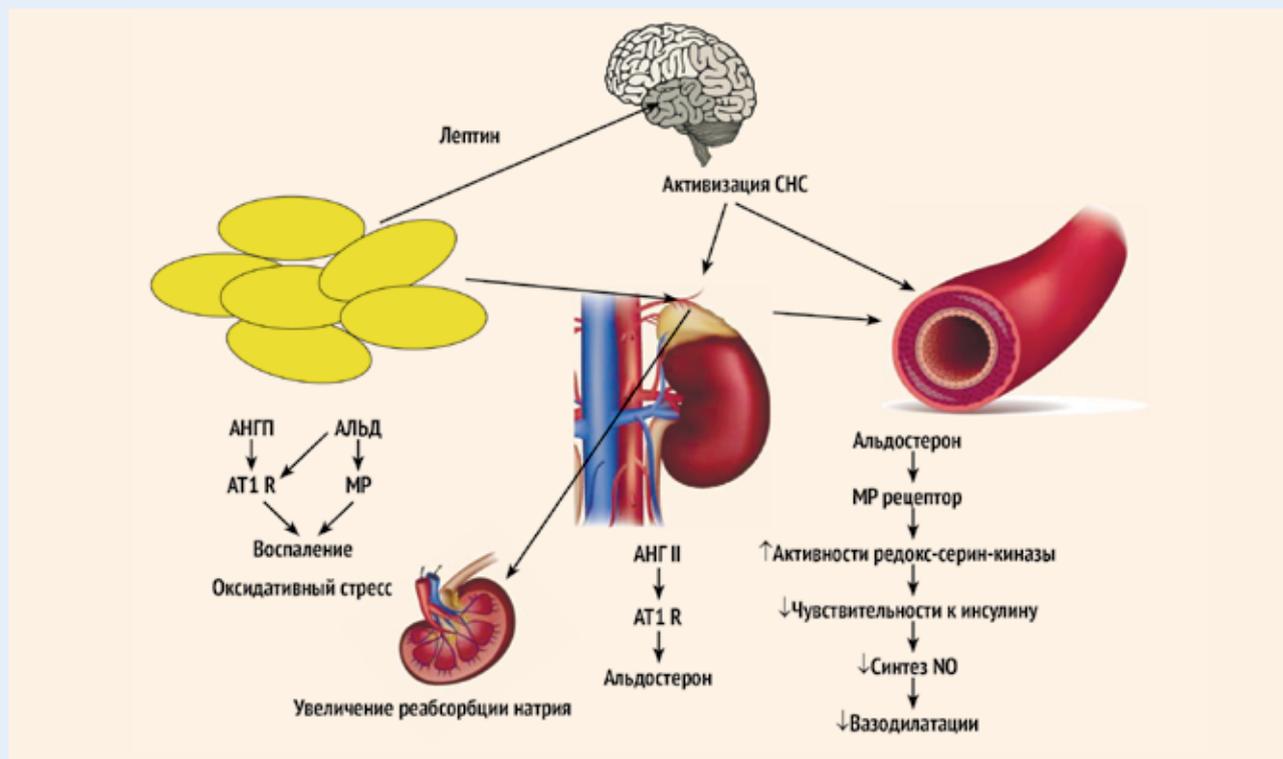


Рисунок 1. Связь сердечно-сосудистых осложнений с активацией ренин-ангиотензиновой системы



парасимпатического отдела и с развитием относительной гиперсимпатикотонии. Данный результат подтверждает выявленная нами достоверная прямая связь между уровнем HbA_{1c} и индексом отношения LF/HF ($r=0,346$, $p=0,021$). Низкочастотный компонент (LF) характеризует симпатический отдел автономной нервной системы, высокочастотный компонент HF отражает функциональные особенности парасимпатического отдела нервной системы. В свою очередь относительная гиперсимпатикотония ведет к дальнейшему росту артериального давления. Это подтверждает выявленная нами прямая достоверная связь между отношением LF/HF и средним уровнем диастолического артериального давления ($r=0,6023$, $p=0,024$), суточным индексом времени (ИВ) ($r=0,5607$, $p=0,037$) и индексом площади (ИП) ($r=0,5423$, $p=0,034$). Высокочастотный компонент (HF), характеризующий парасимпатический отдел автономной нервной системы, обратно коррелировал со средним уровнем систолического давления ($r=-0,405$, $p=0,05$) и индексом площади гипертонии ($r=-0,405$, $p=0,04$). С поражением парасимпатической нервной системы также были связаны такие характеристики артериального давления, как величина утреннего подъема и вариабельность артериального давления. Чем больше была подавлена парасимпатическая система, тем выше были эти показатели.

Таким образом, гиперсимпатикотония является общей отправной точкой в развитии как сахарного диабета, так и артериальной гипертонии. Формирование по мере прогрессирования заболевания относительной гиперсимпатикотонии приводит к дальнейшему прогрессированию нарушения углеводного обмена и росту артериального давления.

Широкое распространение артериальной гипертонии среди пациентов с сахарным диабетом указывает на необходимость проведения своевременной диагностики.

Гиперсимпатикотония является общей отправной точкой в развитии как сахарного диабета, так и артериальной гипертонии

Методы оценки артериального давления

На настоящий момент основным методом оценки артериального давления, согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов и Всероссийского медицинского общества по артериальной гипертонии, является клиническое измерение артериального давления. Этот метод позволяет оценить артериальное давление в данный момент времени. С клинической точки зрения крайне важно оценивать показатели артериального давления в течение суток. К показателям, характеризующим суточное давление, можно отнести среднее артериальное давление, индекс площади и время гипертонии, отражающие процент времени, когда цифры артериального давления превышают целевые значения. Данную информацию можно получить с помощью суточного мониторинга артериального давления. По данным мониторинга рассчитываются средние дневные и средние ночные значения артериального давления и их соотношение. Важность оценки данных показателей у пациентов с сахарным диабетом показывают результаты нашего исследования, т.к. повышение среднего уровня систолического артериального давления у пациентов с СД 2 типа и ИБС является предиктором ишемии миокарда и желудочковых нарушений ритма.

Уровень систолического артериального давления оказался достоверно выше в группе пациентов с ишемией миокарда в дневное время ($p=0,043$) и в ночное время ($p=0,01$). Кроме того, у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма были зафиксированы достоверно более высокие показатели артериального давления.

Относительный риск сердечно-сосудистой смертности при отсутствии ночного снижения артериального давления у нормотоников повышается в 2,78 раза, а у гипертоников в 6,27 раза

Аритмогенный характер гипертонии среди прочего проявляется удлинением скорректированного интервала QT. Нами была выявлена достоверная прямая связь между среднесуточным систолическим артериальным давлением ($r=0,98$, $p=0,001$) и среднесуточным диастолическим артериальным давлением ($r=0,65$, $p=0,04$) с продолжительностью интервала QT. При этом продолжительность интервала QT у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма была достоверно длиннее ($p=0,003$). Для оценки индивидуального сердечно-сосудистого риска необходимо не только исследование среднего уровня артериального давления, но и его вариабельности, величины ночного снижения и утреннего подъема артериального давления. Напомним, что в норме у человека существуют циркадные ритмы со снижением артериального давления в ночные часы, достигающие минимума между 2 и 5 ч., с последующим резким повышением артериального давления (превышающее ночное давление в среднем на 20 мм рт.ст. и дневное давление на 10 мм рт.ст.). У здоровых лиц в норме происходит ночное снижение АД на 10–22% (группа dipper) по сравнению с уровнем дневного АД. Недостаточным снижением АД в ночное время считается уменьшение менее чем 10% (группа non-dipper), отсутствие снижения АД в ночное время или его повышение относится к устойчивому повышению АД в ночное время (группа night-peaker), к чрезмерному снижению ночного АД относится уменьшение более чем на 20% (группа over-dipper). Как показывают исследования, 73,5% пациентов с СД 2 типа имеют недостаточную степень снижения ночного артериального давления (группа non-dipper), у 11% ночное давление превышает дневное (night-piker) [1]. При этом в исследовании PIUMO было выявлено, что отсутствие ночного снижения артериального давления приводит к значимому увеличению сердечно-сосудистой смертности [1].



Схожие данные были получены и в Охасамском исследовании [9]: относительный риск сердечно-сосудистой смертности при отсутствии ночного снижения артериального давления у нормотоников повышается в 2,78 раза, а у гипертоников в 6,27 раза. При нормальном профиле артериального давления у нормотоников относительный риск составляет 1,0, а у гипертоников 1,92. Таким образом, относительный риск сердечно-сосудистой смертности у нормотоников при нарушении суточного профиля артериального давления даже выше, чем у гипертоников при сохранном суточном ритме. Отсутствие ночного снижения артериального давления также приводит к дополнительному поражению почек. В исследовании у пациентов с гипертонической болезнью сердца пациенты с суточным профилем non-dipper имели достоверно большее снижение клиренса креатинина и повышенные экскреции белка с мочой через 3 года наблюдений по сравнению с пациентами с сохранным суточным профилем [10]. Недостаточное снижение артериального давления увеличивает риск и цереброваскулярных осложнений [11]. В настоящее время существует несколько гипотез о возможных причинах нарушения суточного профиля. В некоторых исследованиях была выявлена взаимосвязь атеросклеротического поражения сосудов и нарушения суточного профиля артериального давления. Но не совсем ясно, что является причиной, а что следствием. С одной стороны, ночная гипертензия усугубляет поражение органов-мишеней при гипертонической болезни, но с другой – атеросклероз приводит к нарушению барорефлекторной чувствительности в зоне каротидного синуса, что может быть причиной нарушения суточного профиля артериального давления. Так, по данным исследования Зелвеян П.А. с соавт., увеличение толщины интима-медиа отмечалось у 30% с профилем non-dipper и только у 9% при профиле dipper. В нескольких работах отмечалась связь недоста-

точного ночного снижения артериального давления с дисбалансом вегетативной нервной системы (повышение активности симпатического отдела и снижение парасимпатического) [12–14]. Возможный механизм данных изменений: прямое вазоконстрикторное действие гиперсимпатикотонии или опосредованно через увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во время сна. Так, по результатам исследования N. Frizina с соавт., у non-dipper отмечается недостаточное повышение парасимпатической нервной системы в ночное время. В японском исследовании было установлено, что степень ночного снижения артериального давления зависит от уровня норадреналина днем. В работе Deyneli с соавт. была выявлена обратная корреляционная связь повышения дисперсии QT со степенью снижения ДАД ночью. На основании чего авторы сделали выводы, что недостаточное снижение АД в ночные часы может служить ранним маркером кардиоваскулярной формы автономной полинейропатии [15]. Поэтому при ее выявлении всем пациентам рекомендовано проведение суточного мониторирования артериального давления с целью исключения нарушения суточного ритма АД, скрытой гипертензии. Нами была установлена достоверная связь между ночным систолическим артериальным давлением и количеством желудочковых нарушений ритма ($r=0,45$, $p=0,02$), что отражает влияние нарушенного суточного профиля АД на развитие аритмий. Недостаточное ночное снижение АД также увеличивает риск ишемических событий. У пациентов с эпизодами ишемии суточный индекс (отношение дневного и ночного артериального давления) был достоверно ниже, чем у пациентов без ишемии миокарда: суточный индекс САД при ишемии составил $3,54 \pm 5,65$ против $9,3 \pm 3,75$ мм рт.ст. ($p=0,02$). Взаимосвязь суточного индекса САД с частотой и длительностью ишемии подтверждает полученная корреляционная досто-

верная обратная связь с частотой ($r=-0,27$, $p=0,06$) и длительностью ишемии ($r=-0,34$, $p=0,02$). Полученные данные свидетельствуют о необходимости оценки суточного профиля артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с целью увеличения эффективности терапии. Важным компонентом в определении особенностей артериальной гипертензии является также оценка утреннего подъема АД. С утренним подъемом артериального давления связывают развитие острых сердечно-сосудистых катастроф, большинство из которых приходится именно на ранний утренний период. При изучении 557 историй болезней больных, перенесших инсульт, отмечено, что максимальное количество случаев происходило между 10 и 12 ч., чуть реже между 4–6 ч. утра. По результатам Охасамы-исследования получены прямые доказательства патологической роли утреннего подъема АД в увеличении смертности от сердечно-сосудистых причин на фоне АГ. Этот факт был установлен при длительном (более 10 лет) наблюдении за более чем 1200 больными с АГ среднего и пожилого возраста. Значение утреннего подъема определяется в период с 4 до 10 ч. утра по формулам:

$$\Delta \text{САД} = \text{САД}_{\text{max}} - \text{САД}_{\text{min}}, \quad (1)$$

где САД_{max} – максимальное и САД_{min} – минимальное систолическое артериальное давление.

$$\Delta \text{ДАД} = \text{ДАД}_{\text{max}} - \text{ДАД}_{\text{min}}, \quad (2)$$

где ДАД_{max} – максимальное и ДАД_{min} – минимальное диастолическое артериальное давление.

Для наиболее точного представления об утреннем пике АД дополнительно рассчитывается скорость утреннего подъема (СУП) по формуле:

$$\text{СУП} = (\text{АД}_{\text{max}} - \text{АД}_{\text{min}}) / (\text{время АД}_{\text{max}} - \text{время АД}_{\text{min}})$$

Недостаточное ночное снижение АД увеличивает риск ишемических событий. У пациентов с эпизодами ишемии суточный индекс (отношение дневного и ночного артериального давления) был достоверно ниже, чем у пациентов без ишемии миокарда

В норме скорость утреннего подъема не должна превышать 10 мм рт.ст. в час. Причиной избыточного утреннего подъема считается нарушение нейрогуморальной активности, прежде всего повышение активности симпатической нервной системы, что ведет к повышению сосудистого тонуса, в особенности в утренние часы.

Помимо средних величин АД, важными показателями, влияющими на прогноз, являются вариабельность систолического и диастолического АД, что наглядно продемонстрировали результаты исследования ASCOT. По данным этого исследования было выявлено неблагоприятное влияние вариабельности артериального давления, которую можно оценивать как достоверный предиктор развития инсульта и инфаркта независимо от среднего уровня артериального давления, возраста, пола.

Под вариабельностью артериального давления принято понимать колебания артериального давления. Оценивается вариабельность артериального давления как стандартное отклонение от среднего значения за каждый период суток отдельно для систолического и диастолического артериального давления. За норму принималось стандартное отклонение систолического артериального давления (АД СТ сист.) днем менее 15 мм рт.ст., ночью 14,5 мм рт.ст. Стандартное отклонение диастолического артериального давления (АД СТ диаст.) днем менее 13 мм рт.ст. и ночью менее 11 мм рт.ст.

По данным исследования было выявлено неблагоприятное влияние вариабельности артериального давления, которую можно оценивать как достоверный предиктор развития инсульта и инфаркта независимо от среднего уровня артериального давления, возраста, пола

Увеличение вариабельности артериального давления повышает риск поражения органов-мишеней. Так, гипертрофия миокарда левого желудочка у пациентов с нормальной вариабельностью давления в течение суток встречается примерно в 25%

случаев, а у пациентов с повышенной вариабельностью – в 50%. Наблюдается взаимосвязь и с поражением сосудов. Атеросклероз сонных артерий, по данным УЗИ, выявлялся у одного из пяти пациентов с артериальной гипертонией и нормальной вариабельностью давления в течение суток, при этом у пациентов с повышенной вариабельностью АД в четырех из пяти случаев определялось либо утолщение комплекса интима-медиа, либо атеросклеротическая бляшка.

Связь вариабельности АД с сосудистыми изменениями обусловлена различными причинами. Было показано, в частности, что высокая вариабельность АД способствует развитию эндотелиальной дисфункции, т.к. при суточном мониторинге артериального давления (СМАД) у таких пациентов с высокой вариабельностью АД выявлялись более выраженные нарушения функции эндотелия по сравнению с пациентами с нормальной вариабельностью. Существует предположение, что повышение вариабельности АД вызывает эндотелиальную дисфункцию вследствие подавления продукции оксида азота и влияния на интиму сосудов, что, в свою очередь, может приводить к атерогенезу [16]. Предполагается также, что высокая вариабельность АД и значительный утренний подъем АД могут способствовать повышению агрегации тромбоцитов, что, безусловно, влияет на риск возникновения тромботических осложнений [18]. В нашем исследовании было установлено, что высокая вариабельность АД повышает риск развития желудочковых нарушений ритма ($r=0,403$, $p=0,007$).

Итак, результаты приведенных исследований наглядно демонстрируют, что для полноценного контроля за артериальным давлением необходимо определение суточного ритма АД, ночных гипо- и гипертоний.

Лечение артериальной гипертонии

Нужно отметить, что в настоящий момент существуют четкие доказательства, что снижение ар-

териального давления приводит к уменьшению числа сердечно-сосудистых событий [18–20]. По последним рекомендациям начало гипотензивной терапии показано всем пациентам с АГ 2-й и 3-й степени вне зависимости от сердечно-сосудистого риска и пациентам с АГ 1-й степени в сочетании с сахарным диабетом, поражением органов-мишеней и в случае, если изменение образа жизни не привело к снижению цифр давления. При этом выбор целевых значений артериального давления может отличаться у различных категорий пациентов. По данным UKPDS, жесткий контроль (среднее АД 144/82) по сравнению с менее жестким (среднее АД 154/87) уменьшал частоту сердечно-сосудистых событий на 24%. Bangalore et al. провели мета-анализ 13 исследований с общим числом пациентов 37 736 с СД, НТГ или высокой ГП натошак, которые в группе интенсивного лечения имели систолическое АД ≤ 135 мм рт.ст., а в стандартной ≤ 140 мм рт.ст. Более интенсивный контроль был связан с 10%-ным снижением общей смертности (95% ДИ 0,83–0,98), снижением инсультов на 17%, однако повышением серьезных побочных эффектов на 20%. Систолическое АД ≤ 130 мм рт.ст. было связано с более выраженным снижением инсультов, но не влияло на другие сердечно-сосудистые события. Следует учитывать, что более выраженное снижение может быть связано с более высоким риском серьезных побочных явлений, особенно у пожилых пациентов с более долгим течением СД 2-го типа. Поэтому риски и польза интенсивного снижения АД должны быть оценены индивидуально.

При определении гипотензивной терапии нужно помнить, что в настоящий момент нет доказательств приоритета одних групп гипотензивных препаратов над другими, что демонстрируют проведенные мета-анализы [21, 22]. Однако при выборе фармакотерапии для конкретного пациента необходимо учитывать



сопутствующие заболевания, чтобы индивидуализировать терапию. У пациентов с ишемической болезнью сердца, особенно после перенесенного инфаркта миокарда, препаратами первой линии являются β -адреноблокаторы, преимущество которых в данной клинической ситуации было доказано исследованиями [23], а препаратами второй линии являются ингибиторы АПФ. При наличии у пациента стенокардии в первую очередь необходимо назначить либо β -блокаторы, либо антагонисты кальция. В случае наличия у пациентов сердечной недостаточности доказана эффектив-

ность диуретиков, β -блокаторов, ингибиторов АПФ, при этом антагонисты кальция уступают по эффективности [24]. Гипертрофия левого желудочка увеличивает сердечно-сосудистый риск, особенно концентрическая форма – на 20% [25]. Нужно напомнить, что по имеющимся данным уменьшение гипертрофии связано в первую очередь с уровнем снижения артериального давления. Но, как показали исследования, ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов оказывают более выраженное влияние по сравнению с β -адреноблокаторами при оди-

наковом гипотензивном эффекте [26]. Атеросклероз сонных артерий по имеющимся данным в большей степени замедляют антагонисты кальциевых рецепторов, что делает их более предпочтительными в профилактике инсультов по сравнению с другими группами препаратов [27, 28]. При хронической болезни почек для снижения протеинурии рекомендовано назначение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину, которые по результатам исследований в большей степени снижают протеинурию, чем препараты других групп [29, 30]. ■

Список литературы

1. Боровков Н.Н., Сидоров Н.В. Взаимосвязь показателей суточного профиля артериального давления и вариабельности ритма сердца у больных с артериальной гипертензией с инсулиннезависимым сахарным диабетом. Клинич. Медицина. – 2002; 7: 19–21.
2. Schmider R., Rockstroh J., Aepferbacher F. Gender-specific cardiovascular adaption due to circadian blood pressure variations in essential hypertension. Am J. Hypertens. – 1995; 8: 1160–1226.
3. Liao D., Arnett D.K., Tyroler H.A., Riley W.A., Chambless L.E., Szklo M., Heiss G. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. Hypertension. – 1999; 34 (2): 201–6.
4. Bouret S.G. Crossing the border: developmental regulation of leptin transport to the brain. Endocrinology. – 2008; 149 (3): 875–6. doi: 10.1210/en.2007-1698.
5. Bautista R., Manning R., Martinez F., Avila-Casado Mdel C., Soto V., Medina A., Escalante B. Angiotensin II dependent increased expression of Na⁺-glucose cotransporter in hypertension. Am J. Physiol Renal Physiol. – 2004; 286 (1): 127–33. Epub 2003 Sep 23.
6. Ivanes F., Susen S., Mouquet F., Pigny P., Cuilleret F., Sautière K., Collet J.P., Beygui F., Hennache B., Ennezat P.V., Juthier F., Richard F., Dallongeville J., Hillaert M.A., Doevendans P.A., Jude B., Bertrand M., Montalescot G., Van Belle E. Aldosterone, mortality, and acute ischaemic events in coronary artery disease patients outside the setting of acute myocardial infarction or heart failure. Eur Heart J. – 2012; 33 (2): 191–202. doi: 10.1093/eurheartj/ehr176. Epub 2011 Jun 30.
7. Pitt B., Remme W., Zannad F., Neaton J., Martinez F., Roniker B., Bittman R., Hurley S., Kleiman J., Gatlín M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. N. Engl J. Med. – 2003; 3, 348 (14): 1309–21. Epub 2003 Mar 31.
8. Grassi G., Facchini A., Trevano F.Q., Dell’Oro R., Arenare F., Tana F., Bolla G., Monzani A., Robuschi M. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. Mancia Hypertension. – 2005; 46 (2): 321–5. Epub 2005 Jun 27.
9. Schmider R., Rockstroh J., Aepferbacher F. Gender-specific cardiovascular adaption due to circadian blood pressure variations in essential hypertension. Am J. Hypertens. – 1995; 8: 1160–1226.
10. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. Am J. Hypertens. – 1997; 10: 1201–1207.
11. Timio M., Venanzi S., Lolly S., Lippi G. Non-dipper hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3 year longitudinal study. Clin. Nephrol. – 1995; 43: 382–387.
12. Sander D., Winbeck K., Klingelhofer J., et al. Extent of cerebral white matter lesions is related to changes blood pressure rhythmicity. Arch Neurol. – 2000; 9: 1302–1307.
13. Nakano S., Fukuda M. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrence of both fatal and non-fatal vascular events in NIDDM subjects. Diabetes. – 1998; 47: 1501–1506.
14. Spalone V., Bernardi L., Ricordi L. et al. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal in diabetic autonomic neuropathy. Diabetes. – 1993; 42: 1745–1752.
15. Spalone V., Maiello M.R., Cicconetti E., Menzinger G. Autonomic neuropathy and cardiovascular risk factors in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. Diabetes Res Clin Pract. – 1997; 34, 3: 169–179.
16. QT dispersion in type 2 diabetes patients with altered diurnal blood pressure rhythm. Diabetes Obes Metab. – 2005; 7 (2): 136–143.
17. Александров А.А., Ядрихинская М.Н., Кухаренко С.С. Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке. Сахарный диабет. – 2011; 1: 53–60.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №12, 2015 г., стр. 12–17.

УДК: 616-08-039.73:616.12

Современное место и роль конкурентных антагонистов альдостерона в лечении артериальной гипертензии



В.В. Скворцов, И.В. Молчанова, А.В. Кулинич, Е.М. Скворцова, А.В. Сабанов
ФГБОУ ВО ВолГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

В статье раскрывается тема довольно распространенного заболевания – «артериальная гипертензия». Рассмотрены патологические проявления заболевания, классификация, диагностика и современные подходы в ее лечении.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, классификация артериальной гипертензии, современные методы лечения.

V.V. Skvortsov, I.V. Molchanova, A.V. Kulinich, E.M. Skvortsova, A.V. Sabanov
VSMU, Volgograd

Modern place and role of competitive antagonists aldosterone in treatment of hypertension

The following article reveals the topic of a fairly common disease – «arterial hypertension», the article will discuss the pathological manifestations of the disease, classification, diagnosis and current approaches to its treatment.

Keywords: arterial hypertension, classification of arterial hypertension, modern methods of treatment.

Этиология

Артериальная гипертензия представляет собой синдром, основополагающим признаком которого является стойкое повышение систолического артериального давления ≥ 140 мм рт.ст. и диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт.ст. Артериальная гипертензия – первоочередный фактор риска по развитию сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, а также почечных заболеваний. Вышеперечисленные заболевания, по официальным статистическим данным, как болезни системы кровообращения являются лидирующими причинами смертности населения в Российской Федерации.

По данным последних исследований зарубежных ученых артериальная гипертензия значительно распространена в мире среди взрослого населения – 35–47%. Среди мужчин распростра-

ненность немного выше – 48%, чем у женщин – 43%.

Пороговые значения артериального давления, которые были приведены выше, основываются на произвольных контролируемых исследованиях, которые отобрали целесообразность и пользу лечения, нацеленного на снижение артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью, а также с симптоматическими артериальными гипертониями.

Гипертоническая болезнь – заболевание, имеющее хроническую форму, при котором стойкое повышение артериального давления не связано с определением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм артериальной гипертензии. Гипертоническая болезнь – основная форма среди всех проявлений артериальной гипертензии, распространенность ее свыше 90%. В связи с тем что

гипертоническая болезнь имеет различные клинико-патогенетические варианты течения, в литературе вместо термина «гипертоническая болезнь» используется термин «артериальная гипертония».

Патогенез

В последние годы патогенез артериальной гипертензии был пересмотрен и дополнен новыми данными. А именно: система ренин-ангиотензин-альдостерон, несомненно, занимает лидирующее место в формировании артериальной гипертензии. В настоящее время установлено, что система ренин-ангиотензин-альдостерон играет важную роль в развитии резистентной артериальной гипертензии. Приведённые экспериментальные работы установили существенное влияние альдостерона на почечные сосуды, повышая их



сопротивление и способствуя развитию артериальной гипертензии при наличии дисфункции эндотелия.

Стероидный гормон альдостерон синтезируется в клубочковой зоне коркового вещества надпочечников под контролем регуляции ангиотензина II. Преимущественно он оказывает влияние на рецепторы, что находятся в дистальных отделах почечных канальцев и собирательных трубочках нефронов. Гормон альдостерон далее связывается с минералокортикоидными внутриклеточными рецепторами, а именно с кортикоидными рецепторами первого типа, в последующем вступает во взаимодействие с гормоночувствительными компонентами ДНК и регулирует транскрипцию специфических белков.

Таким образом, возрастает реабсорбция натрия и воды в почечных канальцах, а также понижается реабсорбция калия и магния. Одновременно альдостерон влияет на увеличение всасывания

ионов натрия и воды из просвета кишечника в кровь и уменьшает выведение натрия из организма человека со слюной и потом. Альдостерон важный регулятор баланса калия, натрия и воды в организме. Важно отметить, что у здоровых людей он определяет реабсорбцию всего около 10 процентов от общего реабсорбируемого натрия. Но в условиях длительной гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, отмечающейся при артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек на стадии стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации, нефротическом синдроме, значимость альдостерона в основе задержке натрия и воды увеличивается многократно.

Итогом чего является накопление в организме натрия и увеличение объема циркулирующей крови, в свою очередь данное явление приводит к увеличению артериального давления и повышенному выведению калия из организма.

Вышеперечисленные процессы лежат в основе патогенеза развития и прогрессирования артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности. Дополнительные исследования роли альдостерона свидетельствуют о том, что повышение его концентрации в крови само по себе, и независимо от влияния на уровень артериального давления, приводит к тому, что возникают осложнения сосудистых заболеваний, заболеваний сердца и почек, а также приводит к нарушению метаболизма.

Результаты исследований, которые были выполнены на клетках и на животных, и учтенные исследования на человеке, показывают точные механизмы, благодаря которым альдостерон и минералокортикоидные рецепторы участвуют в развитии воспаления, ремоделирования и фиброза в органах-мишенях. Нужно отметить, что гормон альдостерон способен синтезироваться не только в коре надпочечников, но и в миокарде, головном мозге, эндотелии сосу-



Рисунок 1. Влияние альдостерона на сердечно-сосудистую систему человека



дов жировой ткани, что говорит о его местных аутокринных и паракринных эффектах. Альдостерон потенцирует процессы локального воспаления в эндотелии мелких и крупных сосудов, в периферических сосудах нарушает целостность эндотелия, создавая предпосылки к гипертрофии стенки сосудов и прогрессированию атеросклероза. Основное влияние альдостерона на стенки сосудов и сердце человека показаны на рисунке 1.

Таким образом, вышеприведенные механизмы запуска патогенеза в сердечно-сосудистом континууме с главным гормоном-виновником альдостероном устанавливают прямую связь между повышением концентрации альдостерона в крови и увеличением частоты развития артериальной гипертензии и резистентной артериальной гипертензии.

Для достижения целевых значений артериального давления и уменьшения влияния избытка альдостерона необходимо одновременное использование в терапии ингибиторов АПФ и препаратов-антагонистов альдостерона. На данный момент подтверждена гипотеза о том, что у пациентов с резистентной артериальной гипертензией существует перегрузка сосудистого русла объемом вне зависимости от уровня альдостерона в крови.

И активация МКР возможна не только альдостероном, но и рядом других лигандов. Поэтому увеличивается необходимость не столь подавления синтеза альдостерона, сколько блокада соответствующих рецепторов. Такой аспект говорит о возможной эффективности применения антагонистов МКР у больных с нормальным уровнем альдостерона в крови. И без сомнений активация МКР становится ведущим фактором в прогрессировании сердечной недостаточности с сохраненной ФВ левого желудочка. Блокада МКР – самоцель терапевтического лечения. Уменьшая фиброз сердца, мы улучшаем его функцию с помощью препаратов АМР.

Клиника

Клинические проявления артериальной гипертензии условно подразделяют на субъективные и объективные.

К субъективным клиническим проявлениям относят так называемый синдром катехоламиновой артериальной гипертензии, которые включает в себя:

- стремительно выраженное повышение артериального давления, в основном за счет его систолических значений;
- головные боли, появляющиеся главным образом по утрам, боли различной интенсивности (незначительные, воспринимаются как ощущение тяжести в голове или сильные, сдавливающие и колющие), локализуются в области затылка, реже в височной области, области темени и лба. С повышением давления боль обычно нарастает, уменьшается при его снижении. Сопровождается это головокружением, шумом в ушах;
- мелькание мушек перед глазами. Пациент визуализирует круги, пятна, ощущение пелены и тумана перед глазами;
- ухудшение зрения, вплоть до амавроза;
- невротические нарушения.

К объективным клиническим проявлениям относят:

- осмотр, при котором нередко выявляется повышенная масса тела, а при развитии хронической сердечной недостаточности – акроцианоз, одышка, периферические отеки;
- пальпация периферических артерий предполагает развитие в них атеросклеротического процесса;
- перкуссия границ сердца определяет их расширение влево;
- при аускультации сердца выслушивается преобладание акцента II тона над аортной.

Классификация

Европейское общество по артериальной гипертензии сохранило классификацию уровней артериального давления и рекомендует

классифицировать следующим образом:

- оптимальное, где систолическое артериальное давлением <120 мм рт.ст., а диастолическое артериальное давление <80 мм рт.ст.;
- нормальное, где систолическое артериальное давление 120–129 мм рт.ст., а диастолическое 80–84 мм рт.ст.;
- высокое нормальное, где систолическое артериальное давление 130–139 мм рт.ст., а диастолическое 85–89 мм рт.ст.;
- артериальная гипертензия I степени, где систолическое артериальное давление 140–159 мм рт.ст., а диастолическое 90–99 мм рт.ст.;
- артериальная гипертензия II степени, где систолическое артериальное давление 160–179 мм рт.ст., а диастолическое 100–109 мм рт.ст.;
- артериальная гипертензия III степени, где систолическое артериальное давление ≥180 мм рт.ст., а диастолическое ≥110 мм рт.ст.;
- изолированная систолическая артериальная гипертензия, где систолическое давление ≥140 мм рт.ст., а диастолическое <90 мм рт.ст.

Диагностика

Диагностика артериальной гипертензии определяется этапностью обследования пациента. Первоначально производят выяснение жалоб и сбор анамнеза для оценки семейной предрасположенности.

Далее проводится установление степени и стабильности повышения уровня артериального давления путем клинического измерения (ориентируясь на таблицу) у пациентов с впервые выявленным повышением артериального давления.

Всем пациентам необходимо проводить аускультацию сердца, сонных, почечных и бедренных артерий. Осуществлять пальпацию пульса в покое с целью измерения частоты сердечных сокращений и обнаружения аритмий.



Таблица. Классификация уровней артериального давления

Категории АД	Систолическое АД		Диастолическое АД
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
АГ 1-й степени	140–159	и/или	90–99
АГ 2-й степени	160–179	и/или	100–109
АГ 3-й степени	≥180	и/или	≥110

Лабораторные данные на первом этапе призваны определить глюкозу в плазме крови натощак, общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности, холестерин липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, исследование калия и натрия в сыровотке крови.

Всем пациентам с артериальной гипертензией необходимо определять уровень креатинина крови и скорость клубочковой фильтрации. Берется анализ мочи на выявление в ней белка, чтобы исключить почечную патологию.

Инструментальная диагностика включает в себя электрокардиографию, ЭхоКГ, ультразвуковое исследование почек с целью выявления поражения органов-мишеней.

Лечение

Первостепенной целью лечения больных с резистентной артериальной гипертензией является обязательное снижение риска развития осложнений артериальной гипертензии. Для достижения данной цели необходимо снижать артериальное давление до целевых уровней, корректировать все влияющие факторы на развитие артериальной гипертензии, а именно курение, ожирении, питание. Немаловажно предупреждение темпа прогрессирования заболевания, а также лечение уже имеющихся сердечно-сосудистых, почечных и цереброваскулярных заболеваний.

Лечащий врач проводит мероприятия по мотивации к изменению образа жизни пациентов. Всем пациентам с артериальной

гипертензией назначается немедикаментозная терапия, которая заключается в изменении рациона питания, исключении из рациона большого количества поваренной соли, снижении употребления алкогольных напитков, острой, жирной пищи.

Медикаментозное лечение включает в себя назначение антигипертензивной терапии с выбором целевого препарата для лечения артериальной гипертензии. В соответствии с этим используется пять основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы и диуретики.

Алгоритм медикаментозного лечения артериальной гипертензии включает в себя следующие этапы по назначению лекарственных препаратов:

- 1 этап – это начальная терапия. Ингибиторы АПФ + антагонисты кальция (амлодипин 5–10 мг в сутки на 1–2 приема);
- 2 этап – тройная комбинация, предпочтительно в одной таблетке. Ингибиторы АПФ + антагонисты кальция + тиазидные/тиазидоподобные диуретики (25 мг суточной дозы);
- 3 этап – тройная комбинация (предпочтительно в одной таблетке) + верошпирон (спиронолактон) (25–50 мг 1 раз в сутки).

Верошпирон представляет собой калийсберегающий диуретик, специфический антагонист

альдостерона пролонгированного действия. Препятствует задержке альдостероном натрия и воды в дистальных отделах нефрона и подавляет калийвыводящий эффект альдостерона, снижает синтез пермеаз в альдостеронзависимом участке собирательных трубочек и дистальных канальцев. Связываясь с рецепторами альдостерона, увеличивает экскрецию ионов натрия, хлора и воды с мочой, уменьшает выведение ионов калия и мочевины, снижает кислотность мочи.

Усиление диуреза обусловлено наличием мочегонного эффекта, который непостоянен, диуретический эффект проявляется на 2-ой или 5-ый день лечения.

Верошпирон – незаменимый препарат третьей или четвертой линии лечения. Оказывает положительный эффект при сердечной недостаточности и рефрактерной артериальной гипертензии. Механизм действия верошпирона заключается в дополнительном диуретическом (салуретическом) эффекте препарата, а также блокирует эффект альдостерона, влияние которого на развитие резистентной артериальной гипертензии столь велико. Длительное применение верошпирона (25 мг) снижало риск смерти от прогрессирования сердечной недостаточности и внезапной смерти. Это благоприятное влияние объясняется уменьшением миокардиального фиброза, уменьшением задержки натрия и предупреждением развития гипокалиемии.

Исследования, проведенные при поддержке Британского фонда по борьбе с заболеваниями сердеч-

но-сосудистой системы и Национального института исследований в области здоровья, рандомизировали 335 пациентов с резистентной артериальной гипертензией, она определялась как отсутствие контроля артериального давления вне зависимости от лечения тремя антигипертензивными препаратами.

Пациенты, которые изначально получали антагонист ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, блокатор кальциевых каналов и диуретик, после рандомизации в течение 12-недельных циклов систематически принимали четвертый антигипертензивный препарат – спиронолактон (по 20–25 мг), доксазозин (4–8 мг), бисопролол (5–10 мг) и плацебо. Периодов отмыкания между циклами предусмотрено не было.

Исходное среднее значение систолического и диастолического артериального давления при домашнем измерении составляло 147,6 и 84,2 мм рт.ст., а при измерении в клинике – 157,0 и 90,0 мм рт.ст. Соответственно результаты исследования показали, что максимальная степень снижения систолического артериального давления была получена при использовании в лечении верош-

пирона – на 12,8 мм рт.ст. при домашнем измерении и в клинике на 20 мм рт.ст.

По сравнению с плацебо добавление спиронолактона к лечению тремя вышеперечисленными препаратами привело к дополнительному снижению систолического артериального давления при домашнем измерении на 8,7 мм рт.ст. А при сравнении с результатами, что были достигнуты на фоне доксазозина и бисопролола – на 4,26 мм рт.ст.

На момент завершения исследования почти у 60 % больных, которые принимали спиронолактон, в то время как при лечении доксазозин – у 42 % пациентов, бисопрололом – у 44 % пациентов. Также на фоне лечения спиронолактоном не было отмечено проблем, связанных с безопасностью, однако исследователи акцентируют внимание на том, что у пациентов, которые принимают препарат на долгосрочной основе, врачи обязаны контролировать уровень калия в сыворотке крови и состояние функции почек.

Интересными представляются результаты РКИ, согласно которым лечение, проводимое у пациентов с истинной резистентной артериальной гипертензией

спиронолактоном, было эффективнее, чем выполнение им симпатической денервации почек. Так, разность уровней артериального давления между группами для систолического артериального давления составило 17,9 мм рт.ст., а для диастолического – 6,6 мм рт.ст.

Мета-анализ, который включал наблюдения РКИ, показал, что снижение уровня систолического и диастолического артериального давления безопасно и эффективно при приеме спиронолактона у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Исследователи также отмечают безопасный и благоприятный профиль препарата и в итоге делают вывод о целесообразности его использования у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Клиницистам необходимо учитывать, что назначение верошпирона в комбинации с 3-компонентной гипотензивной терапией является многообещающей стратегией лечения резистентной артериальной гипертензии. Данное утверждение подтверждается вышеперечисленными исследованиями, которые были получены в последние годы с большой доказательной базой и высокой эффективностью. ■

Список литературы

1. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. – М., 2013. – 63 с.
2. Артериальная гипертония у взрослых Клинические рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова. – 2016. – 70 с.
3. Козьмин-Соколов Н.Б. Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии – современное состояние проблемы (обзор литературы – лекция) Авиценна. – 2017. – №9. – С. 20–39.
4. Сторожаков Г.И. Поликлиническая терапия: учебник / Г.И. Сторожаков, И.И. Чукаева, А.А. Александрова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 704 с.
5. Суслина З.А. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин. – Москва: МЕДпресс-информ, 2015. – 439 с.
6. Анализ ведения пациентов с осложнениями артериальной гипертонии в условиях скорой помощи. А.Р. Алпысова [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – №9. – С. 55–58.
7. Гиляревский С.Р. Роль трехкомпонентного антигипертензивного препарата в усовершенствовании лечения артериальной гипертонии. С.Р. Гиляревский // Кардиология. – 2017. – №2. – С. 62–67.
8. Гуков А.Г. Лечение артериальной гипертензии. А.Г. Гуков // Справочник врача общей практики. – 2017. – №2. – С. 63–75.

ВЕРОШПИРОН®

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «16» 01 2019 года №N019320

Международное непатентованное название

Спиронолактон

Лекарственная форма

Таблетки, 25 мг

Состав

Одна таблетка содержит
активное вещество – спиронолактон 25 мг
вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

Описание

Таблетки почти белого цвета, круглой формы, плоские, с фаской, с маркировкой «VEROSPIRON» на одной стороне и с характерным запахом меркаптана.

Фармакотерапевтическая группа

Сердечно-сосудистая система. Диуретики. Калийсберегающие диуретики. Альдостерона антагонисты. Спиринолактон.
Код АТХ C03D A01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Спиронолактон из желудочно-кишечного тракта абсорбируется быстро и полностью. В значительной степени он связывается с белками плазмы (приблизительно 90%). Спиринолактон подвергается быстрому метаболизму. Его активными метаболитами являются 7 α -тиометилспиронолактон и канренон. Несмотря на то, что период полувыведения самого спиронолактона короток (1,3 часа), периоды полувыведения его активных метаболитов продолжительнее (от 2,8 до 11,2 часов). Метаболиты экскретируются, главным образом, с мочой; малая часть экскретируется с калом. Спиринолактон и его метаболиты проникают через плаценту и экскретируются с материнским молоком.

После приема пациентами 100 мг спиронолактона ежедневно после еды в течение 15 дней показатели времени до достижения пиковой концентрации в плазме (t_{max}), пиковой концентрации в плазме (C_{max}) и периода полувыведения ($T_{1/2}$) спиронолактона составляют: 2,6 часа, 80 нг/мл и, приблизительно 1,4 часа, соответственно. Для 7 α -тиометилспиронолактона и канренона эти показатели составляют, соответственно, 3,2 и 4,3 часа, 391 нг/мл и 181 нг/мл; 13,8 и 16,5 часов.

Влияние на почки единичной дозы спиронолактона достигает пика через 7 часов и сохраняется, по меньшей мере, в течение 24 часов.

Фармакодинамика

Спиронолактон является конкурентным антагонистом альдостерона. Он действует в дистальных канальцах нефрона, ингибируя задержку ионов натрия и воды, а также экскрецию ионов калия – эффекты альдостерона. Он не только повышает экскрецию Na^+ и Cl^- и снижает экскрецию K^+ с мочой – он также снижает экскрецию H^+ . Как следствие своего диуретического эффекта, он обладает гипотензивным действием.

Показания к применению

- застойная сердечная недостаточность в случаях, когда у пациента не наблюдается ответ на лечение другими диуретиками или есть необходимость в потенцировании их эффектов
- эссенциальная артериальная гипертензия, главным образом, в случаях гипокалиемии, обычно в комбинации с другими антигипертензивными препаратами
- цирроз печени, сопровождающийся отеками и/или асцитом
- лечение первичного гиперальдостеронизма
- отеки, обусловленные нефротическим синдромом
- лечение гипокалиемии (в случаях невозможности получения другой терапии)
- профилактика гипокалиемии у пациентов, получающих сердечные гликозиды, в случаях, когда другие подходы рассматриваются как нецелесообразные

Способ применения и дозы

Схемы дозирования

Взрослые

Первичный гиперальдостеронизм

Для диагностических целей

1) Длительный тест: спиронолактон принимается по 400 мг/сут. 3–4 недели. При достижении коррекции гипокалиемии и артериальной гипертензии можно предполагать наличие первичного гиперальдостеронизма.

2) Короткий тест: спиронолактон принимается по 400 мг/сут. в течение 4 дней. При увеличении содержания калия в крови во время приема препарата Верошпирон® и снижении после его отмены можно предполагать наличие первичного гиперальдостеронизма.

Лечение

При подготовке к хирургическому лечению спиронолактон применяют в дозах от 100 до 400 мг/сут. Если операция не показана, спиронолактон может применяться для длительной поддерживающей терапии в наименьшей эффективной дозе. В этом случае начальная доза препарата может уменьшаться каждые 14 дней до достижения наименьшей эффективной дозы. Для снижения выраженности побочных эффектов при длительном применении препарата Верошпирон® рекомендуется применять в комбинации с другими диуретиками.

Отеки на фоне застойной сердечной недостаточности или нефротического синдрома

Начальная доза составляет 100 мг и может изменяться в интервале от 25 до 200 мг/сут., препарат можно принимать за 1–2 приема. При приеме более высоких доз препарата Верошпирон® может применяться совместно с диуретиком, действующим в более проксимальном отделе почечного канальца. В этом случае дозу препарата Верошпирон® следует скорректировать.

Дополнительная терапия при лечении тяжелой сердечной недостаточности (класс III–IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и с фракцией выброса <35%)

Если содержание калия в сыворотке крови не превышает 5,0 мЭкв/л, а концентрация креатинина в сыворотке крови не превышает 2,5 мг/дл, в начале применения на фоне базовой стандартной терапии доза спиронолактона должна составлять 25 мг/сут. Пациентам с хорошей переносимостью препарата в дозе 25 мг/сут., по клиническим показаниям можно увеличить дозу до 50 мг/сут. Пациентам, не переносящим препарат в дозе 25 мг/сут., можно снизить дозу препарата до 25 мг один раз в 2 дня. (см. раздел «Особые указания»).

Дополнительная терапия при лечении артериальной гипертензии в случае недостаточной эффективности ранее применяемых гипотензивных препаратов

Начальная доза спиронолактона при одновременном применении с другими гипотензивными препаратами составляет 25 мг/сут. Если спустя 4 недели артериальное давление не достигает целевых значений, доза препарата может быть удвоена. У пациентов с артериальной гипертензией, получающих препараты, которые могут вызвать развитие гиперкалиемии (например, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина), до начала применения спиронолактона следует оценить содержание калия и креатинина в сыворотке крови. Не следует применять препарат Верошпирон® пациентам, у которых содержание калия в сыворотке крови превышает 5,0 ммоль/л, а концентрация креатинина в сыворотке крови превышает 2,5 мг/дл. В течение 3 месяцев после начала приема спиронолактона следует тщательно контролировать содержание калия и креатинина в крови.

Асцит и отеки, обусловленные циррозом печени

Если соотношение ионов Na^+/K^+ в моче превышает 1,0, суточная доза препарата должна составлять 100 мг. Если указанное соотношение меньше 1,0, доза препарата должна находиться в интервале от 200 до 400 мг/сут.

Поддерживающая доза должна определяться индивидуально для каждого пациента.

Гипокалиемия

Препарат назначается в дозе 25–100 мг/сут., если применение препаратов калия или других калийсберегающих методов является недостаточным.

Дети и подростки до 18 лет

Начальная доза препарата составляет 1–3 мг/кг массы тела в сутки в 1–4 приема. При проведении поддерживающей терапии или при одновременном применении

с другими диуретиками доза спиронолактона должна быть снижена до 1–2 мг/кг массы тела.

При необходимости можно приготовить суспензию из измельченных таблеток 25 мг (особенно детям до 6 лет).

Пожилые пациенты

Лечение препаратом рекомендуется начинать с наименьшей дозы с постепенным ее увеличением до достижения максимального желаемого эффекта. Следует соблюдать осторожность у пациентов с тяжелыми нарушениями функций почек и печени, которые могут влиять на метаболизм и экскрецию спиронолактона. Кроме того, при применении препарата у пожилых пациентов следует принимать во внимание риск развития гиперкалиемии (см. раздел «Особые указания»).

Способ применения

Как правило, суточная доза спиронолактона принимается после еды 1 или 2 раза в сутки. Прием суточной дозы или первой части суточной дозы препарата рекомендуется утром.

Побочные действия

Очень часто ($\geq 1/10$)

- гиперкалиемия (у пациентов с почечной недостаточностью и тех, кто получает препараты калия)
- аритмия (у пациентов с почечной недостаточностью и тех, кто получает препараты калия)
- снижение либидо, эректильная дисфункция, гинекомастия (у мужчин), болезненность молочной железы, боль в груди (у мужчин), увеличение молочной железы, менструальные нарушения (у женщин)

Часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

- гиперкалиемия (у пожилых пациентов, диабетиков и получающих ингибиторы АКФ)
- тошнота, рвота
- бесплодие (в случае использования высоких доз (450 мг в сутки))

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

- головная боль, спутанность сознания, сонливость (у пациентов с циррозом печени), астения, усталость, головокружение, мышечные спазмы, атаксия, судороги икроножных мышц

Редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

- гиперчувствительность
- гипонатриемия, дегидратация, порфирия
- гастрит, язва, желудочно-кишечное кровотечение, боль в желудке, диарея, запор

Очень редко ($< 1/10\ 000$)

- тромбоцитопения, эозинофилия, мегалобластоз
- лейкопения (включая агранулоцитоз)
- гирсутизм
- паралич, параллелия
- васкулит
- изменение тембра голоса
- гепатит

Неизвестная частота

- гиперхлоремический ацидоз или алкалоз
- нежелательная гипотензия
- буллезный пемфигоид (как правило, при длительном применении)
- повышение содержания гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}).
- синдром Стивенса-Джонсона (SJS), токсический эпидермальный некролиз (TEN), лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), гипертрихоз, нарушение функции печени, недомогание, доброкачественная опухоль молочной железы, нарушение электролитного обмена.

Нежелательные эффекты обычно купируются после отмены препарата.

Сообщение о подозрении на нежелательные реакции

Необходимо сообщать о подозрениях на нежелательные лекарственные реакции на данный препарат. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для данного лекарственного средства. Работников сферы здравоохранения просят сообщать обо

всех подозрениях на нежелательные реакции, используя национальную систему информирования. Если любые из указанных побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом лечащему врачу.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленные в разделе «Состав»
- анурия, острая почечная недостаточность, выраженное нарушение азотовыделительной функции почек (скорость клубочковой фильтрации <10 мл/мин.)
- сердечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. или сывороточная концентрация креатинина более 220 мкмоль/л)
- одновременное применение эплерена или других калийсберегающих диуретиков
- гиперкалиемия, гипонатриемия
- беременность и период лактации
- болезнь Аддисона
- детский возраст до 6 лет
- пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, полная лактазная недостаточность или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции

Лекарственные взаимодействия

Сопутствующий прием препарата Верошпирон® с:

- другими калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, блокаторами альдостерона, препаратами калия, а также соблюдение богатой калием диеты, или употребление калийсодержащих заменителей соли, может привести к развитию тяжелой гиперкалиемии.
- Помимо лекарственных средств, достоверно вызывающих гиперкалиемию, одновременное применение комбинации *триметоприм/сульфаметоксазол* (антибиотик, называемый *ко-тримоксазолом*) со спиронолактоном может привести к клинически значимой гиперкалиемии.
- Прием других диуретиков – усиливает диурез.
- Иммунодепрессанты, циклоспорин и такролимус могут повышать риск развития гиперкалиемии, вызываемой спиронолактоном.
- Колестрамин, аммония хлорид могут также повышать риск развития гиперкалиемии и гиперхлоремического метаболического ацидоза.
- Трициклические антидепрессанты и антипсихотики могут усиливать антигипертензивный эффект спиронолактона.
- Гипотензивные средства – спиронолактон потенцирует действие гипотензивных препаратов, дозу которых при одновременном приеме со спиронолактоном, возможно, потребуется снизить и корректировать в дальнейшем в случае необходимости. Поскольку ингибиторы АПФ снижают выработку альдостерона, не следует использовать препараты данной группы совместно со спиронолактоном на постоянной основе, особенно у пациентов с установленным нарушением функции почек.
- Одновременный прием с нитроглицерином, иными нитратами или вазодилаторами может усиливать антигипертензивный эффект спиронолактона.
- Алкоголь, барбитураты или наркотические препараты – могут потенцировать связанную со спиронолактоном ортостатическую гипотензию.
- Прессорные амины (норэпинефрин) – спиронолактон снижает сосудистые реакции на норэпинефрин. По этой причине следует соблюдать осторожность при проведении местной или общей анестезии у пациентов, принимающих спиронолактон.
- Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – у некоторых пациентов прием НПВП может снижать диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффекты петлевых, калийсберегающих и тиазидных диуретиков. Одновременное применение НПВП (например, ацетилсалициловой кислоты, индометацина и мепрофамовой кислоты) с калийсберегающими диуретиками может привести к развитию тяжелой гиперкалиемии. Таким образом, при одновременном приеме спиронолактона с НПВП следует тщательно контролировать состояние пациента на предмет достижения желаемого эффекта мочегонного препарата.

- Глюкокортикостероиды, АКГТ – может увеличиваться скорость выведения электролитов, в частности, может наблюдаться гипокалиемия.
- Дигоксин – спиронолактон может увеличивать период полувыведения дигоксина, что может привести к увеличению концентрации дигоксина в сыворотке крови и, как следствие, усилению его токсичности. При приеме спиронолактона может потребоваться снижение дозы дигоксина. Следует тщательно контролировать состояние пациента для предотвращения передозировки дигоксином или недостаточной дигитализации.
- Влияние препарата на результаты лабораторных исследований – в литературе описано несколько случаев влияния спиронолактона или его метаболитов на показатель концентрации дигоксина, определенный методом радиоиммунного анализа. Клиническая значимость данного взаимодействия пока неясна.
- При флуориметрическом анализе спиронолактон может влиять на результат анализа содержания соединений с аналогичными параметрами флуоресценции (например, кортизол, эпинефрин).
- Антипирин – спиронолактон ускоряет метаболизм антипирина.
- Препараты лития – как правило, препараты лития не следует применять совместно с диуретиками. Диуретики снижают почечный клиренс лития и повышают риск развития токсических эффектов препаратов лития.
- Карбеноксолон – может вызывать задержку натрия в организме и, как следствие, снижать эффективность спиронолактона. Следует избегать одновременного применения карбеноксолона и спиронолактона.
- Карбамазепин – при одновременном применении с диуретиками препарат может вызвать клинически значимую гипонатриемию.
- Гепарин, низкомолекулярный гепарин – одновременное применение со спиронолактоном может привести к тяжелой гиперкалиемии.
- Производные кумарина – препарат снижает эффективность данной группы препаратов.
- Спиронолактон может усиливать действие аналогов ГнРГ (гонадотропин-релизинг-гормона): трипторелина, бусерелина, гонадорелина.

Особые указания

- С особой осторожностью спиронолактон следует применять у пациентов, основное заболевание которых может провоцировать развитие ацидоза и/или гиперкалиемии.
- Пациенты с диабетической нефропатией имеют повышенный риск развития гиперкалиемии.
- Прием спиронолактона может вызвать транзитное повышение азота мочевины крови (АМК), особенно на фоне имеющегося нарушения функции почек и гиперкалиемии. Спиронолактон может вызвать обратимый гиперхлоремический метаболический ацидоз. Таким образом, при применении препарата у пациентов с нарушениями функции почек и печени, а также у пациентов пожилого возраста, необходим регулярный контроль показателей электролитов сыворотки крови и функции почек.
- Одновременное применение спиронолактона с препаратами, вызывающими гиперкалиемию (например, другие калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы альдостерона, гепарин, низкомолекулярный гепарин, препараты калия, богатая калием диета, употребление калийсодержащих заменителей соли), может привести к развитию тяжелой гиперкалиемии.
- Гиперкалиемия может привести к смертельному исходу. Критически важно контролировать и корректировать содержание калия у пациентов с тяжелой формой сердечной недостаточности, получающих спиронолактон. Не следует применять препарат совместно с другими калийсберегающими диуретиками. У пациентов с содержанием калия в сыворотке выше 3,5 мЭкв/л противопоказано применение препаратов калия. Рекомендуемая частота мониторинга содержания калия и креатинина – через неделю после начала приема препарата или увеличения дозы спиронолактона, ежемесячно в течение первых 3 месяцев, затем ежеквартально в течение года, после чего – каждые 6 месяцев. При содержании калия в сыворотке крови больше 5 мЭкв/л или креатинина больше 4 мг/дл следует временно или полностью прекратить прием спиронолактона.
- У пациентов с порфирией препарат Верошпирон® следует применять с особой осторожностью, по-

скольку многие препараты провоцируют обострения порфирии.

- При приеме препарата запрещается употребление алкоголя.
- В случае непереносимости лактозы следует принимать во внимание, что каждая таблетка препарата Верошпирон® содержит 146,0 мг лактозы моногидрата. Данный препарат не следует принимать пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, полная лактазная недостаточность или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Беременность

Препарат противопоказан при беременности. Спиронолактон или его метаболиты проходят через гематоплацентарный барьер.

Грудное вскармливание

Метаболиты спиронолактона обнаруживались в грудном молоке. В случае необходимости применения спиронолактона следует прервать грудное вскармливание и использовать другой способ кормления ребенка.

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

В начале лечения от управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами следует отказаться на период времени, продолжительность которого определяется индивидуально. В дальнейшем, к этому ограничению следует подходить дифференцировано у каждого отдельного пациента.

Передозировка

Симптомы: передозировка спиронолактоном может вызвать состояния и симптомы, которые относятся к нежелательным реакциям, наблюдаемым на фоне его приема (например сонливость, спутанность сознания, макулопапулезная или эритематозная сыпь, тошнота, рвота, головокружение, диарея). В редких случаях может наблюдаться гипонатриемия или гиперкалиемия, особенно у пациентов с нарушениями функции почек; у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени передозировка может привести к печеночной коме.

Лечение: симптоматическое, специфического антидота нет. Следует поддерживать водно-электролитный и кислотно-щелочной баланс назначением выводящих калий диуретиков, парентеральным введением глюкозы с инсулином, в тяжелых случаях – проведением гемодиализа.

Форма выпуска и упаковка

По 20 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладываются в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

5 лет. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Организация-производитель

ОАО «Гедеон Рихтер»,
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19–21, Венгрия

Держатель регистрационного удостоверения

ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей:

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК, г. Алматы, ул. Толе Би 187
Телефон: +7 (727) 258-26-22, +7 (727) 258-26-23
E-mail: info@richter.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК, г. Алматы, ул. Толе Би 187
Телефон: +7 (727) 258-26-22, +7 (727) 258-26-23, 8-701-787-47-01
E-mail: pv@richter.kz



Физическая активность снижает риск ранней смертности

Результаты национального когортного исследования по оценке влияния физической активности любой интенсивности по сравнению с гиподинамией.

В новом исследовании, в котором приняли участие около 8000 человек среднего и пожилого возраста, показано, что физическая активность любой интенсивности или продолжительности снижает риск преждевременной смерти на 35% по сравнению с 30 мин. неподвижности сидя. Таким образом, полученные данные подчеркивают важность движения – независимо от его интенсивности или количества времени, потраченного на двигательную активность, – для поддержания и сохранения здорового функционирования организма. Исследование было проведено научными сотрудниками Медицинского центра Колумбийского университета (Columbia University Irving Medical Center), США. Статья по материалам работы опубликована онлайн в издании «American Journal of Epidemiology» 14 декабря 2018 г.

Руководитель исследования Кейт М. Диас (Keith M. Diaz), доктор философии, доцент кафедры поведенческой медицины Колледжа хирургии и общей терапии имени Вагелосов Колумбийского университета (Department of behavioral medicine at Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons), США, отметила, что полученные результаты подчеркивают важность данных для общественного здравоохранения относительно того, что на самом деле физическая активность любой интенсивности может обеспечить дополнительные преимущества для поддержания здоровья. В своей статье авторы указывают на то, что, согласно актуальным данным статистики, в США каждый четвертый взрослый проводит более 8 ч. в день сидя.

В предыдущей работе К.М. Диас и ее коллеги установили, что взрослые, которые ежедневно проводят сидя более 1 ч. непрерывно, имеют более высокую вероятность риска преждевременной ранней смерти в сравнении с теми, кто сидит столько же времени, однако периодически встает и двигается. Наряду с этим выявлено, что лица, которые пребывали в обездвиженном состоянии, сидя менее 30 мин. непрерывно, имели наименьший риск ранней смерти. Наблюдаемые факты позволили авторам предположить, что перерывы в сидячей работе и кратковременная двигательная активность каждые полчаса могут снизить риск преждевременной смерти. Тем не менее оставалось неясным, насколько интенсивной и длительной должна быть физическая активность, чтобы противостоять неблагоприятным последствиям гиподинамии.

В текущем когортном исследовании приняли участие 7999 человек в возрасте ≥ 45 лет, которые также были участниками национального исследования расовых и региональных различий клинических особенностей инсульта в период с 2009 по 2013 г. По меньшей мере в течение 4 дней непрерывно добровольцам было предложено использовать мониторы, регистрирующие двигательную активность и позволяющие, таким образом, оценить объем и интенсивность ежедневной физической нагрузки в периоды бодрствования.

В ходе анализа статистических данных исследователи суммировали уровень смертности среди участников, регистрируемый до 2017 г. Используя полученные показатели, авторы оценили, каким образом вариации времени, проведенного сидя, по сравнению с временными промежутками физической активности могут повлиять на вероятность риска преждевременной смерти.

Установлено, что замена 30 мин. неподвижного сидения физической активностью низкой интенсивности позволяет достоверно снизить риск ранней смертности на 17%. При этом замещение того же времени, проведенного сидя, на умеренную или активную физическую деятельность будет в 2 раза эффективнее, сокращая риск преждевременной смерти, соответственно, на 35%. Более того, кратковременная активность – до 1–2 мин. – также может оказать позитивное влияние на ресурсы здорового функционирования организма.

Комментируя полученные результаты, К.М. Диас отметила: «Если ваша работа или образ жизни связаны с необходимостью проводить долгое время сидя, вы можете внести позитивный вклад в свое здоровье и долголетие, всего лишь двигаясь чаще так долго, как вы этого хотите, и насколько это позволяют ваши индивидуальные возможности – будут ли это интенсивные спортивные тренировки, спин-класс или менее интенсивные нагрузки, например, привычная ходьба». Тем не менее в проведенной работе не рассматривались конкретные долгосрочные эффекты для здоровья, обусловленные продолжительностью или интенсивностью физической активности, замещающей сидячий образ жизни. Поэтому в будущих исследованиях ученые намерены рассмотреть риск определенных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как острый коронарный синдром, сердечная недостаточность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Columbia University Irving Medical Center (2019) Physical activity, any type or amount, cuts health risk from sitting. ScienceDaily, Jan. 14.
Diaz K.M., Duran A.T., Colabianchi N. et al. (2018) Potential effects of replacing sedentary time with short sedentary bouts or physical activity on mortality: a national cohort study. Am. J. Epidemiol., Dec. 14 [Epub. ahead of print].

Н.А. Савельева-Кулик
Редакция «Украинского медицинского журнала».
Ссылка www.umj.com.ua

Генетические факторы риска ювенильного идиопатического артрита

Новый взгляд на генетические причины и обусловленный ими патогенез заболевания.

Ювенильный идиопатический артрит – одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний суставов у детей, характеризующееся как персистирующий артрит без определенной причины. В группе заболеваний указанного спектра наблюдается высокая степень клинической гетерогенности, которая, как считается, отражает разнообразие генетических факторов и факторов окружающей среды, а также механистических факторов. Для ювенильного идиопатического артрита характерно сходство с проявлениями аутоиммунных патологий суставов у взрослых. В частности, исследованиями по изучению генетических взаимосвязей установлено наличие сочетаний общих генетических вариантов, связанных с предрасположенностью к развитию аутоиммунного процесса.

Кроме того, в отдельных исследованиях по изучению моногенных причин аутовоспалительных заболеваний была показана возможность влияния моногенных факторов в развитии ювенильного идиопатического артрита. Ранее была описана важность роли NFIL3 в качестве фактора транскрипции в механизмах иммунной регуляции, в частности в дифференцировке естественных клеток-киллеров. Так, была подтверждена аутоиммунная значимость снижения экспрессии NFIL3 у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом в возрастании аутореактивности Т- и В-лимфоцитов *in vitro*. Это послужило основанием для гипотезы о том, что NFIL3 играет ключевую иммунную гомеостатическую роль.

В недавнем исследовании, проведенном научными сотрудниками кафедры микробиологии и иммунологии Левенского университета (University of Leuven), Бельгия, представлены данные о единичной генетической мутации, которая может выступать изолированным этиологическим фактором в развитии ювенильного идиопатического артрита у детей. Применяя близнецовый метод, ученые исследовали ДНК клеток крови каждого из близнецов, после чего смоделировали выявленный генетический дефект в модели заболевания у лабораторных животных. Это позволило в эксперименте наблюдать развитие изучаемой патологии. Кроме того, в будущем новые данные, по мнению исследователей, могут помочь в разработке усовершенствованных методов терапии заболевания. Статья по материалам работы была опубликована в издании «Annals of the Rheumatic Diseases» 14 декабря 2018 г.

Ювенильный идиопатический артрит развивается в юном возрасте. Выраженная полиморфность клинической картины долгое время являлась основной предпосылкой поиска возможных сочетаний генетических факторов и триггеров окружающей среды, способству-



ющих развитию заболевания. В настоящей работе было проведено генетическое и иммунологическое обследование двух монозиготных девочек-близнецов с установленным клиническим диагнозом ювенильного идиопатического артрита, применяя методы секвенирования целого экзозома – изучения всех белок-кодирующих генов в геноме, секвенирования отдельных клеток и точной цитометрии. Параллельные исследования также проводились на мышинной модели заболевания.

По результатам иммуногенетических исследований установлено, что пациенты унаследовали вариантный ген p.M170I в локусе NFIL3 от каждого из родителей. При этом в наблюдениях *in vitro* выявлено, что мутантная форма NFIL3 демонстрировала снижение стабильности. В дальнейшем потенциальный вклад этой мутации в формирование восприимчивости к развитию воспалительного процесса в суставах был показан на доклинической модели у животных. В частности, у мышей с дефицитом NFIL3 наблюдалась активация секреции IL-1 β , что определяло более яркую симптоматику артрита при индукции заболевания. Кроме того, секвенирование отдельных клеток крови пациентов позволило количественно проанализировать транскрипционные дисфункции периферических иммунных механизмов, что послужило обоснованием значимости IL-1 β как основного цитокина, играющего ведущую роль в наблюдаемых патологических процессах.

Резюмировав полученные данные, ученые пришли к заключению, что единичная мутация NFIL3 может повышать восприимчивость к развитию артрита как у животных, так и у людей, формируя плацдарм для активации аутоиммунного процесса на фоне избыточного синтеза провоспалительного цитокина IL-1.

Таким образом, в новом исследовании ученым удалось отследить этиологический фактор ювенильного артрита до уровня единичной генетической мутации. Как пояснила научный сотрудник Фландрийского института биотехнологий (Flanders Institute for Biotechnology), Бельгия, и соавтор исследования Стефани Хамбл-Барон (Stéphanie Humblet-Baron), секвенирование отдельных клеток позволяет отслеживать

явления, происходящие в каждом из типов клеток крови близнецов, и наблюдать взаимосвязи от момента генетической мутации до начала патологического процесса. «Однако именно сочетание генетического и иммунологического подходов в изучении проявлений, наблюдаемых в следующем поколении, позволило нам выяснить, почему у таких пациентов развивается артрит в юном возрасте», – сообщила исследователь.

В параллельных исследованиях, проводимых на лабораторных мышах, были получены подтверждения тому, что дефект гена, выявленный в клетках крови пациентов, действительно приводит к повышенной восприимчивости к развитию воспалительного процесса в суставах. В связи с этим, комментируя данные работы, ведущий автор профессор Сьюзен Шленнер (Susan Schlenner) подчеркнула актуальность примененного подхода, указав на то, что сочетанные модели редактирования генов позволяют значительно приблизить результаты, полученные у животных, к пониманию механизмов патологического процесса у людей.

В заключение авторы отметили, что идентификация единичного гена, мутация которого может служить основной причиной развития ювенильного идиопатического артрита, является важной вехой в изучении этиопатогенеза заболевания. При этом изучение механизмов патологического процесса на моделях заболевания у мышей с идентичной генетической мутацией может служить не только инструментом подробной диагностики, но и разработки более эффективных целевых методов терапии изучаемой патологии.

Flanders Institute for Biotechnology (2019) Identical twins light the way for new genetic cause of arthritis. ScienceDaily, Jan. 24.

Schlenner S., Pasciuto E., Lagou V. et al. (2018) NFIL3 mutations alter immune homeostasis and sensitise for arthritis pathology. Ann. Rheum. Dis., Dec. 14 [Epub. ahead of print].

Н.А. Савельева-Кулик
Редакция «Украинского медицинского журнала»
Ссылка www.umj.com.ua

Как сон влияет на риск сердечно-сосудистых заболеваний

Взаимосвязь между продолжительностью и качеством сна и риском атеросклеротического процесса.

В новом исследовании, представленном научными сотрудниками Университетской больницы Пуэрта-де-Йерро в Мадриде (Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid), Испания, и Школы медицины Икана Медицинского центра Маунт-Синай (Icahn School of Medicine at Mount Sinai), США, была проведена оценка взаимосвязи параметров сна, анализируемых с помощью метода актиграфии, с субклиническими характеристиками атеросклеротического процесса в популяции лиц среднего возраста. Также были изучены ассоциации между качеством и продолжительностью сна, традиционными факторами риска, психосоциальными факторами, особенностями рациона питания и воспалительными процессами в организме. Статья по материалам исследования была опубликована в издании «Journal of the American College of Cardiology» 14 января 2019 г.

В исследовании приняли участие 3974 добровольца среднего возраста (около 45,8±4,3 года), 62,6% из которых были мужчинами. Все участники были распределены на четыре группы. В первую из них вошли лица, ежедневная продолжительность сна которых составляла менее 6 ч. в сутки. Соответственно, вторую, третью и четвертую группу представляли добровольцы с продолжительностью сна 6–7 ч., 7–8 ч. (контрольная группа) и более 8 ч. ночного сна ежедневно. При анализе параметров оценивали показатель фрагментации сна, определяемый как сумма индекса движений и индекса фрагментации. Для количественной оценки выраженности процесса некоронарного атеросклероза и коронарной кальцификации было выполнено трехмерное ультразвуковое исследование сосудов в сочетании с компьютерной томографией сердца.

После корректировки стандартных факторов риска авторы исследования установили, что наименьшая продолжительность сна независимо ассоциировалась с большей частотой показателей, характеризующих субклинический атеросклеротический процесс по данным трехмерного ультразвукового исследования сосудов по сравнению с контрольной группой (отношение рисков (ОР) 1,27; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,52; $p=0,008$). Кроме того, в группе добровольцев, показатели которых распределялись на уровне наивысшего квантиля характеристик фрагментации сна, прослеживалась наибольшая распространенность локусов множественных некоронарных поражений (ОР 1,34; 95% ДИ 1,09–1,64; $p=0,006$). В то же время при оценке признаков вероятной кальцификации коронарных артерий между подгруппами участников исследования каких бы то ни было отличий не зафиксировано.

Описанные результаты позволили ученым прийти к заключению, что сокращение длительности периодов ежедневного ночного сна, а также фрагментация сна независимо ассоциируются с возрастанием риска развития субклинического мультифокального атеросклеротического процесса. По мнению авторов исследования, полученные данные, убедительно подчеркивают значимость здоровых привычек и гигиены сна в базовых превентивных стратегиях, ориентированных на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Domínguez F., Fuster V., Fernández-Alvira J.M. et al. (2019) Association of sleep duration and quality with subclinical atherosclerosis. J. Am. Coll. Cardiol., Jan. 14 [Epub. ahead of print].

Н.А. Савельева-Кулик
Редакция «Украинского медицинского журнала»
Ссылка www.umj.com.ua

ЗАБЕРИТЕ У ДАВЛЕНИЯ СКАКАЛКУ



**действует
в течение
24 часов**

- для пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца
- фиксированная комбинация биспоролола и периндоприла



ОЗНАКОМЬТЕСЬ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



ПРЕСТИЛОЛ®

Бисопролол фумарат/периндоприл аргинин

1 таблетка
в день



Показания: – для замены при лечении артериальной гипертензии, и/или стабильной коронарной болезни сердца (у пациентов с инфарктом миокарда и/или реваскуляризацией в анамнезе), и/или стабильной хронической сердечной недостаточности со снижением систолической функции левого желудочка (для дозы 5 мг / 5 мг и 10 мг / 5 мг) и у взрослых пациентов, у которых надлежащий контроль заболевания достигнут с помощью одновременного применения бисопролола и периндоприла, вводимых в тех же дозах (для дозы 5 мг / 10 мг и 10 мг / 10 мг). **Способ применения и дозы:** Престилол® следует принимать в виде однократной дозы один раз в сутки, утром перед завтраком. Обычный режим дозирования – одна таблетка один раз в сутки. Переход на фиксированную комбинацию можно осуществлять после достижения стабильного состояния пациента на протяжении как минимум 4 недель на фоне применения бисопролола и периндоприла в тех же дозах. Фиксированная комбинация не подходит для начальной терапии. Пациентам, у которых достигнуто стабильное состояние на фоне применения бисопролола 2,5 мг и периндоприла 2,5 мг, следует принимать по полтаблетки 5 мг/5 мг, один раз в сутки. При возникновении необходимости в изменении дозы следует выполнить подбор дозы с использованием отдельных компонентов. **Нарушение функции почек:** Рекомендованная доза Престилола® 5 мг/5 мг для пациентов с нарушением функции почек должна подбираться в зависимости от клиренса креатинина: К_{кр} ≥ 60 – Одна таблетка Престилола® 5 мг/5 мг, 30 < К_{кр} < 60 – Пол таблетки Престилола® 5 мг/5 мг, К_{кр} < 30 – Не подходит. Рекомендуется индивидуальный подбор дозы с использованием отдельных компонентов в виде монопрепаратов. **Нарушение функции печени:** Пациентам с нарушением функции печени коррективы дозы не требуется. **Пожилые пациенты:** Дозу Престилола® следует выбирать в соответствии с функцией почек. Дети и подростки: Безопасность и эффективность Престилола® у детей и подростков не установлены. Данные о применении в этой группе пациентов отсутствуют. Поэтому назначение препарата детям и подросткам не рекомендуется. **Противопоказания:** гиперчувствительность к активным веществам или к одному из вспомогательных веществ, острая сердечная недостаточность или в период декомпенсации сердечной недостаточности, требующей внутривенной инотропной терапии, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени (без электрокардиостимулятора), синдром слабости синусового узла, синусовая блокада, брадикардия с клиническими проявлениями, артериальная гипотензия с клиническими проявлениями, тяжелая бронхиальная астма или тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический ацидоз, ангионевротический отек в анамнезе, второй и третий триместр беременности, комбинированный прием Престилола® с препаратами, содержащими алискирен, пациентами, страдающими сахарным диабетом или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²). **Предупреждения:** **Гипотензия.** Ингибиторы АПФ могут вызывать снижение артериального давления. Гипотензия с клиническими проявлениями отмечалась у пациентов с сердечной недостаточностью с клиническими проявлениями, с сопутствующей почечной недостаточностью или при ее отсутствии. При появлении клинических проявлений гипотензии может потребоваться уменьшить дозу или постепенно отменить лечение с использованием отдельных компонентов. **Печеночная недостаточность.** В редких случаях применение ингибиторов АПФ сопровождалось синдромом, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует в фульминантный некроз печени и (иногда) заканчивается летальным исходом. Механизм этого синдрома пока непонятен. **Гиперкалиемия.** У некоторых пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, в том числе периндоприлом, отмечались случаи повышенного содержания калия в сыворотке крови. К факторам риска развития гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные явления, в частности обезвоживание, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз и сопутствующий прием калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), калиевых добавок или калийсодержащих заменителей соли, а также прием других лекарственных препаратов, вызывающих повышение калия в сыворотке (например, гепарина). Сочетание с антагонистами кальция, антиаритмическими препаратами класса I и антигипертензивными препаратами центрального действия. В целом, комбинированный прием бисопролола с антагонистами кальция групп верапамила и дилтиазема, антиаритмическими препаратами класса I и антигипертензивными препаратами центрального действия не рекомендуется. **Брадикардия.** Если во время лечения частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое падает ниже 50–55 уд./мин и у пациента развиваются симптомы, связанные с брадикардией, дозу Престилола® следует скорректировать, уменьшив ее с использованием отдельных компонентов, подобрав надлежащую дозу бисопролола. **Атриовентрикулярная блокада первой степени.** Учитывая отрицательное дромотропное действие бета-блокаторов, у пациентов с атриовентрикулярной блокадой первой степени бета-блокаторы следует применять с осторожностью. **Стеноз аорты и митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия.** Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл должен с особой осторожностью назначаться пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выходного тракта левого желудочка, связанной, например, со аортальным стенозом или гипертрофической кардиомиопатией. **Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия.** У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, отмечались нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией печени и отсутствием других осложняющих факторов, нейтропения возникает редко. **Бронхоспазм (бронхиальная астма, обструктивные заболевания дыхательных путей).** При бронхиальной астме и других хронических обструктивных легочных заболеваниях, при которых может возникнуть симптоматический бронхоспазм, препарат следует назначать совместно с бронхорасширяющей терапией. **Анестезия.** У пациентов, которым выполняется общая анестезия, бета-блокаторы снижают частоту аритмий и ишемии миокарда во время индукции и интубации в послеоперационный период. Если перед операцией считается необходимым отменить бета-блокатор, это следует делать постепенно и отмена должна быть завершена за 48 часов до анестезии. **Беременность.** Как только факт беременности подтвердился, прием ингибитора АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, перейти на альтернативный вид лечения (см. разделы «Противопоказания» и «Фертильность, беременность и кормление грудью»). **Лекарственные взаимодействия:** Алискирен: Комбинированный прием Престилола® и алискирена противопоказан пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Антигипертензивные средства центрального действия, например клонидин и др. (метилдофа, моксонидин, рилменидин). Антиаритмические препараты класса I (например, хинидин, дисопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон). Антагонисты кальция группы верапамила и, в меньшей степени, группы дилтиазема, Эстрамустин. Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид и т. д.), калий (соли). Противодиабетические препараты (инсулин, пероральные гипогликемические препараты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая аспирин ≥ 3 г/день. Антигипертензивные и сосудорасширяющие препараты. Трициклические антидепрессанты/антипсихотические препараты/анестезирующие препараты. Симпатомиметики. Антагонисты кальция дигидропиридиновой группы, такие как фелодипин и амлодипин. Антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон). Парасимпатомиметические препараты. Бета-блокаторы местного действия (например, глазные капли для лечения глаукомы). Гликозиды наперстянки, Баклофен, Калийсберегающие диуретик, Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон, Рацекодрилл, Мефлохин, Ингибиторы моноаминоксидазы (кроме ингибиторов моноаминоксидазы-B, Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин), Золото. **Фертильность, Беременность и кормление грудью.** **Беременность.** Использование Престилола® не рекомендовано в первом триместре и противопоказано во втором и третьем триместрах беременности. **Кормление грудью.** Престилол не рекомендуется применять во время кормления грудью. **Фертильность.** Клинические данные о влиянии Престилола® на репродуктивную функцию отсутствуют. **Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами.** способность управлять автотранспортом или другими механизмами может быть нарушена. **Побочные действия:** Очень часто: брадикардия. Часто: головная боль, головокружение, диспепсия, парестезия, нарушение зрения, шум в ушах, ухудшение сердечной недостаточности, гипотония и эффекты, связанные с гипотонией, чувство холода или онемение в конечностях, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, сыпь, зуд, мышечные судороги, астения, усталость. Не часто: эозинофилия, гипогликемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, изменение настроения, расстройство сна, депрессия, сонливость, обморок, сердцебиение, тахикардия, нарушения АВ-проводимости, ортостатическая гипотензия, васкулит, бронхоспазм, сухость во рту, ангиодистрофия лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, язык, и/или гортани, крапивница, реакции светочувствительности, пемфигоид, гипергидроз, мышечная слабость, артралгия, миалгия, почечная недостаточность, зрительная дисфункция, боль в груди, недомогание, периферическое отеки, пирексия, увеличение мочевыделения, увеличение креатинина в крови, падение. **Передозировка, Свойства:** Бисопролол – это высокоселективный блокатор бета1-адренорецепторов, не обладающий стимулирующим и значимым мембраностабилизирующим действием. Он демонстрирует низкое сродство к бета2-рецепторам гладких мышц бронхов и сосудов, а также к бета2-рецепторам, связанным с регуляцией метаболизма. Периндоприл – это ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (АПФ). **Форма выпуска и упаковка.** По 30 таблеток Престилол® 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг. **Производитель.** Les Laboratoires Servier Industrie, Франция. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения
Les Laboratoires Servier, Франция



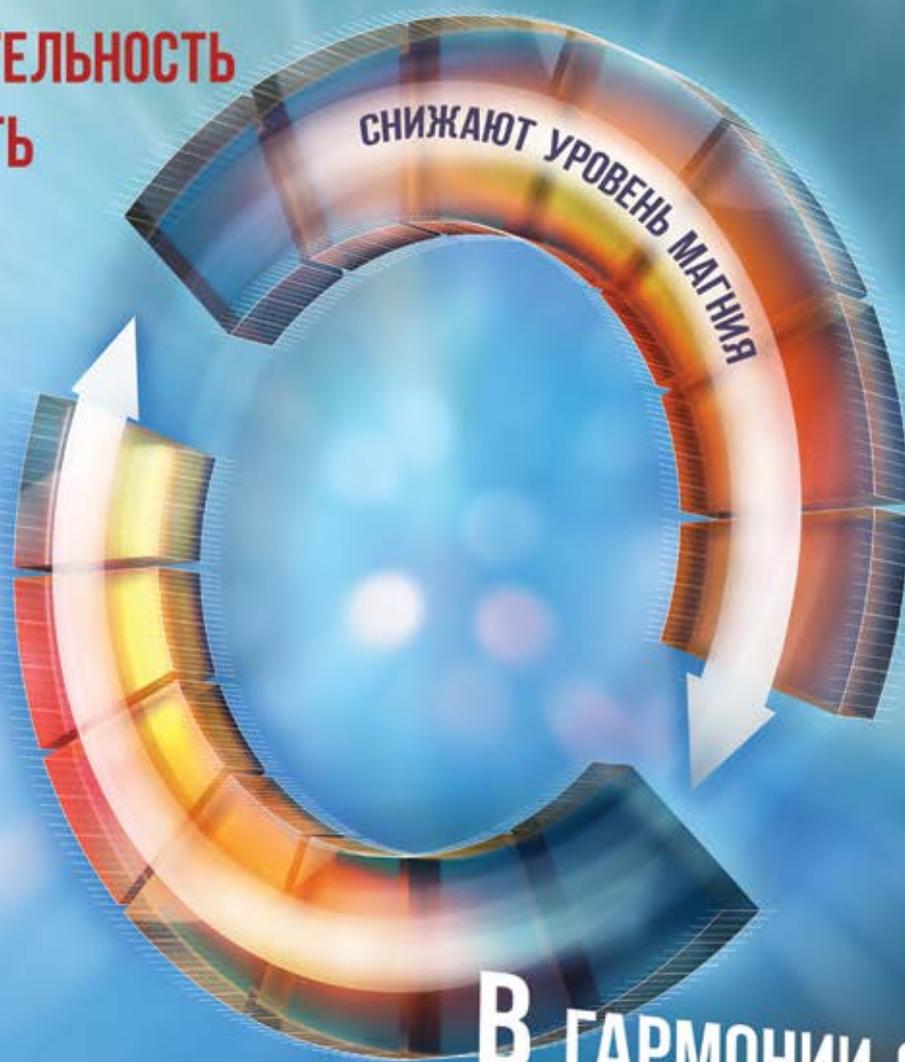
Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по продукции, а также за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Сервис Казахстан»
050020, г. Алматы, пр-т Достык 310г, Бизнес-центр, 3 этаж
Тел.: (727) 386 76 62/63/64/70/71
Факс: (727) 386 76 67
e-mail: kazinfo@servier.com

*Детальную информацию смотрите в полной инструкции по медицинскому применению Престилол® (УТВЕРЖДЕНА Приказом фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 07.09.2017 г.
№ N010292, N010290, N010289, N010288.)

Дата государственной регистрации: РК-ЛС-9№023220, РК-ЛС-9№023219,
РК-ЛС-9№023218, РК-ЛС-9№023217 от 07.09.2017 г.
Дата истечения срока регистрации: 07.09.2022

**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, заливая 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 В₆.
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.

