

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Артериальная гипертензия
у детей и подростков**

**Изучение взаимосвязи
плазменного катестатина
и параметров
вариабельности сердечного
ритма у мужчин среднего
возраста с гипертонической
болезнью**

**АНА: самые значимые
исследования 2019 года**

**Современные подходы
к терапии остеоартрита
с учетом обновленных
международных
рекомендаций**

**Безопасность статинов:
мифы и реальность**

**Современные особенности
клинической картины
инфекционного эндокардита**



№1 (128), 2020

**Кардиология
Ревматология**



РОО «Казахстанский Альянс Медицинских Организаций»
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
ОО «Ассоциация специалистов респираторной медицины»
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

XIII Международный Конгресс – 2020 «Человек и Лекарство – Казахстан»



Кызылорда



Атырау



Семей



Усть-Каменогорск



Павлодар



Караганда



Петропавловск



Костанай



Уральск



Актобе

Новые даты
проведения
Конгресса будут
объявлены
на сайте
www.chil.kz

**СЛЕДИТЕ ЗА НАШИМИ
ОБНОВЛЕНИЯМИ!**

Направления Конгресса:
кардиология, пульмонология,
эндокринология,
гастроэнтерология,
неврология, терапия,
педиатрия

Конгресс-оператор:



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

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебеннова Гульмира

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина
Технический редактор:
Канахина Оксана
Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна
Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

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

Журнал не для продаж.

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

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 1 (128), 2020

Кардиология. Ревматология



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 Клинический протокол диагностики и лечения: Артериальная гипертензия у детей и подростков, а также Сокращенный протокол ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий в оценке доклинического атеро-

склероза с целью уточнения сердечно-сосудистого риска. В Клубе ревматологов особое внимание уделено вопросам терапии спондилоартритов, в частности применению генно-инженерных биологических препаратов. Спондилоартриты – группа хронических воспалительных ревматических болезней, ассоциирующихся с поражением суставов, позвоночника, а также связок и сухожилий. Заболевания этой группы часто сопровождаются внесуставными проявлениями, поражением различных органов и систем организма. Современные инновационные методы медикаментозной терапии позволяют замедлить прогрессирование воспалительного процесса, предотвратить инвалидизацию и улучшить качество жизни больных спондилоартритами. Перспективным направлением в лечении данной патологии считается применение генно-инженерных биологических препаратов.

Артериальная гипертензия (АГ), будучи одним из основных независимых факторов риска развития инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС), а также сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности, относится к чрезвычайно важным проблемам здравоохранения большинства государств мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, неадекватный контроль артериального давления (АД) признан основной причиной смертности как в развитых, так и в развивающихся странах

В Клубе кардиологов рассматриваются особенности современного лечения артериальной гипертензии. Оцениваются возможности повышения эффективности антигипертензивной терапии за счет упрощения режима терапии, повышения уровня знаний и практических навыков у врачей по использованию современных тактических подходов к лечению, а также обучения пациентов методам измерения артериального давления (АД), принципам здорового образа жизни и объяснения необходимости следования назначениям врачей.

Для практических врачей будут интересны статьи, где представлен клинический случай пациента с гипертрофической кардиомиопатией, ассоциированной с миокардиальными «мостиками» коронарной артерии. Описаны особенности клинического течения заболевания, современные методы диагностики для постановки сложного диагноза, тактика лечения. Рассмотрены основные заблуждения, связанные с применением статинов в клинической практике. Современные особенности клинической картины инфекционного эндокардита.

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

Клинический протокол диагностики и лечения: Артериальная гипертензия у детей и подростков.....	6
Сокращенный протокол ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий в оценке доклинического атеросклероза с целью уточнения сердечно-сосудистого риска. <i>Т.В. Балахонова, О.А. Погорелова, М.И. Трипотень, А.И. Еришова, М.В. Кошурникова, А.Н. Рогоза</i>	20

АКТУАЛЬНОЕ ИНТЕРВЬЮ

Профессор Ф.Т. Агеев: «Кто бережет себя и заботится о собственном здоровье, тот меньше болеет и дольше живет. Эта формула актуальна во все времена и для всех народов»	26
--	----

ОБЗОРЫ

Диастолическая функция сердца при дисплазии соединительной ткани. <i>Ю.В. Терещенко, Г.И. Нечаева, В.В. Потапов, М.И. Шупина, Е.Н. Логинова, Е.В. Надей, Т.П. Кабаненко</i>	30
Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория. <i>И.В. Счастливец, К.В. Лобастов, С.Н. Цаплин, Д.С. Мкртычев</i>	33

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Возможности применения эплеренона при сердечной недостаточности с позиций доказательной медицины. <i>В.Н. Ларина</i>	38
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инфаркт миокарда у женщины репродуктивного возраста. <i>Е.В. Хоролей, С.В. Шлык, М.К. Ахвердиева, С.С. Щербакова</i>	46
АНА: самые значимые исследования 2019 года. <i>А. Теслина</i>	50

КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ

Флурбипрофен при лечении остеоартроза. <i>Т.С. Силантьева, Г.П. Иванова, Т.М. Костюченко, М.Ф. Полудненко, Е.П. Цуцарина</i>	52
Наша эра в лечении спондилоартрита. IV Евразийский конгресс ревматологов. Сателлитный симпозиум компании AbbVie.	61
Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. <i>А.М. Лиля, Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина</i>	69

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Гипертрофическая кардиомиопатия, ассоциированная с миокардиальными «мостиками» коронарной артерии (клинический случай). <i>Л.Д. Макоева, К.А. Фомина, Г.В. Аркадьева, З.В. Серебрякова, Г.С. Тайбер, Е.В. Эйдман, Е.Ю. Лузганова</i>	76
Безопасность статинов: мифы и реальность. <i>А.В. Родионов</i>	82
Современные особенности клинической картины инфекционного эндокардита. <i>А.И. Данилов, Т.А. Осипенкова, И.Н. Нанкевич</i>	86
Новые возможности медикаментозной профилактики сахарного диабета. <i>И.В. Мисникова</i>	90

КЛУБ КАРДИОЛОГОВ: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Моксонидин в современном лечении артериальной гипертензии. <i>Ю.С. Рудык</i>	96
Изучение взаимосвязи плазменного катестатина и параметров variability сердечного ритма у мужчин среднего возраста с гипертонической болезнью. <i>Е.Ю. Губарева, Н.Н. Крюков, И.В. Губарева</i>	106
Как увеличить эффективность антигипертензивной терапии в реальной клинической практике: результаты российской наблюдательной программы ФОРСАЖ. <i>М.Г. Глезер, А.Д. Деев</i>	113

НОВОСТИ	120
----------------------	-----

ИНДАП®

ИНДАПАМИД В БЕЛО-ГОЛУБОЙ КАПСУЛЕ



Торговое название Индап®

Международное название Индапамид

Лекарственная форма Капсулы 2,5 мг

Показания к применению

- эссенциальная артериальная гипертензия у взрослых

Способ применения и дозы

Индап® принимают внутрь независимо от приема пищи, предпочтительно в утренние часы до завтрака, не разжевывая и заливая достаточным количеством воды. Индап® применяется как в моно- и в комбинированной терапии.

Максимальная суточная доза - 2,5 мг. Более высокие дозы не увеличивают антигипертензивный эффект индапамида, однако увеличивают его мочегонный эффект.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек:

Если у пациента имеется тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), то лечение противопоказано.

Терапевтическое воздействие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков наиболее эффективно, только если почечная функция находится в норме или лишь незначительно нарушена.

Нарушение функции печени:

При тяжелой печеночной недостаточности лечение противопоказано.

Пациенты пожилого возраста:

У пожилых пациентов показатели содержания креатинина в плазме должны быть скорректированы с учетом возраста, веса и пола. Лечение пожилых пациентов препаратом Индап® возможно только в том случае, если почечная функция находится в норме или лишь незначительно нарушена.

Побочные действия

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются реакции повышенной чувствительности, в основном дерматологического характера, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям и макулопапулезная сыпь.

Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

Большинство нежелательных реакций, затрагивающих клинические или лабораторные параметры, зависит от дозы лекарственного препарата.

Часто: макулопапулезная сыпь, аллергические реакции

Противопоказания

- гиперчувствительность к сульфониамидам или к какому-либо вспомогательному веществу препарата
- печеночная энцефалопатия и тяжелые нарушения функции печени
- тяжелая форма недостаточности функции почек
- гипокалиемия
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет
- наследственная непереносимость фруктозы, дефицит Ларр-лактозы, мальабсорбция глюкозы-галактозы.

Лекарственные взаимодействия

Нерекомендуемые комбинации

Препараты лития.

Комбинации, требующие осторожности при использовании
Лекарственные препараты, способные вызвать желудочковую тахикардию типа «пируэт»:

- Антиаритмические препараты класса Ia
- Антипсихотические препараты
- Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (системное применение), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и салициловую кислоту в высоких дозах (> 3 г/день)
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Другие препараты, вызывающие гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикоиды (системное применение), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника.

Комбинации, которые следует принимать во внимание
Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен), метформин, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, имипраминоподобные антидепрессанты, нейролептики, кальций (соли), кортикостероиды, тетракозактид (системное применение).

Беременность и период лактации

В период беременности обычно диуретические средства не

назначаются. Препарат ни в коем случае нельзя применять для лечения физиологических отеков при беременности. Диуретические средства могут стать причиной фетоплацентарной ишемии, которая создает угрозу для роста плода. Индапамид проникает в материнское молоко, поэтому в период приема препарата следует прекратить кормление грудью.

Особенности влияния препарата на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Препарат Индап® не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако в отдельных случаях, особенно в начале лечения или при комбинировании с иными антигипертензивными средствами, из-за снижения давления крови может снизиться уровень внимания, что может негативно отразиться на способности к вождению транспортных средств и управлению механизмами.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.

Телчска377/1, Михле

140 00 Прага 4

Чешская Республика

Владелец регистрационного удостоверения:

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.

Телчска377/1, Михле

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 «PROM.MEDIC.KAZ.»
г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9,
тел.: 8 (727) 260-89-36,
e-mail: sekretar@prommedic.kz

Регистрационное удостоверение

РК-ЛС-5N010136 от 25.01.2017 г.

Без ограничения срока действия.



Клинический протокол диагностики и лечения: Артериальная гипертензия у детей и подростков

Одобен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «10» ноября 2017 года Протокол №32

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10

Код	Название
I10	Эссенциальная (первичная) гипертензия
I12	Гипертензивная (гипертоническая болезнь) с преимущественным поражением почек с почечной недостаточностью
I13	Гипертензивная (гипертоническая болезнь) с преимущественным поражением сердца и почек
I15	Вторичная артериальная гипертензия
I15.0	Реноваскулярная гипертензия
I15.1	Гипертензия вторичная по отношению к другим поражениям почек
I15.2	Гипертензия вторичная по отношению к эндокринным нарушениям
I15.8	Другая вторичная гипертензия
I15.9	Вторичная гипертензия неуточненная

1.2 Дата разработки/ пересмотра протокола: 2013 год (пересмотрен в 2017 г.).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АКТГ – адренокортикотропный гормон
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИМВП – инфекция мочевыводительных путей
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- КТ – компьютерная томография
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- МНН – международное непатентованное название
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- САД – систолическое артериальное давление
- СМАД – суточное мониторирование артериального давления
- ТТГ – тиреотропный гормон
- Т3 – трийодтиронин
- Т4 – тетраiodтиронин
- УД – уровень доказательности
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ЭКГ – электрокардиография
- ЭЭГ – электроэнцефалография

1.4 Пользователи протокола: детские кардиологи, педиатры, детские анестезиологи-реаниматологи, врачи скорой помощи, врачи общей практики, средний медицинский персонал.

1.5 Категория пациентов: дети.

1.6 Шкала уровня доказательности

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

Классы рекомендаций:

Класс I	польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказаны и/или общепризнаны
Класс II	противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы и эффективности лечения
Класс IIa	имеющиеся данные свидетельствуют о пользе и эффективности лечебного воздействия
Класс IIb	польза и эффективность менее убедительны
Класс III	имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно и неэффективно, и в некоторых случаях может быть вредным

Таблица 1. Классификация артериальной гипертензии у детей и подростков в зависимости от степени повышения [1]

Категории	0–15 лет САД и/или ДАД (процентиль)	16 лет и старше знач САД и/или ДАД (мм рт.ст.)
Нормальное АД	<90	130/85
Высокое нормальное АД	>90 до 95	130–139/85–89
Гипертензия	>95	≥140/90
Гипертензия I стадия	95 до 99 процентилей + 5 мм рт.ст.	140–150/90–99
Гипертензия II стадия	99 процентиль + 5 мм рт.ст.	160–179/100–109
Изолированная систолическая гипертензия (ISH)	САД≥5 и ДАД<90 процентилей	≥140/90

1.8 Определение

Артериальная гипертензия определяется как состояние, при котором средний уровень САД и/или ДАД, рассчитанный на основании трех отдельных измерений ≥ значения 95-го перцентиля кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста у детей до 16 лет.

NB! В 16 лет и старше артериальная гипертензия определяется при повышении систолического АД ≥140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления ≥90 мм рт.ст. [1].

Артериальное давление должно ежегодно измеряться у детей и подростков ≥3 лет (С).

1.9 Классификация АГ

Классификация АГ у детей и подростков в зависимости от степени повышения артериального давления представлена в таблице 1.

В зависимости от этиологии АГ может быть **первичной (эссенциальной)** или **вторичной (симптоматической)**.

- **Первичная или эссенциальная АГ** – самостоятельное заболевание, при котором основным клиническим симптомом является повышенное САД и/или ДАД с неустановленными причинами.
- **Вторичная или симптоматическая АГ** – повышение АД, обусловленное известными причинами – наличием патологических процессов в различных органах и системах. Среди детей наиболее часто встречается вторичная или симптоматическая АГ.

Вторичная артериальная гипертензия:

1) Ассоциированная с поражением почек:

- Ренопаренхиматозная (острый и хронический гломерулонефрит, рефлюкс-нефропатия, хронический пиелонефрит, обструктивные уропатии, дисплазия почек, поликистоз почек, опухоли почек (опухоль Вильмса), системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит), гемолитико-уремический синдром, состояние после трансплантации почки, повреждение почек нефротоксическими препаратами, радиацией, травма почек);

- Реноваскулярная (Фибромышечная дисплазия, гипоплазия и стеноз почечных артерий, тромбоз почечных артерий и/или вен, аневризма почечных артерий, артериовенозные свищи, экстравазальное сдавление почечных сосудов);

2) Ассоциированная с поражением сердечно-сосудистой системы: коарктация аорты;

3) Ассоциированная с поражением эндокринной системы (синдром Иценко-Кушинга, феохромоцитомы, альдостеронизм первичный (болезнь Конна), гипертиреозидизм, гиперпаратиреозидизм, врожденная гиперплазия надпочечников, акромегалия);

4) медикаментозная АГ:

- симпатомиметики;
- амфетамины;
- стероиды;
- отравления тяжелыми металлами;
- гипервитаминоз D;
- кетамин;
- иатрогенная гиперволемиа;
- оральные контрацептивы.

Частота различных форм артериальной гипертензии в зависимости от возраста представлена в Таблице 2.

Таблица 2. Причины артериальной гипертензии у детей в зависимости от возраста

Возраст	Этиология АГ
1–6 лет	Почечные паренхиматозные заболевания, реноваскулярная патология, эндокринная патология, эссенциальная гипертензия.
6–12 лет	Почечные паренхиматозные заболевания, эссенциальная гипертензия, реноваскулярная патология, эндокринные причины, коарктация аорты, ятрогенная патология.
12–18 лет	Эссенциальная гипертензия, реноваскулярная патология, почечные паренхиматозные заболевания, эндокринная патология, коарктация аорты.

Дополнительно, согласно последним рекомендациям европейского общества кардиологов, выделяется 2 формы артериальной гипертензии:

- **Феномен «гипертонии на белый халат»** – повышение АД на приеме у врача при нормальных значениях по данным амбулаторного (СМАД) и

домашнего мониторинга АД. Распространенность в популяции детей и подростков составляет по разным источникам от 1 до 44%.

- **Скрытая артериальная гипертензия** – характеризуется нормальным уровнем АД на приеме у врача, тогда как при домашнем мониторинге и по данным СМАД фиксируется повышение артериального давления. Распространенность составляет 10%, скрытая АГ ассоциирована с дальнейшим прогрессирующим в молодости.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Важность диагностики артериальной гипертензии у детей и подростков.

Повышенное АД в детском возрасте увеличивает риск развития у взрослых гипертензии и метаболического синдрома. Подростки с повышенным АД прогрессируют до стойкой артериальной гипертензии со скоростью 7% в год, а повышенный ИМТ прогнозирует устойчивые повышения АД. Кроме того, молодые пациенты с гипертензией испытывают ускоренное старение сосудов. Как аутопсия, так и прижизненные исследования продемонстрировали повреждения левого желудочка, связанные с высоким артериальным давлением в молодости. Эти промежуточные маркеры сердечно-сосудистых заболеваний, повышенная масса левого желудочка, высокий индекс массы тела, повышенная скорость пульсовой волны прогнозируют изменения со стороны левого желудочка у взрослых, что делает необходимым раннее диагностирование и лечение гипертензии [2, 3, 4].

В связи с распространенностью вредных привычек среди молодежи, воздействием табака, ожирением, гиподинамией и нарушением диеты, можно утверждать,

что сердечно-сосудистые заболевания у взрослых берут свое начало в детстве [5].

Измерение АД при обычных посещениях врача у детей позволяет рано выявить первичную артериальную гипертензию, а также способствует раннему обнаружению асимптоматической гипертензии. Раннее выявление гипертензии важно, учитывая большую относительную распространенность вторичных причин гипертензий у детей, по сравнению со взрослыми.

Алгоритм диагностики АГ у детей представлен на рисунке 1.

Жалобы и анамнез:

- Семейный анамнез:
 - гипертензия у близких родственников;
 - сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания;
 - сахарный диабет;
 - дислипидемии;
 - ожирение;
 - наследственные заболевания почек (поликистоз почек);
 - наследственные эндокринные заболевания (феохромочитома, альдостеронизм, множественные эндокринные неоплазии типа II, болезнь фон Гиппеля-Линдау (цереброретинальный ангиоматоз));
 - синдромы, связанные с гипертензией (неофиброматоз).
- Клинический анамнез:
- Перинатальный анамнез
 - вес при рождении, срок гестации, маловодие, гипоксия, катетеризация пупочной артерии.
- Предшествующий анамнез:
 - гипертензия;
 - инфекции мочевыделительной системы, забо-

Диагностические критерии:



Рисунок 1. Блок-схема для диагностики гипертензии, основанной на процентильном распределении по возрасту, полу и росту

- левания почек и мочевыводящих путей;
- сердечные, эндокринные (включая диабет) или неврологические заболевания;
- задержка роста.
- Симптомы, свидетельствующие о вторичной (симптоматической) гипертензии:
 - дизурия, жажда/полиурия, никтурия, гематурия;
 - отеки, потеря веса, задержка полового созревания;
 - сердцебиение, потливость, лихорадка, бледность, покраснение;
 - холодные конечности, перемежающаяся хромота;
 - маскулинизация, первичная аменорея и мужской псевдогермафродитизм.
- Симптомы, говорящие о повреждении органов-мишеней:
 - головная боль, носовое кровотечение, головокружение, нарушение зрения;
 - лицевой паралич, судороги, инсульты;
 - диспноэ.
- Анамнез сна
 - храп, апноэ, сонливость в дневное время.
- Факторы риска:
 - физические упражнения;

- диетические предпочтения;
- курение, алкоголь;
- ожирение и динамика роста;
- вес при рождении, срок гестации.
- Прием медикаментов:
 - антигипертензивные препараты;
 - стероиды, циклоспорины, такролимус или другие;
 - трициклические антидепрессанты, атипичные антипсихотики;
 - противоотечные препараты (диуретики);
 - оральные контрацептивы, нелегальные препараты;
 - беременность.

Физикальное обследование:

Детям с установленной АГ необходимо рутинное определение веса, роста, классификация их по процентилям с дальнейшим определением процентильного коридора АД. У детей с артериальной гипертензией физикальные данные остаются нормальными, за исключением уровня АД и признаков ожирения. Однако при проведении физикального обследования необходимо обращать внимание на клинические симптомы, характерные для состояний, способных быть причиной АГ. Перечень характерных признаков представлен в таблице 3.

Таблица 3. Физикальный осмотр (признаки состояний, характеризующихся вторичной АГ)

Органные и системные поражения	Причинный фактор гипертензии	Осложнения АГ
Общие	Замедление роста, бледность – хроническая болезнь почек; отеки, ожирение, признаки кушенгоида; признаки синдромов Тернера, Вильямса, Марфана, Клиппель-Треноне-Вебера-Ферштайна-Мимса, фон Хиппель-Ландау, синдрома множественной эндокринной неоплазии.	–
Кожа	Сыпь, васкулиты, СКВ, нейрофибромы, подмышечная гиперпигментация, черный акантоз (acanthosis nigricans), эластичный псевдоксантоз, врожденная гиперплазия надпочечников.	–
Глаза	Катаракта, кортикостероидная гемангиобластома, экзофтальм фон Хиппель-Ландау, гипертиреозидизм.	Гипертензивная ретинопатия
Абдоминальные поражения	Хроническая окклюзия мезентериальных сосудов (Mass), опухоль Вильмса, нейробластома, феохромоцитомы, рецессивная и доминантная поликистозная болезнь почек, обструктивная уропатия и острый почечный тромбоз, гепатоспленомегалия, рецессивная поликистозная дисплазия почек, мультикистозная дисплазия почек, артериовенозная фистула почки, псевдоаневризмы, мышечные спазмы в области головы, шеи, живота, спины.	–
Поражение нервной системы		Паралич черепно-мозговых нервов (особенно III-й и VI пары), гемипарез или другие признаки инсульта
Кардиоваскулярные поражения	Шумы сердца (коарктация, стеноз аорты), шум с иррадиацией в брюшную область, шеи и спины (почечной артерии). Слабый бедренный пульс, шум в межлопаточной области (коарктация, средний аортальный синдром). Тахикардия (феохромоцитомы).	Увеличение левого желудочка. Левожелудочковая недостаточность
Половая система	Вирилизация (врожденная гиперплазия надпочечников)	–

Таблица 4. Лабораторные исследования при повышенном артериальном давлении у детей

№	Исследование	Диагностический критерий	Комментарии
Рутинные лабораторные тесты, обязательные к проведению у всех детей с АГ			
1.	Уровень креатинина плазмы, мочевины, электролитов, мочевой кислоты	Возможно повышение	При почечном генезе АГ, а также при поражении органов-мишеней
2.	Уровень глюкозы плазмы	Повышение	При СД, а также при поражении органов-мишеней
3.	Липидный спектр – уровень общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов	Возможно повышение, дисбаланс между ЛПВП/ЛПНП	
4.	ОАМ	Протеинурия, лейкоцитурия Микро/макрогематурия	Патология почек первично или в качестве органа-мишени. Интерстициальный нефрит. Гломерулонефрит
5.	Бактериологическое исследование мочи	Положительный высев	Воспалительные заболевания мочевыделительной системы
6.	Количественное определение альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин), протеинурии (протеин/креатинин)	Изменение соотношения	АГ, ассоциированная с патологией почек. Вторичное поражение почек в качестве органа-мишени
7.	Определение суточной экскреции ванилин-миндальной кислоты	Повышение уровня	Феохромоцитома, внемозгочечниковая катехоламин-продуцирующая опухоль.
8.	Гормоны щитовидной железы: ТТГ, Т3, Т4, АТ к ТПО, АТ к ТТГ	–	Тиреотоксикоз
Дополнительные лабораторные исследования:			
1.	Активность ренина плазмы	Повышение Понижение, часто в сочетании с гипокалиемией	Реноваскулярная АГ, первичный гиперальдостеронизм
2.	Уровень катехоламинов и метанефринов в плазме и в моче <i>(при возможности проведения)</i>	Повышение	Феохромоцитома, внемозгочечниковая катехоламин-продуцирующая опухоль
3.	Уровень кортизола в моче свободного	Повышение	Синдром Кушинга
4.	Кортикостероидный профиль мочи	Повышение кортикостероидов	АГ, ассоциированная с эндокринной патологией
5.	Кортизол плазмы, уровень АКТГ	Повышение уровня	АГ, ассоциированная с эндокринной патологией
6.	Суточная экскреция кортизола с мочой	Повышение уровня	АГ, ассоциированная с эндокринной патологией
7.	Уровень в плазме дезоксикортикостерона, кортикостерона, 18-гидроксикортикостерона, 18-деоксикортикостерона, 11-деоксикортикостерона	Повышение уровня	АГ, ассоциированная с эндокринной патологией
8.	Определение уровня медикаментозных препаратов, которые потенциально способны вызвать артериальную гипертензию <i>(при возможности проведения)</i>	Повышение максимально допустимой концентрации	Медикаментозная АГ

Инструментальные исследования:

- офисное измерение АД (критерии диагностики артериальной гипертензии изложены в классификации);
- амбулаторное суточное измерение артериального давления (СМАД).

Рекомендации по проведению СМАД суммированы в таблице 5.

Таблица 5 Показания к проведению суточного мониторинга у детей и подростков, критерии диагностики АГ

В процессе диагностики АГ	
1.	Подтверждение гипертензии до начала анти-гипертензивной терапии, во избежание терапии «гипертензии на белый халат»
2.	Наличие поражения органов-мишеней (гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурия) при нормальных значениях офисного АД («скрытая» артериальная гипертензия)
3.	Диабет 1-го и 2-го типов
4.	Хроническая болезнь почек
5.	Пациенты после трансплантации сердца, почек и печени
6.	Тяжелое ожирение в сочетании с нарушениями дыхания во время сна или без них
7.	Гипертензивный ответ во время тредмил теста
8.	Несоответствие между уровнем офисного АД и домашних измерений
Другие клинические состояния	
1.	Автономная дисфункция
2.	Подозрение на катехоламин-секретирующую опухоль
Критерии диагностики АГ	
1.	Для детей ≤ 16 лет – значения средних САД и/или ДАД ≥ 95 процентилю суточного АД в течение дневного, ночного, суточного периода для соответствующего пола, возраста и роста
	Для подростков ≥ 16 лет: САД и/или ДАД
2.	24 часа ≥ 130 мм рт.ст./80 мм рт.ст. день ≥ 135 мм рт.ст./85 мм рт.ст. ночь ≥ 125 мм рт.ст./75 мм рт.ст.
Особенности суточного ритма артериального давления	
1.	Степень ночного снижения АД – 10–20% – диппер – нормальный суточный ритм
2.	Степень ночного снижения АД $\leq 10\%$ – нон-диппер (нарушения сна, обструктивное апноэ сна, ожирение, повышенное употребление соли у соль-чувствительных пациентов, ортостатическая гипертензия, автономная дисфункция, хроническая болезнь почек, диабет)
3.	Степень ночного снижения АД $\geq 20\%$ – гипердиппер – избыточное снижение
Оценка нагрузки временем/давлением:	
1.	Индекс времени АГ 0–25% – нормальные значения Индекс времени АГ 25–50% – лабильная АГ Индекс времени АГ $\geq 50\%$ – стабильная АГ
	■ Мониторинг АД в домашних условиях, методология и показания представлены в таблице 6.

Таблица 6. Мониторинг АД в домашних условиях

Показания	
1.	Подозрение на наличие гипертонии на «белый халат»
Методологические аспекты	
1.	Измерение АД 2 раза в день в течение минимум 3–4-х дней, оптимально 7 дней (утром и вечером)
2.	Измерение в тихой комнате после 5-минутного отдыха
3.	2 измерения с интервалом 1–2 минуты
4.	Из интерпретации исключается первый день мониторинга

Данные о дополнительных методах исследования суммированы в таблице 7.

Показания для консультации специалистов:

- консультация аритмолога – при наличии нарушений ритма сердца (пароксизмальная предсердная тахикардия, фибрилляция и трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла), диагностированные клинически, по данным ЭКГ и ХМЭКГ;
- консультация невропатолога – при наличии эпизодов судорог, наличие парезов, гемипарезов и других неврологических нарушений, закрытые черепно-мозговые травмы в анамнезе, наличие в анамнезе неврологических манипуляций;
- консультация оториноларинголога – при носовых кровотечениях, признаки инфекции верхних дыхательных путей, тонзиллиты, синуситы;
- консультация гематолога – при наличии анемии, тромбоцитоза, тромбоцитопении, нарушение свертываемости, другие отклонения гемостаза;
- консультация нефролога – при наличии данных за ИМВП, признаки почечной недостаточности, снижение диуреза, протеинурия, клинические признаки артериальной гипертензии, обусловленной поражением почек (реноваскулярная, паренхиматозная);
- консультация эндокринолога – при наличии изменений в эндокринном статусе, предполагаемый эндокринный генез повышения артериального давления;
- консультация других узких специалистов – по показаниям.

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

У пациентов с артериальной гипертензией дифференциальная диагностика проводится между первичной и вторичной АГ, а также между различными формами симптоматической (вторичной) артериальной гипертензии.

Таблица 7. **Дополнительные методы исследования (комментарии)**

№	Исследование	Диагностический критерий	Комментарии
1.	ЭХОКГ	Признаки гипертрофии ЛЖ Диастолическая дисфункция ЛЖ Признаки коарктации аорты	При рутинном исследовании АГ При АГ, ассоциированной с коарктацией аорты
2.	ЭКГ	Признаки гипертрофии ЛЖ	Рутинно
3.	Осмотр глазного дна	Спазм сосудов артериовенозного русла	Рутинно
4.	УЗИ органов брюшной полости и почек	Признаки структурных аномалий мочеполовой системы, поражение чашечно-лоханочной системы, поражение паренхимы почек	АГ, ассоциированная с патологией почек, при поражении органов-мишеней
5.	УЗИ надпочечников	Образование надпочечников	Феохромоцитома, опухоли надпочечников
Дополнительные исследования для более детальной диагностики вторичного генеза АГ			
1.	УЗИ щитовидной железы	Признаки аутоиммунного тиреоидита, увеличение объема, уменьшение объема, наличие образований	При изменении гормонального профиля
2.	КТ-ангиография сердца и магистральных сосудов с контрастированием	Наличие суженного участка аорты Наличие добавочных почечных артерий Наличие стенозов почечных артерий	Коарктация аорты Реноваскулярная АГ
3.	УЗДГ сосудов надпочечников	Увеличение скорости кровотока	Стеноз почечных артерий
4.	УЗДГ сосудов верхних и нижних конечностей, брахиоцефальных сосудов	Увеличение скорости кровотока, признаки стенозов	Аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани
5.	МРТ головного мозга	Наличие образований. Признаки геморрагического/ишемического инсульта	Опухоль головного мозга, аденома гипофиза при кризовом течении АГ

Таблица 8. **Дифференциальный диагноз ПАГ и вторичной АГ, обоснование дополнительных исследований**

Диагноз	Обоснование для дифф. диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Реноваскулярная гипертензия	Повышение уровня АД	Активность ренина плазмы	В норме
		УЗИ органов брюшной полости и почек	Отсутствие структурных аномалий, нормальная структура паренхимы
		УЗДГ сосудов почек	Нормальная скорость кровотока
		КТ-ангиография почечных артерий	Нормальные размеры почечных артерий, отсутствие признаков стеноза
Феохромоцитома и паранганглиома	Повышение уровня АД	Суточный профиль катехоламинов и метанефрина в моче и плазме	Нормальные значения
		МРТ органов брюшной полости и малого таза	Отсутствие образований надпочечниковой и венадпочечниковой недостаточности
		Суточная экскреция ванилин-миндальной кислоты в моче	Нормальный уровень
Первичный альдостеронизм	Повышение уровня АД	Активность ренина плазмы	Нормальный уровень
		Уровень альдостерона плазмы	Нормальный

Синдром Кушинга	Повышение уровня АД	Уровень кортизола плазмы, АКТГ	Нормальный
		Уровень свободного кортизола в суточной моче	Нормальный
Коарктация аорты	Повышение уровня АД	Рентгенография органов грудной клетки	Нормальная тень сердца
		ЭХОКГ	Нормальная анатомия аорты; Магистральный поток в брюшном отделе аорты; Скорость кровотока в аорте менее 2 м/сек.
		МРТ сердца и магистральных сосудов с контрастированием	Отсутствие МР-признаков коарктации аорты
		КТ-ангиография с контрастированием	Нормальная анатомия аорты
		Аортография	Нормальная анатомия аорты, отсутствие инвазивного градиента между различными участками аорты
Медикаментозная АГ	Повышение уровня АД	Прием оральных контрацептивов, глюкокортикоидов, НПВС, симпатомиметиков, эритропоэтина, циклоспорина, такролимуса	Отсутствие приема данных препаратов
Гипертиреозидизм		ТТГ, свободный Т3, свободный Т4	Нормальный уровень гормонов
Врожденная гиперплазия надпочечников	Повышение уровня АД	Деоксикортикостерон и кортикостерон плазмы, 18-гидрокортикостерон, 18-деоксикортикостерон, 11-деоксикортикостерон	Нормальный уровень гормонов

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ



Рисунок 2. Алгоритм лечения АГ у детей на амбулаторном уровне

3.1 Немедикаментозное лечение:

Режим: Изменение образа жизни у детей и подростков с повышенным давлением является первым шагом в терапии артериальной гипертензии. По дан-

ных исследований, проведенных в последние десятилетия, изменение образа жизни сопряжено со значительным снижением АД у детей и подростков [2, 3, 4, 5]. Рекомендации по изменению образа жизни представлены в таблице 9.

Таблица 9. Рекомендации по изменению стиля жизни, направленные на снижение АД

Общие рекомендации	
1.	Осуществлять изменение модели поведения (физическая активность и диета) с учетом индивидуальных и семейных особенностей;
2.	Вовлекать родителей/членов семьи в качестве партнеров в процесс изменения модели поведения;
3.	Обеспечивать окружающую среду, свободную от табакокурения, на протяжении всей жизни, исключить материнское курение;
4.	Обеспечивать обучение пациента и семьи, предоставлять необходимые материалы;
5.	Ставить реалистичные цели.
Цели	
ИМТ	
1.	ИМТ ≤ 85 перцентиль – поддерживать данные значения ИМТ для предотвращения избыточного веса;
2.	ИМТ 85–95 перцентиль – поддерживать данные значения ИМТ (дети младшего возраста) или постепенное снижение веса у подростков до целевого ИМТ ≤ 85 перцентиль;
3.	ИМТ ≥ 95 перцентиль – постепенное снижение веса (1–2 кг/месяц) до целевого ИМТ ≤ 85 перцентиль.
Физическая активность	
1.	У детей 5–17 лет в течение суток должно быть не менее 60 мин физической нагрузки от умеренной до сильной интенсивности;
2.	Физическая активность в течение более чем 60 мин в день сопряжена с дополнительным положительным воздействием на состояние здоровья;
3.	Большая часть физической нагрузки в течение дня должна быть аэробной. Комплексная нагрузка высокой интенсивности, включающая укрепление мышечного и костного каркаса, не менее 3-х раз в неделю;
4.	Малоподвижный образ жизни не более 2-х часов в день;
5.	Участие в спортивных соревнованиях противопоказано только при наличии неконтролируемой гипертензии II стадии.
Диета	
1.	Избегать избыточного употребления сахара, газированных напитков, насыщенных жиров;
2.	Предпочтение овощам, фруктам, зерновым продуктам;
3.	Ограничить употребление соли – не более 3 г/день.

3.2 Медикаментозное лечение

- Перечень основных лекарственных средств:

В лечении артериальной гипертензии у детей и подростков применяется как моно-, так и комбинированная терапия.

Таблица 10. Перечень антигипертензивных препаратов, применяющихся у детей и подростков, в зависимости от степени, формы АГ

№ п/п	МНН препарата	Доза, кратность, длительность и способ применения, стартовая доза	Максимальная доза	УД
Диуретики				
	амилорид	0,4–0,6 мг/кг в день 1 раз в день	20 мг	А
	хлорталидон	0,3 мг/кг в день, 1 раз в день	2 мг/кг до 50 мг	А
	фуросемид	0,5–2,0 мг/кг на дозу, 1–2 раза в день	6 мг/кг	В
	гидрохлортиазид	0,5–1 мг/кг в день, 1 раз в день	3 мг/кг/сутки	В
	спиронолактон	1 мг/кг	3,3 мг/кг/сутки до 100 мг	В
	эплеренон	25 мг, 1–2 раза в день	100 мг	А
	гидрохлортиазид+триамтерен	1–2 мг/кг, 2 раза в день	3–4 мг/кг до 300 мг	А
Бета-блокаторы				
	атенолол	0,5–1 мг/кг в день, 1–2 раза в день	2 мг/кг до 100 мг	А
	метопролола тартрат	0,5–1,0 мг/кг в день, 1–2 раза в день	2 мг/кг	А
	пропранолол	1 мг/кг в день, 2–3 раза в день	4 мг/кг до 640 мг	А

Блокаторы кальциевых каналов			
амлодипин	0,06–0,3 мг/кг, 1 раз в день	5–10 мг	A
нифедипин	0,25–0,5 мг/день, 1–2 раза в день	3 мг/кг/день	A
Ингибиторы АПФ			
каптоприл	0,3–0,5 мг/кг/день, 2–3 раза в день	6 мг/кг	B
эналаприл	0,08–0,6 мг/кг, 2 раза в день		B
фозиноприл	0,1–0,6 мг/кг, 1 раз в день	40 мг	B
лизиноприл	0,08–0,6 мг/кг, 1 раз в день	0,6 мг/кг до 40 мг	B
рампиприл	1,5–6 мг		B
Блокаторы рецепторов ангиотензина			
кандесартан	0,16–0,5 мг/кг, 1 раз в день		B
ирбесартан	75–100 мг, 1 раз в день	300 мг	B
лозартан	0,7 мг/кг до 50 мг, 1–2 раза в день	1,4 мг/кг до 100 мг	B
валсартан	0,4 мг/кг	40–80 мг 1 раз в день	B

Выбор антигипертензивного препарата необходимо осуществлять с учетом этиологии АГ, а также сопутствующих клинических состояний. В таблице 12 представлены показания и противопоказания для различных групп препаратов в зависимости от клинического состояния пациента.

Таблица 11. Клинические состояния, при которых классы специфических антигипертензивных препаратов рекомендованы либо противопоказаны

Класс антигипертензивных препаратов	Рекомендовано к применению	Противопоказано
Калийсберегающие диуретики	Гиперальдостеронизм	Хроническая почечная недостаточность Профессиональный спорт
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	Хроническая почечная недостаточность (ХПН) Кортикостероидиндуцированная АГ	Профессиональный спорт Диабет
Петлевые диуретики	Хроническая (застойная) сердечная недостаточность (ХСН)	–
Бета-адреноблокаторы	Коарктация аорты ХСН Мигрень	Бронхиальная астма Диабет Профессиональный спорт Псориаз
Блокаторы кальциевых каналов	Посттрансплантационная АГ Мигрень Коарктация аорты	ХСН
Ингибиторы АПФ	Хроническая болезнь почек Диабет Микроальбуминурия ХСН Первичная АГ, связанная с ожирением	Двусторонний стеноз почечных артерий Стеноз почечной артерии в единственной почке Гиперкалиемия Беременность
Блокаторы рецепторов ангиотензина	Хроническая болезнь почек Диабет Микроальбуминурия ХСН Первичная АГ связанная с ожирением	Двусторонний стеноз почечных артерий Стеноз почечной артерии в единственной почке Гиперкалиемия Беременность

У пациентов с хронической болезнью почек 2–4 стадии примерно в 50% случаев удается достигнуть целевого значения АД на монотерапии. Стартовым препаратом являются медикаменты из группы блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ). Однако 50% пациентов может потребоваться комбинированная терапия, в таком случае оптимальным явля-

ется сочетание – **иАПФ + диуретики + блокаторы кальциевых каналов.**

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью оптимальной комбинацией для достижения целевого АД будет – **блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина) в сочетании с минимальными дозами бета-адреноблокаторов.**

У пациентов с клиническими признаками метаболического синдрома в сочетании с АГ препаратами выбора для контроля АГ являются иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина.

Резистентная артериальная гипертензия – диагностируется, если терапевтические мероприятия, включая модификацию образа жизни и трехкомпонентную антигипертензивную терапию (один из препаратов – диуретик) не приводят к адекватному снижению САД и/или ДАД.

Это состояние сопряжено с высоким риском сердечно-сосудистых и почечных событий. Наиболее часто причинами вторичной резистентной АГ являются первичный гломерулонефрит, почечная недостаточность, сосудистые заболевания, опухоли головного мозга. Если при проведении углубленного исследования не удастся выявить причину резистентной АГ, тогда необходимо исключить генетические причины.

Таблица 12. Перечень дополнительных лекарственных средств

№ п/п	МНН ЛС	Доза, кратность, способ применения	УД
Пероральный гипогликемический препарат			
1.	Метформин, 1 т. 500 мг	500–1000 мг в сутки в 1–2 приема При диабете, абдоминальном ожирении	

В случае недостижения целевого уровня АД на фоне монотерапии необходимо повысить дозу до максимально переносимой, либо перейти на комбинированную терапию. На рисунке 2 представлены рекомендованные сочетания, а также нежелательные комбинации классов антигипертензивных препаратов.

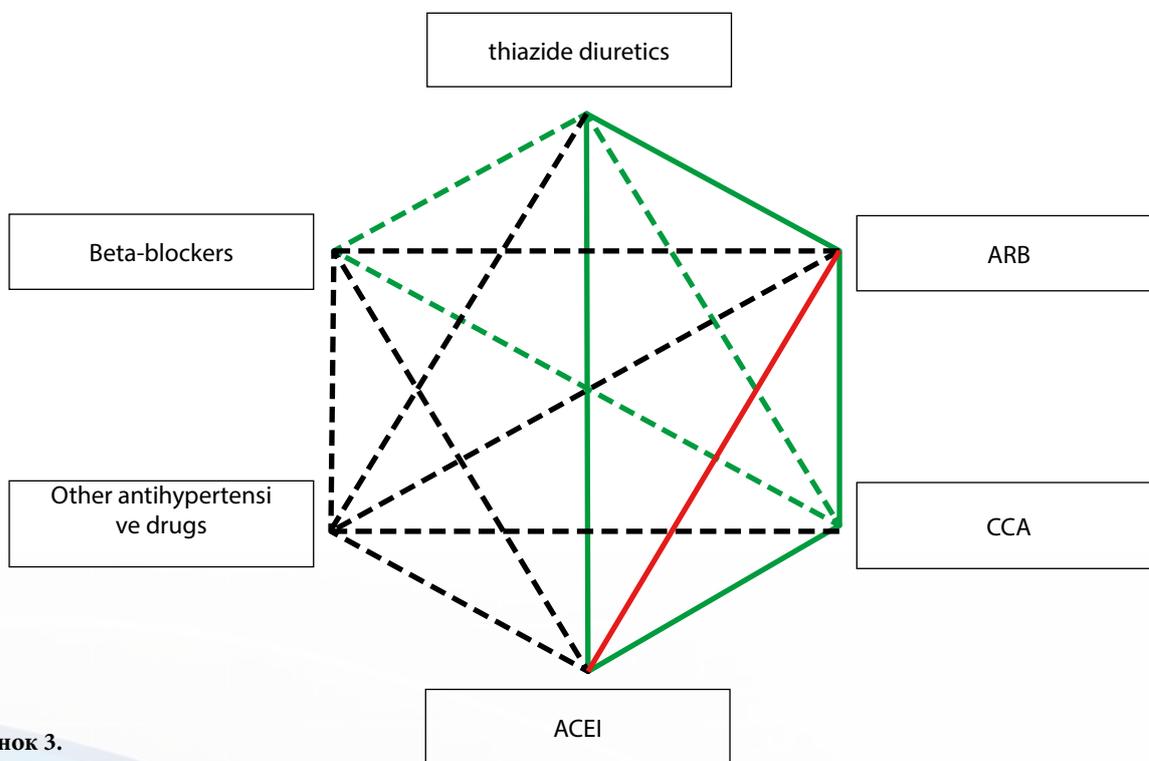


Рисунок 3.

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение

Рекомендации по динамическому наблюдению пациентов с артериальной гипертензией представлены в таблице 13.

При хорошем эффекте от терапии в виде достижения целевого уровня АД в течение длительного периода времени (1 год 2 месяцев и более) возможно снижение количества принимаемых препаратов и их дозы. В частности, если достижение целевого уровня АД сопровождается изменением образа жизни: потеря веса, физическая активность, диета с пониженным

содержанием соли и жиров. Отмена препаратов или снижение их дозы должны проводиться постепенно, в этот период необходимо контролировать состояние пациента 1 раз в месяц.

3.5 Индикаторы эффективности лечения

Главным показателем эффективности проводимой терапии является достижение целевого уровня артериального давления, соответствующего полу и возрасту пациентов. В таблице 14 представлены целевые значения АД у пациентов с различными клиническими состояниями.

Таблица 13. Рекомендации по динамическому наблюдению детей и подростков с артериальной гипертензией

№ п/п	Исследование	Показания	Кратность
1.	Мониторинг АД в домашних условиях	1. Все пациенты, получающие антигипертензивную терапию – постоянно; 2. Состояния, при которых рекомендован постоянный контроль АД (пациенты высокого риска) – постоянно	Постоянно
2.	СМАД	Во время проведения антигипертензивной терапии 1. При подозрении на резистентную АГ 2. Контроль АД у детей с поражением органов-мишеней 3. Симптомы гипотензии 4. У пациентов с диабетом и с хроническими заболеваниями почек для выявления ночной АГ рутинно 5. У пациентов низкого риска 6. У пациентов с лабильной АГ	1 раз в 3 месяца 1 раз в 3 месяца При появлении симптомов 1 раз в 3 месяца 1 раз в 6 месяцев Контроль через 3 месяца, далее 1 раз в 6 месяцев
3.	ЭХОКГ	1. Рутинно у всех пациентов 2. У пациентов с выявленной ГЛЖ 3. У пациентов с недостаточным контролем АД	1 раз в год 1 раз в 6 месяцев 1 раз в 6 месяцев
4.	Осмотр глазного дна	1. Рутинно у всех пациентов 2. При наличии поражений органов-мишеней, при наличии предшествующих изменений	1 раз в год 1 раз в 6 месяцев

Таблица 14. Целевые уровни АД у детей с АГ (по данным офисного измерения АД, домашнего мониторинга и СМАД)

Категория пациентов	Целевые уровни АД у детей и подростков ≤16 лет	Целевые уровни АД у детей и подростков ≥16 лет
Общая популяция детей и подростков с АГ	≤95 перцентиля – рекомендовано ≤90-го перцентиля – оптимально	≤140/90 мм рт.ст.
Диабет 1-го и 2-го типов	≤90-го перцентиля ≤75-го перцентиля у детей с ХБП без протеинурии ≤50-го перцентиля у детей с ХБП + протеинурия	≤130/80 мм рт.ст. ≤125/75 мм рт.ст.
Хроническая болезнь почек	≤75-го перцентиля у детей с ХБП без протеинурии ≤50-го перцентиля у детей с ХБП + протеинурия	≤130/80 мм рт.ст. ≤125/75 мм рт.ст.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

4.1 Показания для плановой госпитализации

- При выявлении тяжелой АГ;
- При отсутствии эффекта от амбулаторной терапии;
- При наличии осложнений;
- Для выявления причин АГ при подозрении на вторичный генез АГ.

4.2 Показания для экстренной госпитализации

- Гипертонический криз;
- Нарушения мозгового кровообращения;
- Дети первого года жизни с АГ;
- ОССН.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

Терапия на стационарном уровне направлена на стабилизацию состояния в случае гипертонического

криза и дальнейшего подбора оптимальной медикаментозной терапии. При злокачественных и резистентных формах детальное дообследование, подбор антигипертензивной терапии, мониторинг ее эффективности.

5.1 Немедикаментозное лечение

Режим общий и в зависимости от уровня АД и поражения органов.

Диета: стол №10.

5.2 Медикаментозное лечение

При подборе антигипертензивной терапии пациентам в условиях стационара в стабильном состоянии используются группы лекарственных препаратов, представленные в таблице 10 (тактика лечения на амбулаторном этапе).

В случае наличия у пациента гипертонического криза (экстренная ситуация), либо тяжелой артериальной гипертензии без острой дисфункции органов-мишеней (неотложная ситуация) согласно рекомендациям европейского общества кардиологов от 2016 года показано применение определенных групп препаратов, рекомендации суммированы в таблице 15.

Гипертонический криз определяется при повышении АД на 20% выше уровня АД, соответствующего АГ 2-ой степени.

Перечень основных лекарственных средств:

Таблица 15. Антигипертензивные препараты для экстренного снижения АД у детей и подростков

№ п/п	МНН препарата	Доза, кратность, способ и длительность применения	Примечания	УД
Прямые вазодилататоры				
	Натрия нитропруссид	В/в инфузия 0,5–8 мкг/кг/мин., начало действия – несколько секунд	Инактивируется на свету, потенциально токсичен	В
	Нитроглицерин	0,1–2 мкг/кг/мин, начало действия – через несколько секунд	Может вызвать метгемоглобинемию, вазодилатация венозного русла, сниженная эффективность у детей	В
	Миноксидил	Перорально, 0,1–0,2 мг/кг/на прием, начало действия 5–10 мин	Задержка жидкости	В
Альфа/бета-блокатор				
	Лабеталол	В/в инфузия 0,25–3 мг/кг/час, начало действия через 5–10 мин	Противопоказан при астме, ХСН, может вызвать брадикардию	В
Блокаторы кальциевых каналов				
	Никардипин	В/в инфузия 1–3 мкг/кг/мин., начало действия в течение нескольких мин	Рефлекторная тахикардия	А
	Нифедипин	Перорально 0,25 мг/кг/на прием, начало действия в течение 30 минут	Может вызвать непредсказуемую гипертензию, рефлекторную тахикардию	А
L-тип				
	Исрадипин	Перорально 0,05–1 мг/кг/на прием, начало действия в течение 1 часа	Высокие дозы могут привести к падению АД >25%	А
Бета-адреноблокаторы				
	Эсмолол	В/в инфузия 100–500 мкг/кг/мин, начало действия в течение нескольких секунд	Противопоказан при бронхиальной астме, может вызвать брадикардию	В
Центральный альфа-агонист				
	Клонидин	2–6 мкг/кг/на прием, начало действия – через 10 мин	Сухость во рту, угнетенность сознания, рецидив гипертензии	А
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента				
	Эналаприлат	В/в болюсно, 0,005–0,01 мг/кг/на дозу, начало действия – через 15 мин	Противопоказан при подозрении на двусторонний стеноз почечных артерий	С
	Каптоприл	Перорально, 0,1–0,2 мг/кг/на прием, начало действия через 10–20 мин	Противопоказан при подозрении на двусторонний стеноз почечных артерий	В

Дети с гипертензионным кризом должны:

- переводиться в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения полноценного мониторинга витальных функций:
 - Рекомендуемая скорость снижения АД – в течение первых 6–8 часов не более чем на 25% от запланированного снижения, с дальнейшим постепенным снижением.
 - Рекомендуется использование внутривенных форм препаратов.

Внутривенная инфузия более безопасна, чем болюсное введение.

Перечень дополнительных лекарственных средств: нет.

5.3 Хирургическое вмешательство: нет.

5.4 Дальнейшее введение: смотреть подпункт 3.4 пункта 3.

5.5 Индикаторы эффективности лечения: смотреть подпункт 3.5 пункта 3.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА

6.1 Список разработчиков протокола

- 1) Абдрахманова Сагира Токсанбаевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских болезней №2, факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования АО «Медицинский университет Астана».
- 2) Иванова-Разумова Татьяна Владимировна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением детской кардиологии АО «Национальный научный кардиохирургический центр».
- 3) Табаров Адлет Берикболович – клинический фармаколог, начальник отдела инновационного менеджмента РГП на ПХВ «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты

- 1) Лим Людмила Викторовна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник РГП на ПХВ «Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК».

6.4 Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

- 1) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents.
- 2) Sega R., Facchetti R., Bombelli M., Cesana G., Corrao G., Grassi G., et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. – 2005; 111: 1777–1783; Salgado C.M., Jardim P.C.,

- Viana J.K., Jardim Tde.S., Velasquez P.P. Homeblood pressure in children and adolescents: a comparison with office and ambulatory blood pressure measurements. *Acta Paediatr.* – 2011; 100: 163–168.
- 3) Asayama K., Staessen J.A., Hayashi K., Hosaka M., Tatsuta N., Kurokawa N. et al. Mother-offspring aggregation in home versus conventional blood pressure in the Tohoku Study of Child Development (TSCD). *Acta Cardiol.* – 2012; 67: 449–456.
- 4) Stergiou G.S., Nasothimiou E.G., Giovanis P.P., Rarra V.C. Long-term reproducibility of home vs. office blood pressure in children and adolescents: the Arsakeion school study. *Hypertens Res.* – 2009; 32: 311–315.
- 5) Wu'hl E., Hadtstein C., Mehls O., Schaefer F. Escape Trial Group. Home, clinic, and ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic renal failure. *Pediatr Res.* – 2004; 55: 492–497.
- 6) Furusawa E.A., Filho U.D., Junior D.M., Koch V.H. Home and ambulatory blood pressure to identify white coat and masked hypertension in the pediatric patient. *Am J Hypertens.* – 2011; 24: 893–897.
- 7) Holm J.C., Gamborg M., Neland M., Ward L., Gammeltoft S., Heitmann B.L. et al. Longitudinal changes in blood pressure during weight loss and regain of weight in obese boys and girls. *J. Hypertens.* – 2012; 30: 368–374.
- 8) Hvidt K.N., Olsen M.H., Ibsen H., Holm J.C. Effect of changes in BMI and waist circumference on ambulatory blood pressure in obese children and adolescents. *J. Hypertens.* – 2014; 32: 1470–1477.
- 9) Kelley G.A., Kelley K.S., Tran Z.V. The effects of exercise on resting blood pressure in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Cardiol.* – 2003; 6: 8–16.
- 10) Farpour-Lambert N.J., Aggoun Y., Marchand L.M., Martin X.E., Herrmann F.R., Beghetti M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in prepubertal obese children. *J. Am Coll Cardiol.* – 2009; 54: 2396–2406.

Сокращенный протокол ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий в оценке доклинического атеросклероза с целью уточнения сердечно-сосудистого риска

Т.В. Балахонova¹ – д.м.н., профессор, г.н.с., О.А. Погорелова¹ – к.м.н., с.н.с., М.И. Трипотень¹ – к.м.н., н.с., А.И. Ершова² – к.м.н., руководитель лаборатории, М.В. Кошурникова¹ – к.м.н., м.н.с., А.Н. Рогоза¹ – д.б.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела

¹ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, г. Москва

² ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, г. Москва

Цель. Разработка и обоснование использования сокращенного протокола ультразвукового дуплексного сканирования (ДС) сонных артерий (СА) для выявления атеросклеротических изменений в каротидном бассейне в различных группах сердечно-сосудистого риска, для сокращения времени ДС, основываясь на решении «узкой» задачи – выявлении атеросклеротической бляшки (АСБ). **Материал и методы.** Ультразвуковое исследование СА проводили в отделе ультразвуковых методов исследования НМИЦ кардиологии МЗ РФ. Обследованы 43 пациента, находящиеся на стационарном лечении в ИКК им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии в возрасте от 32 до 81 года (в среднем 56 ± 13 лет). ДС выполняли на ультразвуковой системе IU 22 (Philips) линейным датчиком с частотой 3–9 МГц. Применяли три типа протокола ДС – стандартный протокол (с автоматическим измерением ТИМ ОСА), сокращенный протокол 2 (АСБ и ТИМ ОСА), сокращенный протокол 1 (АСБ). **Результаты.** В работе было показано уменьшение времени ДС при проведении сокращенного протокола 2 на 32,1% или в 1,5 раза, сокращенного протокола 1 – на 72,1% или приблизительно в 3,5 раза по сравнению со стандартным протоколом ДС, при этом эффективность выявления АСБ не снизилась. Разработан алгоритм принятия решений на основании проведения ультразвукового исследования СА с помощью сокращенных протоколов.

Заключение. Внедрение сокращенного протокола ультразвукового ДС позволит значительно сократить время и повысить экономическую эффективность ранней диагностики атеросклероза.

Ключевые слова: *сосудистая стенка, атеросклеротическая бляшка, толщина комплекса интима-медиа, сонная артерия, дуплексное сканирование.*

Конфликт интересов: не заявлен.

АГ – артериальная гипертония, АСБ – атеросклеротическая бляшка, ДС – дуплексное сканирование, ОХС – общий холестерин, СА – сонная артерия, СС – сердечно-сосудистый, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ССО – сердечно-сосудистое осложнение, ССР – сердечно-сосудистый риск, ССС – сердечно-сосудистые события, ТИМ – толщина интима-медиа, УЗИ – ультразвуковое исследование, ФР – фактор риска.

T.V. Balakhonova¹, O.A. Pogorelova¹, M.I. Tripoten¹, A.I. Ershova², M.V. Koshurnikova¹, A.N. Rogozha¹

¹ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

² National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow

Abbreviated protocol for ultrasound duplex scanning of the carotid arteries in the evaluation of preclinical atherosclerosis in order to clarify cardiovascular risk

Aim. To develop and justify the use of the abbreviated protocol of ultrasound duplex scanning (DS) of the carotid arteries (CA) to detect atherosclerotic changes in the carotid system in various groups of cardiovascular risk and to reduce the time of DS, based on solving a «narrow» task – identifying an atheroma. **Material and methods.** Ultrasound CA examination was carried out in the department of ultrasound studying methods in National Medical Research Center of Cardiology. Forty three patients aged 32 to 81 years (mean 56 ± 13 years) who are hospitalized in A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology Institute of Clinical Cardiology were examined. DS was performed with the use of the ultrasonic system «IU 22» (Philips) with a linear sensor with 3–9 MHz. Three types of DS protocol were used – standard protocol (with automatic measurement of intima-media thickness (IMT) of common carotid artery (CCA)), abbreviated protocol 2 (atheroma and IMT of CCA), abbreviated protocol 1 (atheroma).

Results. The work showed a decrease in DS time when conducting a abbreviated protocol 2 by 32,1% or 1,5 times, a shortened protocol 1 – by 72,1% or approximately 3,5 times compared with the standard DS protocol, while the efficiency of atheroma detecting has not decreased. A decision-making algorithm has been developed on the basis of conducting an ultrasound SA examination using abbreviated protocols. **Conclusion.** The introduction of a abbreviated protocol of ultrasound DS will significantly reduce the time and increase the cost-effectiveness of early diagnosis of atherosclerosis.

Keywords: *vascular wall, atheroma, intima-media complex thickness, carotid artery, duplex scanning.*

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Выявление доклинических стадий патологии артериальной стенки является важной задачей у больных артериальной гипертонией и атеросклерозом, определяет классификацию сердечно-сосудистого риска (ССР) и тактику лечебных и профилактических мероприятий. Ультразвуковое дуплексное сканирование (ДС) сосудов – это неинвазивная, хорошо воспроизводимая методика, позволяющая определять функциональные и структурные нарушения артериальной стенки, с большой точностью выявлять начальные изменения стенки в виде ее утолщения, изменения структуры, определять наличие и морфологию атеросклеротической бляшки (АСБ), ее осложнения, оценивать выраженность атеросклеротических изменений. Европейские и Российские клинические рекомендации последних лет свидетельствуют об эффективности неинвазивных ультразвуковых исследований (УЗИ) сонных артерий (СА) в стратификации риска ССС у разных категорий пациентов при выявлении наличия АСБ или увеличения толщины интима-медиа (ТИМ).

Дуплексное сканирование СА проводится по стандартному протоколу, при котором осуществляется обследование всех брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне, что может занимать до 45 мин. [1]. В клинической практике применяются короткие протоколы УЗИ, сфокусированные на конкретной задаче или клинической ситуации (FoCUS – фокусированное УЗИ сердца, FAST – фокусированное УЗИ при травме). Эти протоколы целенаправлены, ориентированы на конкретную проблему, имеют ограниченную сферу применения, значительно упрощены, сокращены по времени, воспроизводимы; они как правило качественные и полуквантитативные [2]. Для выявления атеросклеротических изменений СА в различных группах ССР, а также для сокращения времени дуплексного сканирования, основываясь на решении «узкой» задачи, выявления атеросклеротической бляшки, в данной работе предлагается и обосновывается использова-

ние сокращенного протокола ультразвукового ДС СА.

Материал и методы

УЗИ СА проводили в Отделе ультразвуковых методов исследования НМИЦ кардиологии МЗ РФ. В исследование было включено 43 пациента, находящихся на стационарном лечении в ИКК им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии в возрасте от 32 до 81 года (средний возраст 56 ± 13 лет). ДС выполняли на ультразвуковой системе IU 22 (Philips, Нидерланды) линейным датчиком с частотой 3–9 МГц, со встроенным блоком электрокардиограммы (ЭКГ) Были использованы три типа протокола УЗИ. Сравнение стандартного протокола и сокращенного протокола 1 проводили у 15 лиц без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), с низким и умеренным риском развития ССЗ согласно шкале SCORE в возрасте от 32 до 50 лет (средний возраст 51 ± 13 лет). Сравнение стандартного протокола и сокращенного протокола 2 проводили у 28 лиц с разным ССР, из них – 10 пациентов с ИБС, верифицированной в соответствии с современными рекомендациями на основании клинико-инструментальных методов исследования.

Стандартный протокол. Протокол ДС экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий включал определение наличия, степени выраженности атеросклероза, оценки структуры и поверхности АСБ СА и характеристик кровотока [3]. Обследовали брахиоцефальный ствол, обе подключичные, позвоночные, общие (ОСА), внутренние (ВСА) и наружные сонные артерии на всем протяжении от устья до входа в череп в продольных переднем, латеральном и поперечном сечениях. Использовали В-режим, режим цветового доплеровского картирования и регистрацию спектра доплеровского сдвига частот. В протокол включали автоматическое измерение средней ТИМ СА [4].

Согласно Манхеймовскому консенсусу 2011, АСБ считали структурой, выступающую в просвет артерии на 0,5 мм или 50% по сравнению с величиной толщины комплекса ин-

тима-медиа прилегающих участков стенки сосуда, или структуру, выступающую в просвет сосуда более чем на 1,5 мм. Выраженность стенозирования СА определяли по критериям ECST (исходный диаметр артерии в месте максимального стеноза/диаметр просвета артерии в месте максимального стеноза $\times 100\%$).

Измерение ТИМ в автоматическом режиме проводили с помощью расширенного модуля количественной оценки 2D изображений QLab (Philips) с обеих сторон в продольном сечении дистальной трети ОСА на протяжении 1 см проксимальнее бифуркации ОСА. Измеряли ТИМ дальше от датчика стенки ОСА как расстояние между границей раздела интима-просвет сосуда и границей медиа-адвентиция передним и латеральным доступом. За значения ТИМ правой и/или левой ОСА принимали максимальное из значений ТИМ, измеренных передним и латеральным доступом. Ультразвуковые изображения ОСА были синхронизированы в реальном режиме времени с R зубцом ЭКГ, все измерения ТИМ ОСА проводились в конце диастолы. Нормальной ТИМ ОСА здорового человека считается величина более 0,9 мм, что отражено в руководствах Европейского общества кардиологов (ESC). Принимая во внимание доказанную зависимость величины ТИМ от пола и возраста, лучше ориентироваться на показатели ТИМ, нормированные по полу и возрасту. Для нашей страны ориентирами могут являться данные, полученные в ходе реализации проекта ВОЗ MONICA в городской популяции Новосибирска: максимальной нормальной величиной ТИМ дальней стенки в дистальной части ОСА для мужчин является 0,9 мм, для женщин – 0,8 мм [5].

Сокращенный протокол 2. Данный протокол включал обследование ОСА и ВСА с обеих сторон в 2-х продольных (переднем и латеральном) и поперечном сечениях с использованием стандартного В-режима, режима цветового доплеровского картирования потоков и регистрацией спектра доплеровского сдвига частот. При сокращенном протоколе 2

Таблица 1. Соотношение времени проведения УЗИ в зависимости от протокола УЗИ СА

	Стандартный протокол	Сокращенный протокол 2	Δ1	Сокращенный протокол 1	Δ2
Время исследования, %	100%	67,9%	32,1%	27,9%	72,1%

Примечание: Δ1 и Δ2 рассчитывали как разницу между временем исследования, затраченным на проведение стандартного протокола исследования и сокращенного протокола 1, стандартного протокола исследования и сокращенного протокола 2.

Таблица 2. Эффективность выявления АСБ при проведении УЗИ СА в соответствии с различными протоколами

	Лица с разным СС риском, n=28		Лица низкого и умеренного СС риска, n=15	
	Стандартный протокол	Сокращенный протокол 2	Стандартный протокол	Сокращенный протокол 1
Стенозы менее 50%	18	18	6	6
Стенозы 50–90%	6	6	0	0
Нет АСБ	4	4	9	9

оценивали степень выраженности и структуру АСБ в полном объеме. Сокращенный протокол 2 включал автоматическое измерение ТИМ общей СА.

Сокращенный протокол 1. Данный протокол включал обследование общих и внутренних сонных артерий на всем протяжении с использованием стандартного В-режима, режима цветового доплеровского картирования потоков. При сокращенном протоколе 1 оценивали только факт наличия или отсутствия АСБ в СА. Сокращенный протокол 1 не включал оценку структуры АСБ и измерение ТИМ общей СА.

Анализируемым параметром было время от начала до окончания сканирования артерий при использовании трех типов протоколов. Время написания заключения, подготовка пациента к исследованию, анализ истории болезни и опрос больного не учитывали. В результатах сознательно не приводили абсолютные временные показатели, так как они зависят от атеросклеротической нагруженности исследуемых артерий и опыта оператора. В данной работе исследования выполнялись двумя операторами, имеющими высокую межоператорскую воспроизводимость.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Полученные данные обработаны с использованием программы Statistica 6.0. Для сравнительного анализа количественных признаков были использованы методы непараметрической статистики для зависимых переменных.

Результаты

Выявлено уменьшение времени исследования при проведении сокращенного протокола 2 на 32,1%, или в 1,5 раза, или сокращенного протокола 1 – на 72,1%, т.е. приблизительно в 3,5 раза (табл. 1), при этом эффективность выявления АСБ не снизилась (табл. 2).

Обсуждение

Атеросклероз СА имеет высокую распространенность в популяции. По данным ЭССЕ-РФ в томской популяции лиц 45–64 лет частота наличия АСБ в СА в Томске среди мужчин составляет 63,1%, среди женщин – 41,6% [6], в популяции Ивановской области среди лиц 40–64 лет – 74,5% и 58,0%, соответственно. Среди лиц с низким и умеренным риском по шкале SCORE, наблюдающихся в поликлиниках ЗАО г. Москвы, АСБ выявляются у 71% мужчин и 60% женщин. При этом атеросклероз СА, с одной стороны, является непосредственной причиной развития крупных ССС, обуславливая развитие 20% ишемического инсульта [7], с другой стороны, может выступать в качестве модификатора ССР. Популяционные исследования продемонстрировали связь между выражен-

ностью каротидного атеросклероза и атеросклерозом в других сосудистых бассейнах. Согласно европейским рекомендациям по профилактике ССЗ, опубликованным в 2016 г., определение АСБ в СА с помощью методов визуализации может рассматриваться в качестве модификатора ССР (класс рекомендаций Ib, уровень доказательности B). Определение ТИМ не рекомендуется для оценки ССР (класс рекомендаций III, уровень доказательности A). Согласно российским рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике 2017 г. методы визуализации субклинического атеросклероза могут быть использованы для дополнительной оценки ССР при наличии у пациента традиционных факторов риска (ФР), указывающих на имеющийся у него риск развития ССС. Именно наличие АСБ в СА, согласно европейским рекомендациям по ведению больных с артериальной гипертензией (АГ) 2018 г., рекомендуется для оценки поражения «органа-мишени» у больных с АГ.

Многоцентровое международное проспективное исследование PROGIT, включавшее 89 070 человек из 31 когорты, показало, что ТИМ ОСА ассоциирована с будущими ССС у пациентов высокого риска, в отличие от изменения ТИМ [8]. Однако мета-анализ Den Ruijter H.M. et al. (2012) не показал никакого дополнительного влияния ТИМ на прогнозирование ССР даже в группе среднего риска в сравнении с использованием Фремингемской шкалы [9].

Согласно мета-анализу 11 популяционных исследований, проведенному в 2012 г. Inaba Y. et al. и включающему 54 336 лиц, наличие бляшки в СА имело более высокую прогностическую ценность для развития ИМ в будущем по сравнению с ТИМ ОСА [10]. В популяционном исследовании Sehested T. (2010), которое явилось продолжением исследования MONICA (n=1968), было показано, что наличие бляшек в СА предсказывало смертность от ССЗ независимо от стратификации риска по шкале SCORE и увеличивало риск смерти от ССЗ в 2–4 раза у лиц со средним и низким риском. Авторы сделали вывод о том, что субклиническое поражение СА у асимптомных лиц независимо от риска, определенного с помощью шкалы SCORE, предшествует смертности от ССЗ [11]. Аналогичным образом в исследовании MESA атеросклеротические изменения СА являлись независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий и улучшали прогнозирование риска развития ИБС при добавлении к ФР по Фремингемской шкале в многонациональной группе исходно асимптомных пациентов [12].

В исследовании Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) была показана наибольшая прогностическая ценность в отношении риска развития ССЗ ультразвуковых параметров атеросклероза при одновременном учете ТИМ и АСБ СА по сравнению с оценкой только ТИМ общей СА или только АСБ СА, так что полностью отказываться от ТИМ как сурrogатного маркера атеросклероза не стоит [13].

Исследования, четко показывающие подход к переквалификации риска у пациентов с высоким, умеренным и низким ССР, имеющих гемодинамически незначимые атеросклеротические изменения СА, недостаточны. Согласно российским рекомендациям «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 2017 г., все лица при наличии необструктивной (стеноз 20–49%) АСБ в сонных артериях должны быть отнесены к категории высокого риска.

Таким образом, проведение ДС СА с оценкой как клинически значимого, так и субклинического атеросклероза играет важную роль в оценке ССР, а, следовательно, в своевременном назначении гиполипидемической терапии. Важным в практической деятельности кардиолога является и тот факт, что выявление АСБ в СА и информирование об этом пациента повышает его приверженность к терапии и как следствие достоверно снижает ССР [14].

В диагностической практике нет такого исследования, как УЗИ СА, есть полноценное ДС экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий.

Стандартный протокол ДС брахиоцефальных артерий имеет следующие показания: любые формы сосудисто-мозговой недостаточности, шумы над сосудами шеи, отсутствие или асимметрия пульса или АД на руках, состояние после каротидной эндатерэктомии или стентирования, анамнестические данные о патологии каротидного и/или вертебрального бассейнов, наличие пульсирующих образований на шее, предоперационная подготовка па-

циентов к операциям с применением искусственного кровообращения или длительной гипотензией, а также наличие ФР развития атеросклероза (двух и более или одного в значительной степени выраженного) [15]. Результаты стандартного протокола отвечают на большое количество клинических вопросов, что не требуется при конкретной задаче, поставленной в клинических рекомендациях, – оценить ССР. Более того, ДС брахиоцефальных артерий – это метод, требующий высокой квалификации специалистов и больших временных затрат. Вероятно, с учетом и временных, и трудовых затрат, согласно российским рекомендациям по организации проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения 2017 г., проведение ДС брахиоцефальных артерий по стандартному протоколу включено во второй этап диспансеризации и проводится у мужчин в возрасте от 45 до 72 лет и женщин в возрасте от 54 до 72 лет при наличии комбинации трех факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний (повышенный уровень АД, гиперхолестеринемия, избыточ-

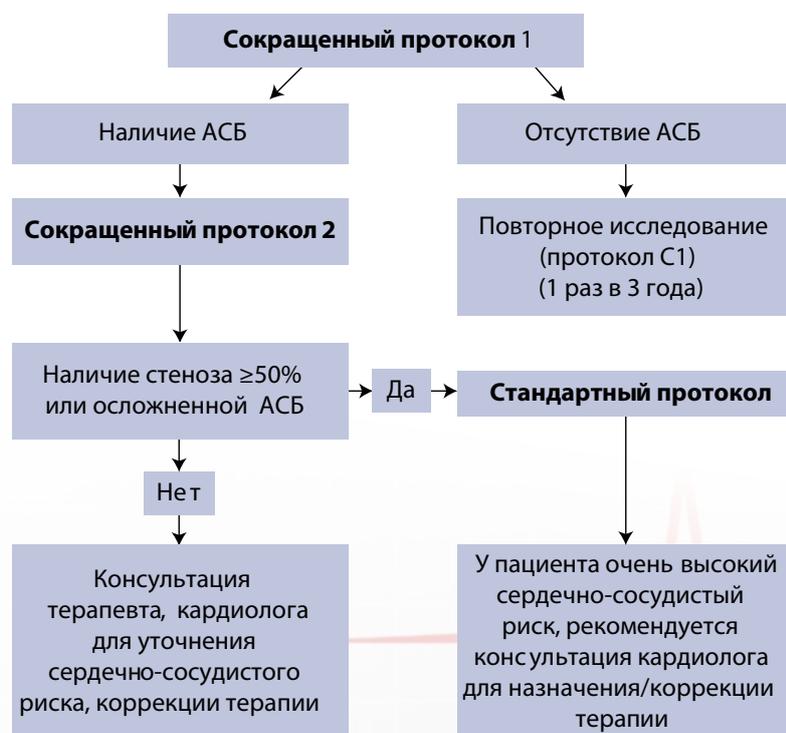


Рисунок 1. Алгоритм принятия решений на основании проведения УЗИ СА с помощью сокращенных протоколов

Сокращение: АСБ – атеросклеротическая бляшка.

ная масса тела или ожирение) либо по направлению врачом-неврологом при впервые выявленном указании или при подозрении на ранее перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения лицам в возрасте 75–90 лет, не находящимся по этому поводу под диспансерным наблюдением.

В литературе обсуждалось предложение сократить стандартный протокол УЗИ артерий в соответствии с конкретными задачами. Так, в работе Lavenson G.S. et al. (2004) была предложена быстрая визуализация СА с помощью цветового и импульсно-волнового доплеровского методов. Целью протокола было выявить наличие/отсутствие АСБ в СА, и если АСБ имеются, то указать процент стеноза, больше или меньше 50%. В случае подозрения на наличие АСБ, сужающей просвет сосуда более чем на 50%, пациент направлялся на стандартное обследование СА. Такой подход к выявлению пациентов со значимыми АСБ показал высокую чувствительность (93%) и специфичность (87%). Расчеты экономической эффективности такого метода показали, что при проведении исследований у 6073 пожилых (старше 60 лет) людей будет предотвращено 30 инсультов, что, в свою очередь, позволит сэкономить почти 2 миллиона долларов [1]. В исследовании Hogberg D. et al. (2016) также был предложен сокращенный вариант УЗИ СА [16]. Исследователи предложили протокол УЗИ ВСА без оценки скоростных показателей, за счет чего было значительно сокращено время исследования, при сохранении высокой информативности исследования. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата для выявления лиц с АСБ, сужающими просвет артерии >20%, с помощью предложенного подхода составила, соответственно, 91%, 97%, 31% и 97%, а для лиц с АСБ, сужающими просвет артерий >50%, 90%, 97%, 11% и 100%, соответственно.

Ранее нами было предложено для оценки бессимптомного поражения органов-мишеней при артериальной

гипертонии использовать другой подход УЗИ СА, который позволял ответить на вопросы, поставленные в Рекомендациях по артериальной гипертензии, о поражении сосудов как «органа-мишени», и определить степень риска развития сердечно-сосудистого осложнения (ССО) у пациента [15]. Этот метод включает оценку ТИМ в дистальной трети общей СА и наличия АСБ в каротидном бассейне (в общей СА, области ее бифуркации и в ВСА). Этот протокол и лег в основу сокращенного протокола 2, представленного в данной работе. Согласно нашим данным, это позволяет уменьшить время на проведение УЗИ СА на 32%.

С учетом последних изменений в клинических рекомендациях мы предлагаем сократить протокол исследования СА до определения только факта наличия АСБ в СА, не указывая процент стеноза и их количество (сокращенный протокол 1). Этот протокол требует незначительных временных затрат (уменьшает продолжительность исследования на 72% по сравнению со стандартным протоколом) и не требует высокой квалификации специалиста, проводящего исследование, в связи с чем исследование на аппарате с автоматическим оконтуриванием изменений артериальной стенки может быть доверено специально обученному и сертифицированному среднему медицинскому персоналу.

Учитывая высокую распространенность атеросклероза СА среди лиц низкого и умеренного ССР, по данным субисследования ЭССЕ-РФ, которые составляют более 80% в возрасте 40–64 лет, и принимая во внимание клинические европейские рекомендации по профилактике ССЗ 2016 г., российские рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий 2017 г., европейские рекомендации по АГ 2018 г., нами сформулированы следующие показания для проведения ультразвукового исследования СА по сокращенным протоколам:

Сокращенный протокол 1.

- лица с низким или умеренным ССР в возрасте от 40 лет;
- лица с артериальной гипертензией в возрасте 27–39 лет;

- лица с гиперхолестеринемией (ОХС более 7,5 ммоль/л и/или ХС-ЛНП более 4,9 ммоль/л) в возрасте 27–39 лет;
- лица с ранним ССЗ атеросклеротического генеза (до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин) в семейном анамнезе в возрасте 27–39 лет;
- лица с хронической болезнью почек в возрасте 27–39 лет.

Сокращенный протокол 2.

- лица с высоким ССР в возрасте 40 лет и старше;
- лица, у которых при проведении УЗИ СА в соответствии с сокращенным протоколом 1 были выявлены АСБ.

Показания для направления пациентов на ДС экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий в соответствии со стандартным протоколом были рассмотрены выше.

Таким образом, лицам с низким и умеренным ССР следует проводить исследование СА по сокращенному протоколу 1, который отвечает на вопрос, есть АСБ в СА или нет, в том случае, если выявлена хотя бы одна АСБ, пациенту рекомендуется провести более углубленное исследование с измерением степени стеноза каждой из имеющихся АСБ, описанием их морфологии (рис. 1). Углубленное исследование проводит врач ультразвуковой или функциональной диагностики, имеющий соответствующий сертификат. Если при проведении сокращенного протокола 2 будет выявлена значимая АСБ, целесообразно расширить исследование до объема стандартного протокола, так как в этом случае повышается вероятность выявить значимый атеросклероз в бассейнах других артерий. При выявлении значимой АСБ пациент должен быть отнесен к категории очень высокого ССР и направлен на консультацию к кардиологу для назначения/коррекции гиполипидемической и другой терапии, снижающей ССР. При наличии неврологических проявлений или указаний на них в анамнезе больному показана консультация невролога. При выявлении стеноза высокой степени показана консультация сосудистого хирурга для обследования (выявление «немых»

ишемических очагов в веществе головного мозга по данным МРТ) и решения вопроса о вмешательстве.

При обнаружении АСБ СА со стенозом менее 50% необходимо проведение повторного исследования (оптимально не позднее, чем через 2 года) для оценки атеросклеротического процесса в динамике [17]. При 6-месячном наблюдении больных ишемической болезнью сердца было показано, что увеличение высоты АСБ в СА на 0,1 мм ассоциировано с увеличением риска развития ССС в 1,21 раза. При увеличении площади АСБ более чем на 0,05 см² за 2,5 года риск развития инфаркта миокарда, инсульта или СС смерти увеличивался в 2,1 раза по сравнению с отсутствием прогрессирования АСБ.

Так как атеросклероз – возраст-ассоциированное заболевание, при отсутствии АСБ по данным сокращенного протокола 1 пациентам должно быть рекомендовано повторное такое же исследование не раньше, чем через 3 года [17].

Диагностическое исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий – одно из самых востребованных и трудоемких. Выполнять его должны только врачи, имеющие сертификат специалиста ультразвуковой диагностики, обладающие достаточным клиническим опытом, регулярно повышающие свою квалификацию. Проведение предлагаемого нами короткого протокола (С1 и С2) может показаться неспециалисту простым, однако оно требует обязательного обучения и сертификации. Эти требования сформулированы в регламентирующих документах для FoCUS [2, 18]; для исследования сонных артерий по сокращенному протоколу необходима дополнительная разработка и конкретизация по количеству исследований, просмотренных, выполненных под наблюдением специалиста ультразвуковой диагностики сосудов и самостоятельно. Соблюдение этих требований, сертификация специалистов позволит избежать как гипердиагностики, так и недооценки

существующих у пациента изменений сосудистой стенки.

Заключение

Необходимость выявления атеросклеротических изменений СА как модификатора риска ССС является доказанной и широко используется кардиологами. Внедрение сокращенного протокола УЗИ позволит значительно сократить время и повысить экономическую эффективность ранней диагностики атеросклероза. Важным аспектом применения сокращенного протокола ультразвукового исследования СА является тщательное проведение и выполнение только после специальной подготовки. Широкое применение в клинической практике сокращенного протокола с оценкой только факта наличия АСБ позволит увеличить выявляемость лиц очень высокого ССР.

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

Список литературы

1. Lavenson G.S., Pantera R.L., Garza R.M. et al. Development and implementation of a rapid, accurate, and cost-effective protocol for national stroke prevention screening. *The American Journal of Surgery*. – 2004; 188: 638–43. doi: 10.1016/j.amjsurg.2004.08.055.
2. Via G., Hussain A., Wells M. et al. International evidence-based recommendations for focused cardiac ultrasound. *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2014; 27: 683. e1–683. e33. doi: 10.1016/j.echo.2014.05.001.
3. Atkov O.Yu., Balakhonova T.V., Gorokhova S.G. Ultrasound examination of the heart and blood vessels. – М.: Эксмо, 2015. – Р. 456. (In Russ.) Атьков О.Ю., Балахонова Т.В., Горохова С.Г. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. – Москва: Эксмо, 2015. – С. 456. ISBN 978-5-699-55204-7.
4. Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T. et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American society of echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the Society for vascular medicine. *J. Am Soc Echocardiogr*. – 2008; 21: 93–111. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011.
5. Ryabikov A.N., Ryabikov M.N., Malyutina S.K. Age and gender specific gradient of arterial wall intima media. *Atherosclerosis*. – 2008; 4: 27–32. (In Russ.) Рябиков А.Н., Рябиков М.Н., Малютина С.К. Состояние интимо-медиального комплекса сонных артерий популяции. *Атеросклероз*. – 2008; 4: 27–32.
6. Zhernakova Yu.V., Kaveshnikov V.S., Serebriakova V.N. et al. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. *Systemic Hypertension*. – 2014; 11: 37–42. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н. и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. *Системные гипертензии*. – 2014; 11: 37–42. doi: 10.26442/2075-082X_11.4.37-42.
7. Grau A.J., Weimar C., Buggle F. et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. – 2001; 32: 2559–66.
8. Lorenz M., Gao L., Ziegelbauer K. et al. Correction: Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk – Results from the PROG-IMT collaboration. *PLoS One*. – 2018; 13 (4). e0191172. doi: 10.1371/journal.pone.0204633.
9. Den Ruijter H.M., Peters S.A., Anderson T.J. et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. – 2012; 308: 796–803. doi: 10.1001/jama.2012.9630.
10. Inaba Y., Chen J.A., Bergmann S.R. et al. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. – 2012; 220 (1): 128–33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в «Российском кардиологическом журнале», №24 (5), 2019 г., стр. 62–68.

Профессор Ф.Т. Агеев: «Кто бережет себя и заботится о собственном здоровье, тот меньше болеет и дольше живет. Эта формула актуальна во все времена и для всех народов»

О современном состоянии проблемы артериальной гипертонии, факторах риска развития хронической сердечной недостаточности и возможности снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний рассказывает главный научный сотрудник отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор Фаиль Таипович Агеев.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, гипертензия



– **Фаиль Таипович, какие сердечно-сосудистые заболевания наиболее часто встречаются в вашей клинической практике?**

– В амбулаторной практике самыми распространенными заболеваниями являются артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения сердечного ритма. Сердечно-сосудистые заболевания, такие как АГ и ИБС, не всегда сопровождаются яркой клинической симптоматикой. В таких случаях перед специалистами нашего центра стоит задача провести необходимый комплекс современных лабораторных и функциональных диагностических исследований для точной постановки диагноза и выбора оптимальной тактики лечения.

Данные эпидемиологических исследований 2014–2015 гг. показали повышенный уровень артериального давления (АД) у 44% взрослого населения РФ. При этом о наличии заболевания знают не менее 70–80% пациентов. Большинство из них получают антигипертензивную терапию, однако только у половины уровень АД снижается. Более того, целевого уровня АД достигают лишь 14–15% мужчин и около 30% женщин. Такие гендерные различия обусловлены более высокой приверженностью лечению среди

женщин. Но даже для них этот показатель крайне низок, особенно если сравнивать его с показателями в западных странах, в частности в США, где эффективный контроль АГ демонстрируют более 60% гипертоников. Низкий уровень контроля уровня АД среди российских пациентов объясняется неадекватным, подчас пренебрежительным отношением к собственному здоровью, недоверием к врачам и возможностям современной медикаментозной терапии. Поэтому необходимо принимать все меры по улучшению информированности населения о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, пропагандировать здоровый образ жизни и добиваться возврата доверия врачу и отечественной медицине, несколько утраченного в последние годы.

– **Сердечная недостаточность – одна из основных причин инвалидизации и смертности во всех странах. Какова на сегодняшний день ситуация с распространенностью хронической сердечной недостаточности (ХСН) в России?**

– В эпидемиологическом многоэтапном исследовании ЭПОХА, проведенном в репрезентативной выборке в шести территориальных субъектах евро-

пейской части РФ, было показано, что в среднем 10–12 млн. человек (8–9% населения нашей страны) имеют признаки сердечной недостаточности, причем в 2–2,5% случаев это тяжелые стадии ХСН с выраженными клиническими симптомами.

На сегодняшний день ХСН – одна из ведущих причин сердечно-сосудистой смертности. Декомпенсация ХСН требует лечения в условиях стационара, утрата трудоспособности и инвалидизация ложатся тяжелым социально-экономическим бременем на систему здравоохранения. Таким образом, ХСН ассоциируется с рядом нерешенных задач и требует поиска новых комплексных подходов к лечебно-реабилитационным мероприятиям. Не случайно в последнее время все чаще стали говорить о создании отдельной медицинской специальности «сердечная недостаточность», или службы, целью которой будет наблюдение и ведение пациентов с ХСН. Не следует забывать, что тяжесть состояния пациентов с ХСН и эффективность лечения во многом обусловлены сопутствующей патологией. Поэтому ведение таких больных предполагает прежде всего участие мультидисциплинарной команды врачей – кардиолога, кардиохирурга, физиотерапевта, нефролога, эндокринолога, а при необходимости и специалистов других медицинских областей. Командный подход позволяет снизить смертность на 37% по сравнению с традиционным ведением пациентов.

– Расскажите, пожалуйста, о формах сердечной недостаточности.

– Существует несколько классификаций сердечной недостаточности. Так, в зависимости от основного механизма развития выделяют систолическую и диастолическую формы. Систолическая связана с нарушением систолы – периода сокращения желудочков сердца. Наиболее частыми причинами ее развития являются ИБС, инфаркт миокарда, когда в результате сосудистой катастрофы и последующей ишемии погибает часть кардиомиоцитов работоспособного миокарда. В месте повреждения развивается компенсаторный или фокальный фиброз, возможно затем и аневризма. Компенсаторная функция ложится на соседние здоровые области, которые берут на себя дополнительную нагрузку. Это приводит к развитию так называемого ремоделирования сердца – комплексу структурных и функциональных изменений камер сердца, вызванных чрезмерной активацией вазоконстрикторных, пролиферативных и антидиуретических нейрогормональных систем. Знание механизмов развития систолической формы ХСН позволяет эффективно использовать патогенетически обоснованные средства терапии – комплекс блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), бета-адреноблокаторов, антагонистов минералкортикоидных ре-

цепторов, который показал способность снижать смертность среди данной категории больных в среднем на 40–50%.

Тем не менее ХСН по-прежнему ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Только у 50% больных с впервые установленным диагнозом сердечной недостаточности ожидаемая продолжительность жизни достигает пяти лет. В чем причина? Ответ очевиден: в низкой приверженности больных назначаемой терапии и низкой приверженности врачей принятым рекомендациям по диагностике и лечению ХСН.

В основе развития диастолической дисфункции левого желудочка лежит нарушение расслабления и наполнения камеры левого желудочка, связанное с ухудшением податливости его стенок, обусловленное главным образом избыточным фиброобразованием в его толще (так называемый диффузный фиброз). Это не единственный механизм развития диастолической дисфункции. Свой вклад вносит и нарушение диастолических свойств самого кардиомиоцита, а также ряд других факторов. Но главным является диффузный фиброз миокарда, затрудняющий свободное расслабление кардиомиоцита, ухудшающий его кровоснабжение и доставку кислорода. К избыточному фиброобразованию как причине ХСН приводит так называемое микрососудистое воспаление, которое, как и любое воспаление (известно из курса патофизиологии), всегда заканчивается фиброзом. Микрососудистое воспаление с последующим диффузным фиброзом сопровождается большинством сопутствующих заболеваний – АГ с гипертрофией, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, хроническую обструктивную болезнь легких, хроническую болезнь почек и др. Поэтому и лечение при диастолической форме ХСН более сложное, чем при систолической, и априори предполагает использование мультидисциплинарного подхода. Сегодня продолжается поиск препаратов, с помощью которых можно эффективно бороться с микрососудистым воспалением. Об одном из них я расскажу позже.

Итак, основной постулат патофизиологии ХСН: систолическая и диастолическая формы ХСН практически не отличаются клинически, но в основе имеют разные патогенетические механизмы.

– Каковы основные причины развития ХСН в нашей стране?

– Прежде всего недостаточный контроль уровня АД и эпидемический рост ожирения и диабета среди населения. При этом возрастает частота именно диастолической формы заболевания, протекающей с сохраненной систолической функцией левого желудочка. У таких пациентов ключевой показатель сократительной способности миокарда – фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) остается

в пределах нормы ($\geq 50\%$). Но многие врачи по-прежнему, «по старинке», считают, что только сниженная фракция выброса левого желудочка свидетельствует о развитии сердечной недостаточности. Это во многом усложняет своевременную диагностику и назначение адекватной терапии больным ХСН. Алгоритм лечения пациентов с симптомами ХСН должен включать всестороннее обследование, назначение комплексной терапии с акцентом на борьбе с базовыми заболеваниями, будь то АГ или ИБС, или заболеваниями, сопровождающимися процессами микрососудистого воспаления.

– Какие, на ваш взгляд, подходы к лечению ХСН наиболее перспективны?

– Современная концепция лечения ХСН должна быть направлена на замедление прогрессирования заболевания и защиту органов-мишеней от поражения. Повторю: медикаментозная терапия пациентов с систолической формой ХСН с низкой фракцией выброса подразумевает использование препаратов нейрогуморальной триады – блокаторов РАС – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), при их непереносимости – блокаторов рецепторов ангиотензина II (сартанов), бета-блокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Несмотря на доказанную эффективность данной триады препаратов, в отечественной клинической практике подобная терапия назначается лишь 13% пациентов с низкой фракцией выброса. Скорее всего это связано с недостаточным уровнем компетентности и образования врачей первичного звена.

На сегодняшний день единственно правильной представляется комбинированная терапия с использованием триады современных препаратов. Причем эта триада является скорее базисной терапией, которая может и должна совершенствоваться с появлением новых классов препаратов. Так, в масштабном исследовании PARADIGM с участием свыше 8000 пациентов с ФВЛЖ $\leq 35\text{--}40\%$ было доказано преимущество препарата Юперии (так называемый надмолекулярный комплекс «валсартан + сакубитрил») перед «классическим» иАПФ эналаприлом по влиянию на общую, сердечно-сосудистую и внезапную смертность, частоту госпитализаций и ряд других показателей. Препарат может быть рекомендован в качестве эффективной замены иАПФ при условии гемодинамической стабильности как в амбулаторных, так и стационарных условиях. Результаты исследования PARADIGM показали, что Юперии превосходит эналаприл также по показателям переносимости и безопасности. Кроме того, последние данные позволяют утверждать, что комплекс «сакубитрил + валсартан» оказывает активное противовоспалительное действие, которое может быть принципиально важным в ле-

чении больных с диастолическими формами ХСН.

Рациональная схема терапии сердечно-сосудистых заболеваний предполагает применение препаратов с определенными специфическими свойствами. Например, нередко ситуации, когда на фоне терапии бета-блокаторами достичь полного контроля частоты сердечных сокращений не удается. Тогда дополнительное назначение ингибитора If-каналов пейсмейкерных клеток синусового узла препарата ивабрадин позволяет добиться искомого результата по снижению частоты сердечных сокращений, что в конечном итоге отражается на снижении смертности от сердечной недостаточности. Еще пример: при постинфарктном кардиосклерозе для нормализации гемодинамики и сердечного ритма неплохо зарекомендовал себя препарат омега-3-полиненасыщенных жирных кислот Омакор. В целях снижения риска развития инсультов, системных эмболий пациентам с фибрилляцией предсердий неклапанной природы обязательно назначают пероральные антикоагулянты, такие как апиксабан, ривароксабан или дабигатран. При недостаточном контроле уровня АД у пациентов с сердечной недостаточностью и АГ к терапии иАПФ или другими антигипертензивными препаратами могут быть добавлены дигидропиридиновые антагонисты кальция. При необходимости в схему терапии включают противоритмические средства.

К немедикаментозным методам лечения больных ХСН относится кардиоресинхронизирующая терапия (CRT). В ее основе лежит искусственная синхронизация работы всех камер сердца, часто нарушенная при инфаркте миокарда и проявляющаяся в блокаде проведения, чаще левой ножки пучка Гиса. Стимуляция осуществляется с помощью специального электрокардиостимулятора с тремя стимулирующими электродами: один стимулирует предсердия, другой – правый желудочек, третий – левый желудочек. Метод, доказавший свою эффективность, продолжает активно развиваться и совершенствоваться.

Без сомнения, своевременное и систематическое лечение АГ с эффективным контролем уровня АД, ИБС, других сопутствующих заболеваний является основой профилактики развития как собственно ХСН, так и ее прогрессирования до терминальных стадий.

– В чем особенности амбулаторного ведения больных с ХСН?

– Амбулаторное ведение больных предполагает, что они находятся в состоянии компенсации, и предусматривает тщательный контроль за состоянием пациентов с проведением профилактических мероприятий для предупреждения декомпенсации. Например, больным ХСН в обязательном порядке проводится сезонная вакцинация от гриппа, необ-

ходим строгий контроль за течением сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, обструктивной болезни легких и др.).

Как известно, приверженность больных терапии – один из основных факторов, влияющих на ее эффективность. Среди причин декомпенсации ХСН у пациентов даже с низкой фракцией выброса (!) на первом месте стоит низкая приверженность, невыполнение врачебных рекомендаций по диете и приему препаратов. Важнейшая задача врачей на этапе амбулаторного ведения пациентов с ХСН – повысить их приверженность медикаментозной терапии и соблюдению норм здорового образа жизни (диета, водный режим, физическая активность в соответствии с показаниями).

– Как повысить приверженность лечению больных с впервые выявленными сердечно-сосудистыми заболеваниями?

– Низкая приверженность пациентов лечению считается одной из основных причин прогрессирования как АГ, так и ХСН. Действительно, даже у тяжелых пациентов с ХСН, получающих лечение в стационаре по поводу декомпенсированного состояния, отмечается низкая приверженность систематическому выполнению врачебных назначений. Но дело в том, что сердечная недостаточность в отличие от других заболеваний носит непрерывно «деградирующий» характер. Очередная госпитализация из-за декомпенсации не позволяет вернуться на прежний функциональный уровень, каждый последующий функциональный уровень ниже предыдущего. Что касается впервые выявленных больных с ХСН, они должны быть сразу проинформированы о необходимости постоянно контролировать состояние и не прерывать медикаментозную

терапию. Опыт и умение врача убедить в этом пациента – один из ключевых факторов, от которых зависит приверженность лечению.

В отечественном исследовании ШАНС оценивали влияние обучения и амбулаторного наблюдения больных с выраженной сердечной недостаточностью на частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, необходимость усиления терапии ХСН, динамику клинического состояния пациентов, качество их жизни. С пациентами проводили обучающие занятия, а впоследствии по телефону контролировали состояние и приверженность терапии. По данным исследования, такие контролируемые меры способствовали значительному снижению частоты госпитализаций и смертности в группе активного ведения больных ХСН.

– Какие меры профилактики сердечно-сосудистых заболеваний вы считаете приоритетными?

– Можно условно выделить два взаимодополняющих вида профилактики: медицинский и социальный. При этом меры социального воздействия по эффективности не уступают и даже превосходят медицинские. В первую очередь к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний относят систему оздоровительных мероприятий: физическую активность, отказ от вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем, переедание), исключение стрессовых ситуаций. Как видите, ничего нового. Это то, что называется здоровым образом жизни. Кто бережет себя и заботится о собственном здоровье, тот меньше болеет и дольше живет. Эта формула актуальна во все времена и для всех народов. ■

Диастолическая функция сердца при дисплазии соединительной ткани



Ю.В. Терещенко – к.м.н., Г.И. Нечаева – д.м.н., профессор, В.В. Потапов – к.м.н., М.И. Шупина – к.м.н., Е.Н. Логинова – к.м.н., Е.В. Надей – к.м.н., Т.П. Кабаненко
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск

В статье приведен анализ литературных данных по вопросам диагностики состояния диастолической функции у лиц молодого возраста с признаками дисплазии соединительной ткани. Обсуждается проблема диагностики доклинической диастолической дисфункции левого желудочка, а также возможность влияния особенностей соединительнотканного каркаса сердца у лиц с дисплазией соединительной ткани на функциональное состояние предсердий и диастолическую функцию левого желудочка.

Ключевые слова: ангиология, диастолическая функция левого желудочка, дисплазия соединительной ткани, доклиническая диастолическая дисфункция, кардиология, лица молодого возраста, функциональное состояние левого предсердия.

Yu.V. Tereschenko, G.I. Nechaeva, V.V. Potapov, M.I. Shupina, E.N. Loginova, E.V. Nadey, T.P. Kabanenko

Diastolic cardiac function in connective tissue dysplasia

The article analyzes literature data on the diagnostics of diastolic function condition in young patients with signs of connective tissue dysplasia. The problem of diagnostics of pre-clinical left-ventricular diastolic dysfunction was discussed, as well as possible influence of peculiarities of connective-tissue cardiac frame in patients with connective tissue dysplasia on functional condition of auricles and left-ventricular diastolic function.

Keywords: left-ventricular diastolic function, connective tissue dysplasia, pre-clinical diastolic dysfunction, cardiology, young persons, left-auricular functional condition.

Состояние диастолической функции сердца является значимым предиктором кардиоваскулярных событий и сердечной недостаточности [1–4]. Несмотря на то, что в последнее время был сделан большой шаг вперед в эхокардиографической оценке диастолической функции левого желудочка [5], разграничение нормальной и нарушенной диастолической функции остается сложной задачей [6].

Изменения диастолической функции сердца появляются рано. Доклиническая диастолическая дисфункция (pre-clinical diastolic dysfunction) левого желудочка (ЛЖ) в широком смысле проявляется признаками нарушения диастолической функции в отсутствие проявлений застойной сердечной недостаточности и с нормальной систолической функцией. Эта ста-

дия нарушения диастолической функции ЛЖ не до конца понятна, но, несомненно, имеет определенное клиническое значение. В нескольких оригинальных исследованиях было показано, что доклиническая диастолическая дисфункция ЛЖ является распространенным явлением и с течением времени прогрессирует до симптомной сердечной недостаточности. Показано, что пациенты с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией или сахарным диабетом имеют значительно более высокий риск прогрессирования доклинической диастолической дисфункции ЛЖ до сердечной недостаточности и смерти. С учетом этих результатов и высокой распространенности сердечной недостаточности понятие доклинической диастоличе-

ской дисфункции необходимо для снижения заболеваемости и смертности от сердечной недостаточности [7].

Есть мнение, что парадигма, в которой диастолическая дисфункция ЛЖ проходит в своем развитии стадии от нарушения релаксации до повышенной жесткости желудочков, не подходит для применения у детей, и с этим мнением нельзя не согласиться относительно лиц молодого возраста [8].

Выявление ранних признаков нарушения диастолической функции, безусловно, должно основываться на комплексной оценке большого количества эхокардиографических параметров: размера и объемов левого предсердия (ЛП), доплеровских показателей трансмитрального потока и потока легочных вен, данных ткане-

вой доплерографии и двумерного отслеживания пятен серой шкалы (speckle tracking imaging или 2D-strain) [5, 9]. Улучшить оценку диастолы может ее рассмотрение в единстве с систолической функцией [8]. Однако у каждого из многочисленных параметров эхокардиографической оценки диастолы функции ЛЖ имеются ограничения использования, а методика оценки требует дальнейшего развития перед тем как быть использованной в ежедневной практике у детей и лиц молодого возраста.

Несмотря на большую давность использования линейных размеров ЛП, определение его объемов считается более точной и воспроизводимой методикой [10]. Размеры и индексы объемов полости ЛП являются общепризнанными маркерами сердечно-сосудистого риска, такими как впервые возникший инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, транзиторная ишемическая атака, инсульт и смерть в результате кардиоваскулярных причин [11–15].

Размеры тела в значительной степени определяют размеры ЛП. Для оценки этого влияния размер ЛП должен быть индексирован к размерам тела: для этой цели используют площадь поверхности тела [16, 17]. Но интерпретация полученных изменений нормированного объема ЛП может быть затруднена конституциональными особенностями телосложения, что справедливо не только для лиц с ожирением, но и с недостаточной массой тела, что наблюдается при дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Гендерные различия в размере ЛП почти полностью обусловлены различиями в размере тела. У лиц без сердечно-сосудистых заболеваний индекс объема ЛП не зависит от возраста [16, 18].

Принципиальная роль левого предсердия – регуляция наполнения ЛЖ и эффективности работы сердечно-сосудистой системы за

счет функционирования ЛП в качестве резервуара для крови, поступающей из легочных вен во время систолы желудочков, проводника, или шунта, крови (в том числе напрямую из легочных вен в ЛЖ) во время ранней диастолы и помпы в позднюю диастолу [19].

Состояние резервуарной функции ЛП зависит от его способности к растяжению, что связано как с упругими свойствами миокарда предсердий, так и с состоянием соединительнотканного каркаса сердца. У лиц с ДСТ соединительнотканый каркас сердца более растяжим из-за структурно-функциональных особенностей соединительной ткани. В результате генетических мутаций, приводящих к ДСТ, цепи коллагена и эластина формируются неправильно и образованные ими структуры не выдерживают должных механических нагрузок. Также резервуарная функция левого предсердия зависит от величины смещения основания сердца к верхушке во время систолы желудочков и конечно-систолического объема ЛЖ, то есть сократительной функции ЛЖ [20, 21]. В результате этого движения основания сердца резко снижается давление в ЛП и возникает «присасывающий» эффект для потока легочных вен.

Функция ЛП как проводника крови в ЛЖ в фазу ранней диастолы зависит не только от растяжения ЛП, но и от растяжения и расслабления ЛЖ.

Эффективность сократительной функции левого предсердия определяется величиной и продолжительностью сокращения ЛП и зависит от величины венозного возврата (преднагрузка), конечно-диастолического давления в ЛЖ (постнагрузки) и его систолического резерва [21].

У здоровых лиц есть определенное соотношение этих фракций кровотока – 40%, 35% и 25% для фракции резервуара, шунта и помпы соответственно [19]. При изменении условий наполнения ЛЖ происходит коррекция этой пропорции для поддержания ударного

объема ЛЖ [18]. В частности, при замедлении расслабления желудочков уменьшается вклад фракции пассивного опорожнения ЛП из-за снижения градиента давления между ЛП и ЛЖ в раннюю диастолу, но компенсаторно увеличивается его резервуарная и контрактильная фракции. Увеличение фракции пассивного опорожнения ЛП, когда ЛП в основном работает в качестве кондуита крови в ЛЖ, наблюдается при прогрессировании диастолической дисфункции до псевдонормального и рестриктивного паттернов. При этом резервуарная и контрактильная функции ЛП значительно нарушены.

В ряде работ, посвященных изучению диастолической функции на фоне ДСТ, выявлено уменьшение соотношения Е/А трансмитрального кровотока, увеличение времени замедления кровотока в раннюю диастолу (DT) и времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) [22–26], что связывалось с недостатком макроэргов, принимающих непосредственное участие в процессе расслабления ЛЖ. Изменения диастолической функции ЛЖ на ранних стадиях сердечно-сосудистых заболеваний традиционно связывают также с замедлением расслабления ЛЖ, тем более что именно этот показатель способен относительно быстро меняться с течением времени, а упругие свойства соединительнотканного каркаса сердца считаются константой. При ДСТ характеристики соединительной ткани и связанной с ее свойствами способности растягиваться и обеспечивать, в частности, резервуарную функцию ЛП, значительно отличаются от таковой у лиц без ДСТ, что может быть связано как с чрезмерной дегградацией коллагена соединительной ткани, так и с синтезом неполноценных волокон коллагена, не способных выполнять в полной мере свои физиологические функции.

Единичные работы были посвящены структурной неполноценности и снижению регенеративной способности соединительной ткани у лиц с ДСТ при присоедине-

нии кардиологической патологии, в частности инфаркта миокарда. При этом наличие ДСТ влияет на характер течения, частоту и тяжесть осложнений при инфаркте миокарда. Есть данные о более частом развитии дезадаптивного варианта постинфарктного ремоделирования сердца на фоне ДСТ, характеризующегося преобладанием процессов дилатации полости ЛЖ со снижением его сократительной способности над процессами гипертрофии миокарда, а также большей частотой развития суправентрикулярных и желудочковых нарушений ритма [27, 28]. Также есть данные о наличии грубых нарушений диастолической функции ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда, более выраженных на фоне ДСТ, что объяснялось наследственными особенностями организации соединительнотканного каркаса сердца в формировании патофизиологических механизмов адаптации при постинфарктном кардиосклерозе [29], то есть изменениями процессов репаративного фиброза и качеством образующейся рубцовой ткани. Детальный анализ биохимических маркеров постинфарктного репаративного фиброза показал, что при развитии острой сердечной недостаточности усилен обмен коллагена, увеличе-

но содержание сульфатированных гликозаминогликанов при активации матриксной металлопротеиназы-2 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1. При нарушении ритма отмечено усиление обмена коллагена, протеогликанов и снижение содержания фибронектина на фоне повышенного уровня тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1. При аневризме сердца ускорена деградация коллагена на фоне низкого содержания сульфатированных гликозаминогликанов, матриксной металлопротеиназы-9, но высокого содержания тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 [30].

При изучении вопросов регуляции процессов ремоделирования соединительной ткани выявлено наличие изменения процессов аутоиммунитета к коллагенам разных типов и цитокинового профиля у пациентов с пролапсом митрального клапана [31], анализ экспрессии молекул адгезии у молодых пациентов с ДСТ позволяет не только установить нарушения в клеточной регуляции соединительнотканного гомеостаза, но и определить особенности дисбаланса адгезивных молекул в зависимости от характера диспластического фенотипа [32].

Таким образом, лица с ДСТ, по всей видимости, имеют более высокий риск развития сердечной недостаточности, особенно при присоединении сердечно-сосудистых заболеваний, хотя имеют минимальные структурные изменения (изменения геометрии ЛЖ, особенности структуры и функции клапанного аппарата сердца, малые аномалии развития) без признаков сердечной недостаточности, что требует пристального внимания и дальнейших исследований. С учетом влияния состояния диастолической функции ЛЖ на прогноз и частого вовлечения сердечно-сосудистой системы у лиц с ДСТ необходимо мониторировать состояние диастолической функции ЛЖ, особенно при присоединении кардиологической патологии, ожидая ее ухудшение. Эхокардиография может предоставить ценные сведения для понимания происходящих в сердце процессов, однако возможности подходов к лечению выявленных функциональных и структурных изменений до сих пор весьма ограничены [33]. Изучение метаболизма компонентов внеклеточного матрикса миокарда и диастолической функции сердца необходимо для поиска мишеней фармакологического воздействия и разработки своевременной стратегии лечения. ■

Список литературы

1. Nadruz W., Shah A.M., Solomon S.D. Diastolic Dysfunction and Hypertension // *Med Clin North Am.* – 2017, Jan; 101 (1): 7–17. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.08.013.
2. Mitter S.S., Shah S.J., Thomas J.D. A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure // *J. Am Coll Cardiol.* – 2017, Mar 21; 69 (11): 1451–1464. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.037.
3. Pearson M.J., Mungovan S.F., Smart N.A. Effect of exercise on diastolic function in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis // *Heart Fail Rev.* – 2017, Mar; 22 (2): 229–242. DOI: 10.1007/s10741-017-9600-0.
4. Thomas L., Abhayaratna W.P. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2017, Jan; 10 (1): 65–77. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.11.003.
5. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu B.A., Waggoner A.D. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur Heart J. Cardiovasc Imaging.* – 2016, Jul 15. pii: jew082.
6. Hernandez-Suarez D.F., Kim Y., López F.M., Ramakrishna H., López-Candales A. Qualitative Assessment of Color M-Mode Signals in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function: A Proof of Concept Study // *J. Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2019, Jun 8. pii: S1053-0770(19)30510-5.
7. Wan S.H., Vogel M.W., Chen H.H. Pre-clinical diastolic dysfunction // *J. Am Coll Cardiol.* – 2014, Feb 11; 63 (5): 407–416. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.063.
8. Mawad W., Friedberg M.K. The continuing challenge of evaluating diastolic function by echocardiography in children: developing concepts and newer modalities // *Curr Opin Cardiol.* – 2017; 32 (1): 93–100.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Лечащий врач», №7, 2019 г., стр. 46–48.

Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория



И.В. Счастливцев – к.м.н., доцент, К.В. Лобастов – к.м.н., доцент,
С.Н. Цаплин – к.м.н., доцент, Д.С. Мкртычев – студент 6-го курса
Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова, г. Москва

На протяжении многих лет не существовало модели, способной объяснить сложные процессы взаимодействия различных факторов свертывания крови, приводящих к остановке кровотечения. Одной из самых успешных моделей, способных частично отразить механизмы гемостаза, долгое время была каскадная теория. Каскадная модель прекрасно объясняет процессы, происходящие во время свертывания *in vitro*, но оказалась полностью несостоятельной в попытках оценить процессы, происходящие *in vivo*. Существенным недостатком каскадной модели является невозможность проследить взаимодействие клеток, несущих на своей поверхности тканевой фактор, тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, поскольку данные условия невозможно имитировать. Пришедшая на смену каскадной клеточная теория уделяет внимание не только происходящему во время коагуляции взаимодействию плазменных факторов свертывания, но и учитывает роль тромбоцитов как важных участников процессов свертывания. В ее основе – четырехступенчатый каскад реакций, включающий в себя следующие стадии: инициация, амплификация, пропагация, терминация. Клеточная теория гемостаза способна отразить сложный процесс взаимодействия всех звеньев гемостаза, способна ответить на вопросы, связанные с проблемами у пациентов с нарушениями свертывающей системы. Клеточная теория гемостаза позволяет более точно отразить процессы гемостаза *in vivo* и правильно интерпретировать результаты тестов и патофизиологические механизмы нарушений свертывающей системы. Применяемые для оценки системы гемостаза глобальные тесты (тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика) обладают большей комплиментарностью с клеточной теорией гемостаза.

Ключевые слова: гемостаз, клеточная теория, каскадная теория, антикоагулянт, факторы свертывания, тромбоцит.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

I.V. Schastlivtsev – Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, K.V. Lobastov – Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, S.N. Tsaplin – Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, D.S. Mkrtychev – 6th year student
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Modern view on hemostasis system: cell theory

For many years, there has been no model capable of explaining the complex processes of interaction between various blood-clotting factors leading to a stop of bleeding. One of the most successful models able to partially reflect the mechanisms of hemostasis for a long time was the cascade theory. The cascade model perfectly explains the processes occurring during coagulation *in vitro*, but was completely inadequate in attempts to evaluate the processes occurring *in vivo*. A significant drawback of the cascade model is the impossibility to trace the interaction of cells carrying the tissue factor, platelets and plasma coagulation factors on their surface, since these conditions cannot be imitated. The cell theory, which has replaced the cascade theory, pays attention not only to the interaction of plasma coagulation factors, but also takes into account the role of platelets as important participants of coagulation processes. It is based on a four-stage reaction cascade that includes the following stages: initiation, amplification, propagation, and termination.

The cell theory of hemostasis is able to reflect the complex process of interaction of all the links of hemostasis and answer questions related to the problems in patients with disorders of the coagulation system. The cell theory of hemostasis allows to reflect more precisely the processes of hemostasis *in vivo* and to interpret correctly the results of tests and pathophysiological mechanisms of disorders of the coagulation system. Global tests (thrombin generation assay, thromboelastography, thrombodynamics) used for hemostasis system evaluation are more complimentary with cell theory of hemostasis.

Keywords: hemostasis, cell theory, cascade theory, anticoagulant, coagulation factors, platelet.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Введение

Во времена Аристотеля, Гиппократ и Галена считалось, что кровотечение останавливается вследствие соприкосновения крови с воздухом. Это объяснялось тем, что кровь остывает вне сосудистого пространства, а снижение температуры, предположительно, приводит к свертыванию [1].

В 1905 г. П. Моравиц представил миру 4-факторную («классическую») модель гемостаза, в которой кальций служил катализатором реакции превращения протромбина в тромбин (рис. 1) [2]. Тромбин, в свою очередь, уже выступал ключом к реакции превращения фибриногена в фибрин. Однако данная теория не могла объяснить, почему у пациентов с нормальным уровнем вышеупомянутых факторов развивались кровотечения.

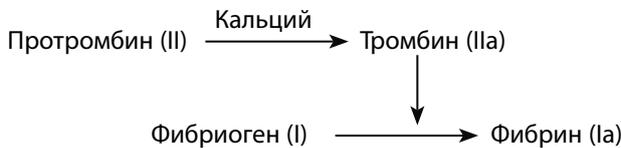


Рисунок 1. Классическая теория гемостаза

Каскадная модель гемостаза

Каскадная теория гемостаза (рис. 2), предложенная в 1964 г. Р.Г. Макфарлейн, Э.У. Дэви и О. Ратнофф, хорошо известна [3, 4]. Более пятидесяти лет она применялась как основная модель гемостаза. Каскадная модель включает в себя внутренний путь, активируемый компонентами, которые можно обнаружить во внутрисосудистом пространстве, внешний путь, названный так, поскольку запускается элементами, в норме отсутствующими во внутрисосудистом пространстве, и, наконец, общий путь коагуляции, в который объединяются внешний и внутренний пути.

Внешний путь

Для активации внешнего пути свертывания требуется тканевой фактор (TF), расположенный в субэндотелиальном слое. Возможность взаимодействия субэндотелиального слоя с кровью возникает только при травматизации стенки сосуда [5]. Данный путь инициируется при контакте VII фактора с TF, что приводит к активации данного фактора и образованию комплекса VIIa-TF. Образованный комплекс VIIa-TF способен активировать IX и X факторы. В свою очередь, Xa-фактор вместе с Va образуют протеолитический комплекс, участвующий в реакции превращения протромбина в тромбин, что в дальнейшем приведет к образованию фибринового сгустка.

Внутренний путь

Внутренний путь активируется при контакте XII фактора с коллагеном, что инициирует активацию данного фактора и образование белковых комплексов, включающих в себя калликреин и высокомолекулярный кининоген (белок, участвующий в активации XII фактора). Далее друг за другом активируются XI, а затем IX факторы свертывания. Активированный IX фактор способен образовывать комплекс с VIII фактором, что в дальнейшем способствует активации X фактора [2].

Далее друг за другом активируются XI, а затем IX факторы свертывания. Активированный IX фактор способен образовывать комплекс с VIII фактором, что в дальнейшем способствует активации X фактора [2].

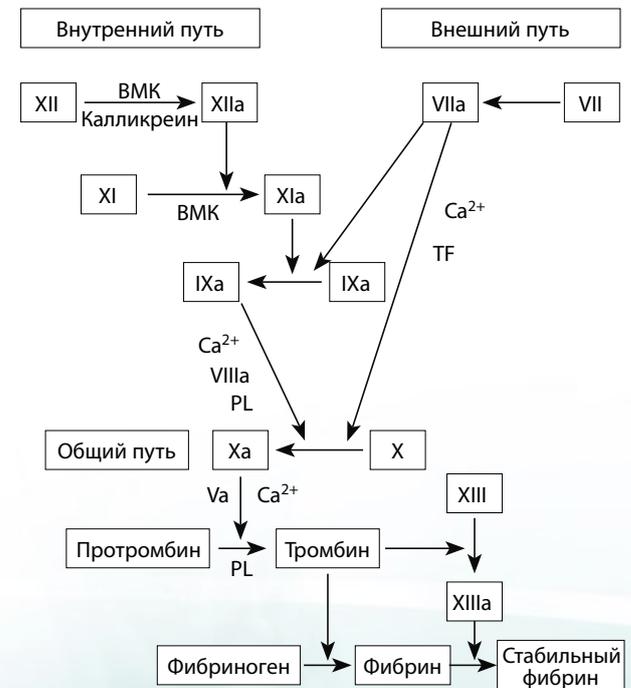
Общий путь

Общий путь протекает посредством образования протромбиназного комплекса (состоящего из факторов Xa, Va, кальция и фосфолипидов), осуществляющего частичный протеолиз протромбина (II фактор), тем самым превращая его в тромбин [5]. В последующем под действием тромбина происходит трансформация фибриногена в фибрин.

Каскадная модель гемостаза, включающая в себя внешний и внутренний, а также общий путь, прекрасно объясняет процессы, происходящие *in vitro*, однако она не может объяснить механизмы возникновения патологий системы свертывания, когда речь заходит о коагуляции *in vivo*. К настоящему моменту накопились аргументы, ставящие под сомнение каскадную теорию гемостаза [2].

Во-первых, дефицит XII фактора удлинит аЧТВ (лабораторный показатель, отражающий состояние внутреннего пути свертывания), что, казалось бы, должно приводить к развитию кровотечений. Однако у пациентов с низкими значениями XII фактора кровотечения не возникают [6, 7].

Во-вторых, низкое количество высокомолекулярных кининогенов и прекалликреина подразумевает возникновение спонтанных кровотечений, чего в реальной практике не происходит [2].



Ca²⁺ – ионы кальция, PL – фосфолипиды, TF – тканевой фактор, БМК – высокомолекулярный кининоген.

Рисунок 2. Каскадная теория гемостаза

Попытка объяснить отсутствие кровотечений при дефиците XII фактора, высокомолекулярных кининогенов и прекалликреина компенсацией свертывающей системы за счет работы внешнего пути гемостаза опровергается развитием кровотечений при недостатке других факторов свертывания.

В-третьих, при гемофилии А внешний путь коагуляции не способен компенсировать низкое количество фактора VIII [7, 8].

В-четвертых, у пациентов с гемофилией В, характеризующейся дефицитом плазменного фактора свертывания IX, наблюдаются множественные кровотечения, хотя внешний путь свертывания не затронут [7, 8].

В-пятых, дефицит XI фактора, который встречается при гемофилии С, у некоторых пациентов проявляется умеренной кровоточивостью [9].

В шестых, как оказалось, отсутствие сбоя в работе внутреннего каскада не способно компенсировать дефицит факторов внешнего пути. Низкое содержание VII плазменного фактора вызывает кровотечения, несмотря на то, что внутренний путь коагуляции по-прежнему функционирует [9].

Таким образом, был сделан вывод о том, что внутренний и внешний пути гемостаза не способны независимо друг от друга завершить процесс коагуляции, а каскадная теория гемостаза не может отразить полную картину взаимодействия плазменных факторов свертывания в процессе свертывания крови и нуждается в пересмотре. Данное обстоятельство подтолкнуло к созданию клеточной теории гемостаза.

Клеточная теория гемостаза

Основоположниками клеточной теории гемостаза (рис. 3) стали М. Хоффман и Д. Монро [2]. Нет однозначного мнения о том, сколько стадий включает в себя данная модель коагуляции, поскольку не все авторы включают в описание данной теории механизмы, препятствующие дальнейшему распространению процесса тромбообразования [2, 10, 11].

Изначально в 2001 г. М. Хоффман и Д. Монро, описывая клеточную теорию гемостаза, выделили три стадии, последняя из которых характеризовалась образованием фибринового сгустка. Однако авторы уже тогда описали механизмы, препятствующие тромбообразованию за пределами поврежденного участка, при этом не выделяя процессы торможения коагуляции в отдельную стадию. Но поскольку гемостаз – это система, функция которой заключается не только в остановке кровотечения, но и в сохранении жидкого состояния крови, некоторые авторы стали выделять процессы, ограничивающие реакцию тромбообразования, в отдельную стадию – терминацию [2, 10, 11].

В данном обзоре мы будем рассматривать 4-ступенчатый каскад реакций, включающий в себя следующие стадии:

- 1) инициацию;
- 2) амплификацию;
- 3) пропацию;
- 4) терминацию.

Процесс коагуляции начинается с образования комплекса VII-TF (рис. 4). Тканевой фактор не присутствует во внутрисосудистом пространстве в норме, но синтези-

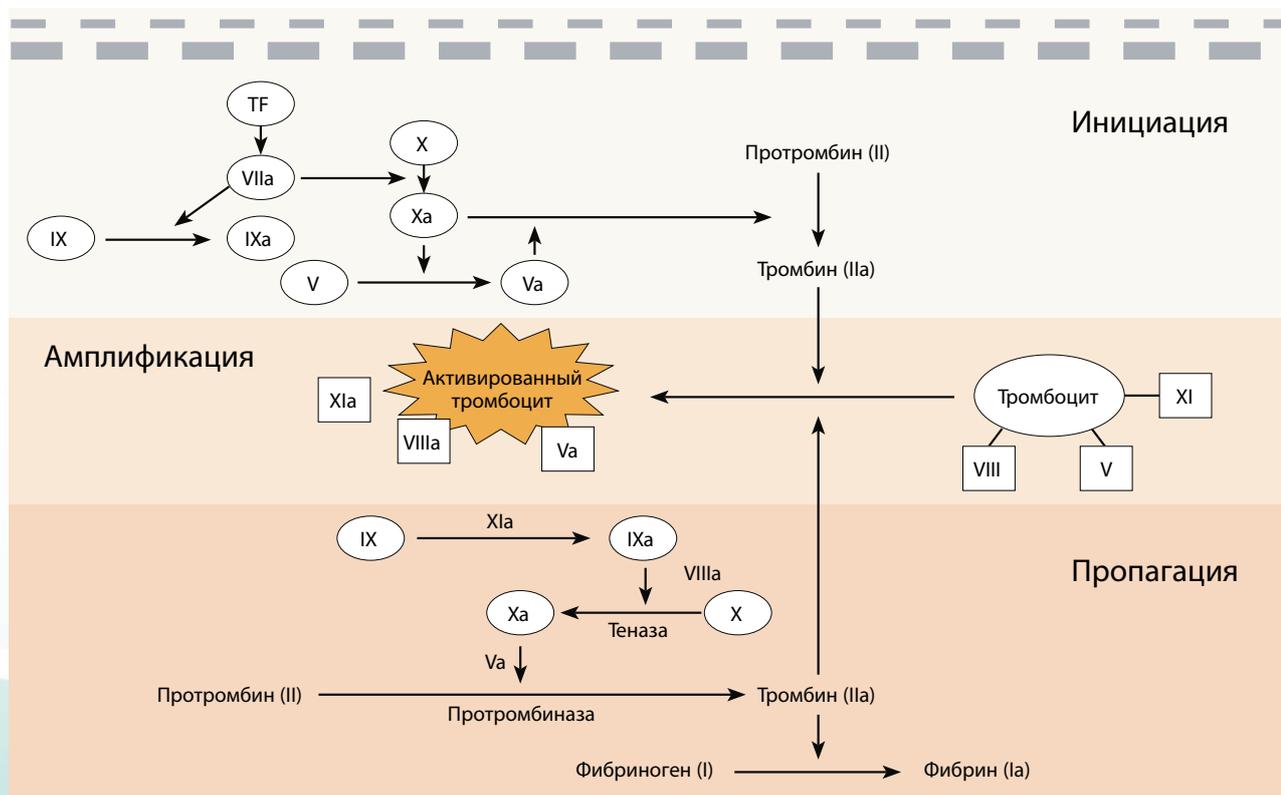
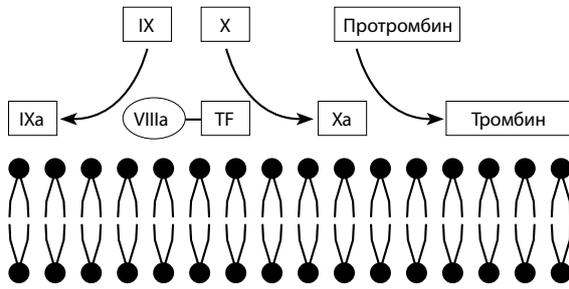


Рисунок 3. Клеточная теория гемостаза

руется гладкомышечными клетками и фибробластами и присутствует на их мембране. Лейкоциты, эндотелиальные клетки и тромбоциты также содержат тканевой фактор [2].

Инициация



TF – тканевой фактор

Рисунок 4. Фаза инициации

Этапы стадии инициации:

I. Связывание TF и фактора VII

При травматизации сосудистой стенки кровь контактирует с клетками, на мембране которых расположен TF, что позволяет VII фактору сформировать комплекс TF-VIIa-Ca²⁺ [2].

II. Активация IX и X факторов

Сформированный комплекс TF-VIIa-Ca²⁺ активирует IX и X факторы [5, 12]. При этом по механизму положительной обратной связи Xa стимулирует образование новых порций VII фактора. Xa-фактор способен на активацию фактора V, что позволяет образовывать в дальнейшем комплекс Va-Xa-Ca²⁺.

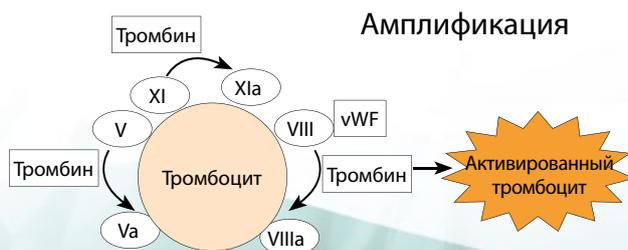
III. Образование тромбина

Комплекс Va-Xa-Ca²⁺ участвует в образовании небольших порций тромбина, последний играет важную роль в стадии амплификации.

На эндотелии постоянно присутствует ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), связывающий Xa-фактор, образуя, таким образом, комплекс TFPI-Xa, способный ингибировать TF-VIIa-Ca²⁺. Также стоит помнить об основном ингибиторе тромбина и многих активированных факторов, антитромбине III, который также препятствует чрезмерному образованию тромбина.

Амплификация

Амплификация происходит непосредственно на поверхности тромбоцитов и включает в себя следующие процессы (рис. 5):



vWF – фактор Виллебранда

Рисунок 5. Фаза амплификации

I. Активация тромбоцитов

Под влиянием тромбина происходит активация тромбоцитов и их адгезия на поврежденной поверхности сосуда. Данный процесс опосредован фактором Виллебранда. Активированные тромбоциты высвобождают в плазму крови серотонин, АДФ, фактор Виллебранда (vWF), фибриноген и другие факторы, способствующие процессу свертывания.

II. Активация факторов V, VIII и XI

Тромбин также активирует V, VIII, связанный с фактором Виллебранда, и XI факторы [13], расположенные непосредственно на мембране тромбоцитов, которые в дальнейшем участвуют в образовании теназных и протромбиназных комплексов.

Важно помнить, что VIII фактор находится в комплексе с фактором Виллебранда (vWF), который препятствует его разрушению [14]. Когда происходит активация VIII фактора, данный комплекс разрушается, позволяя vWF участвовать в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов.

III. Образование теназы

VIIIa фактор при участии фосфолипидов и кальция образует комплекс с IXa-фактором. Образованный комплекс, также называемый теназой, способен активировать X фактор [15]. Под влиянием теназы скорость накопления Xa-фактора увеличивается в 50–100 раз.

IV. Образование протромбиназы и тромбина

После активации Xa-фактор при участии фосфолипидов и кальция способен образовать комплекс с Va фактором, также известный как протромбиназа [15]. Данный комплекс способен приводить к образованию огромного количества тромбина. Это явление получило название «тромбиновый взрыв» (рис. 6).

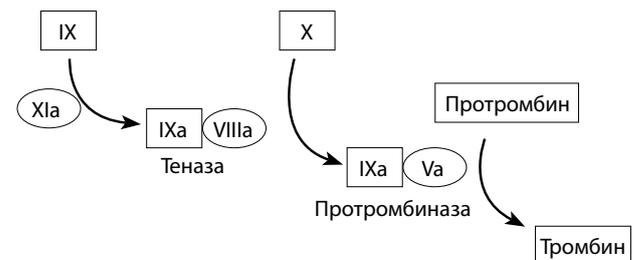


Рисунок 6. Образование теназы и протромбиназы

Пропагация

Стадия пропагации включает в себя активацию IX фактора (уже под влиянием XIa-фактора) и дальнейшее образование теназного комплекса, что приводит к образованию новых порций протромбиназы, частичному протеолизису протромбина и, таким образом, образованию нового тромбина.

Этапы стадии пропагации:

I. Образование фибрина

Тромбин участвует в реакции активации фибриногена, способствуя его превращению в фибрин-мономер. Данный белок в дальнейшем образует фибриновый сгусток [16].

II. Образование XIIIa-фактора и фибринового сгустка

Под влиянием тромбина происходит активация XIII фактора (фибринстабилизирующего фактора), который способствует образованию изопептидных связей между цепями фибрина и повышению механической стабильности фибрина [16, 17]. Именно участие XIIIa-фактора повышает устойчивость фибринового сгустка к лизису.

Терминация

Если бы в крови не присутствовали ингибиторы свертывающей системы, то тромбин, сформированный на поврежденной поверхности, мог бы привести к коагуляции в зоне здоровых тканей. Именно поэтому процессы свертывания находятся под тщательным контролем противосвертывающей системы, включающей в себя вышеупомянутые антитромбин III и TFPI, протеин С, его кофактор, протеин S. Данные факторы, которые еще называют естественными антикоагулянтами, участвуют в стадии терминации.

TFPI, помимо Ха-фактора, способен также связывать VIIa и TF, образуя четвертичный комплекс, способный инактивировать ранее активированные факторы свертывания и, таким образом, ограничивать коагуляцию [18].

Протеин С, активированный под влиянием комплекса тромбин-тромбомодулин (белок, синтезирующийся неповрежденными эндотелиоцитами и расположенный на их мембране), вместе с протеином S, способны инактивировать факторы Va и VIIIa [19].

Антитромбин III, один из мощнейших антикоагулянтов, образует комплекс с тромбином. В присутствии гепарина скорость инактивации сериновых протеаз (активированных факторов свертывания) увеличивается во много раз.

Заключение

Каскадная модель гемостаза необходима нам для трактовки процессов, которые мы изучаем в лаборатории. Внутренний и общий путь нашли свое отражение в таком лабораторном показателе, как АЧТВ, внешний путь характеризуется таким показателем, как протромбиновое время [2]. Но процессы коагуляции, которые мы можем наблюдать *in vitro*, не отражают полной картины процессов гемостаза *in vivo*. Нельзя проследить взаимодействие клеток, несущих на своей поверхности TF, тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, поскольку данные условия невозможно имитировать. Именно клеточная теория гемостаза способна отразить сложный процесс взаимодействия всех звеньев гемостаза. Клеточная теория гемостаза способна ответить на вопросы, связанные с проблемами у пациентов с нарушениями свертывающей системы. Клеточная теория гемостаза позволяет более точно отразить процессы гемостаза *in vivo* и правильно интерпретировать результаты тестов и патофизиологические механизмы нарушений свертывающей системы. Применяемые для оценки системы гемостаза глобальные тесты (тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика) обладают большей комплиментарностью с клеточной теорией гемостаза. ■

Список литературы

1. Nichols W.L. & Bowie E.J. (Eds). A history of blood coagulation: Charles A. Owen, Jr. Rochester, MN: Mayo Foundation for Medical Education and Research; – 2001. Available at: <https://www.worldcat.org/title/history-of-blood-coagulation/oclc/48480053>.
2. Hoffman M., Monroe D.M. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* – 2001; 85 (6): 958–65. doi: 10.1055/s-0037-1615947.
3. Davie E.W., Ratnoff O.D. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science.* – 1964; 145 (3638): 1310–2. doi: 10.1126/science.145.3638.1310.
4. Macfarlane R.G. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature.* – 1964; 202: 498–9. doi: 10.1038/202498a0.
5. Mann K.G., Brummel-Ziedins K., Orfeo T., Butenas S. Models of blood coagulation. *Blood Cells Mol Dis.* – 2006; 36 (2): 108–17. doi: 10.1016/j.bcmd.2005.12.034.
6. Lämmle B., Wuillemin W.A., Huber I., Krauskopf M., Zürcher C., Pflugshaupt R., Furlan M. Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency – a study on 74 subjects from 14 Swiss families. *Thromb Haemost.* – 1991; 65 (2): 117–21. doi: 10.1055/s-0038-1647467.
7. Gailani D., Renné T. The intrinsic pathway of coagulation: a target for treating thromboembolic disease? *J. Thromb Haemost JTH.* – 2007; 5 (6): 1106–12. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02446.x.
8. Smith S.A. The cell-based model of coagulation. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* – 2009; 19 (1): 3–10. doi: 10.1111/j.1476-4431.2009.00389.x.
9. Cawthorn K.M., van't Veer C., Lock J.B., DiLorenzo M.E., Branda R.F., Mann K.G. Blood Coagulation in Hemophilia A and Hemophilia C. *Blood.* – 1998; 91 (12): 4581–4592. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9616154>.
10. Ferreira C.N., Sousa M.O., Dusse L.M.S., Carvalho M.G. A cell-based model of coagulation and its implications. *Rev Bras Hematol Hemoter.* – 2010; 32 (5): 416–421. doi: 10.1590/S151684842010000500016.
11. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *J. Thromb Thrombolysis.* – 2003; 16 (1/2): 1720. doi: 10.1023/B:TH

Полный список литературы находится в редакции

Возможности применения эплеренона при сердечной недостаточности с позиций доказательной медицины



В.Н. Ларина
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

В статье рассмотрена возможность применения эплеренона при сердечной недостаточности с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, эплеренон, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, альдостерон, систолическая дисфункция.

Классическими симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН) являются одышка, отеки, утомляемость/усталость. Задержка жидкости в организме, перегрузка объемом и формирование отечного синдрома в большинстве случаев приводят к госпитализации и летальным исходам у пациентов с ХСН (рис. 1) [1, 2].

Одышка является проявлением высокого давления в левом желудочке (ЛЖ), застоя крови в венозном русле малого круга кровообращения, приводящего к уменьшению газообмена в легких и раздражению дыхательного центра. Появлению одышки также способствует накопление избыточного количества жидкости в серозных полостях (брюшной, плевральной), что затрудняет экскурсию легких. У некоторых больных одышка может носить приступообразный характер, переходя в приступ удушья, особенно по ночам (*пароксизмальная ночная одышка*). Причинами ее возникновения служат быстрое и выраженное ухудшение сократительной функции миокарда ЛЖ, увеличение венозного притока крови к сердцу и выраженный застой в малом круге кровообращения. Одышка при наклоне туловища вперед (*бендопноэ*) в течение первых 30 с. (обычно при снятии или надевании обуви) является

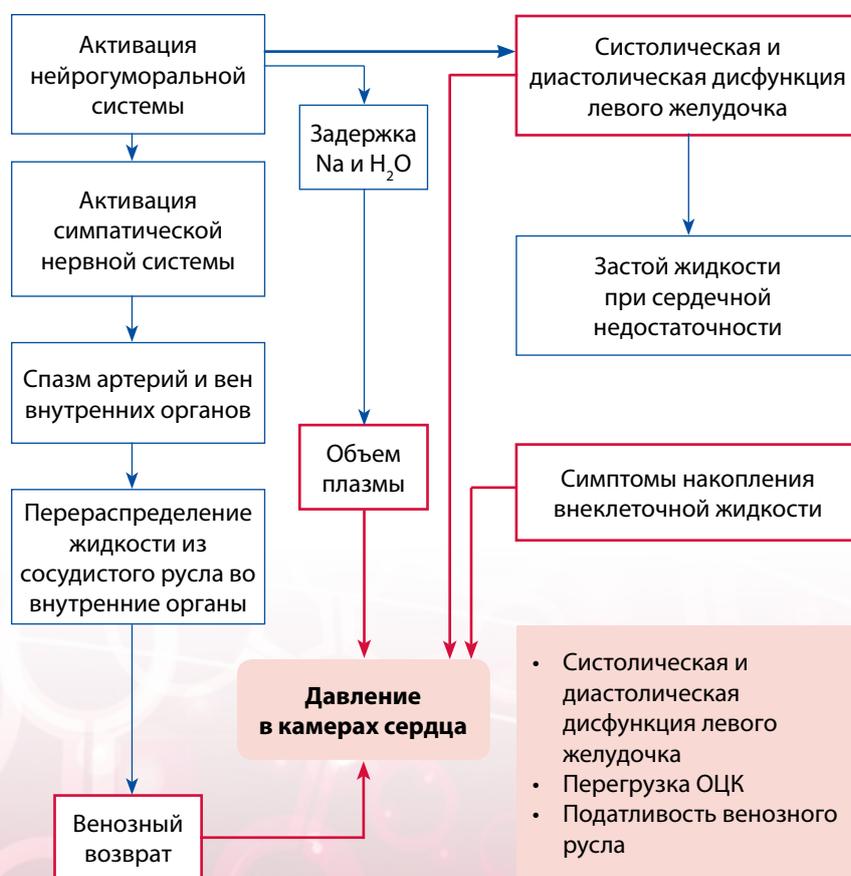


Рисунок 1. Механизмы задержки жидкости в организме при сердечной недостаточности

проявлением увеличения венозного возврата и наполнения левых отделов сердца, правого предсердия, заклинивания легочных капилляров, особенно у лиц с исходно высоким давлением наполнения камер сердца [3, 4].

Наряду с одышкой нередко больных с ХСН беспокоит *непродуктивный кашель*, возникающий в горизонтальном положении, в основном в ночное время или после физической нагрузки. Его возникновение объясняется длительным застоём крови в легких, отеком слизистой оболочки бронхов и раздражением соответствующих кашлевых рецепторов. Периферические отеки на ранних этапах заболевания локализуются в области стоп, лодыжек и появляются во второй половине дня после продолжительного пребывания в вертикальном положении, а по мере прогрессирования ХСН распространяются на область голени, бедер, поясницы, крестца, увеличиваясь к вечеру.

Возможности коррекции отечного синдрома

С целью облегчения симптомов и снижения выраженности признаков застоя жидкости согласно отечественным и европейским рекомендациям необходимо назначать диуретики. Эти рекомендации распространяются абсолютно на все группы пациентов, независимо от фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ) [1, 5, 6].

При декомпенсации сердечной деятельности в комплексной диуретической терапии для увеличения диуреза и преодоления рефрактерности к тиазидным и петлевым диуретикам добавляют антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), которые назначают в высоких дозах (150–300 мг/сут.) в течение 1–3 нед. до достижения компенсации.

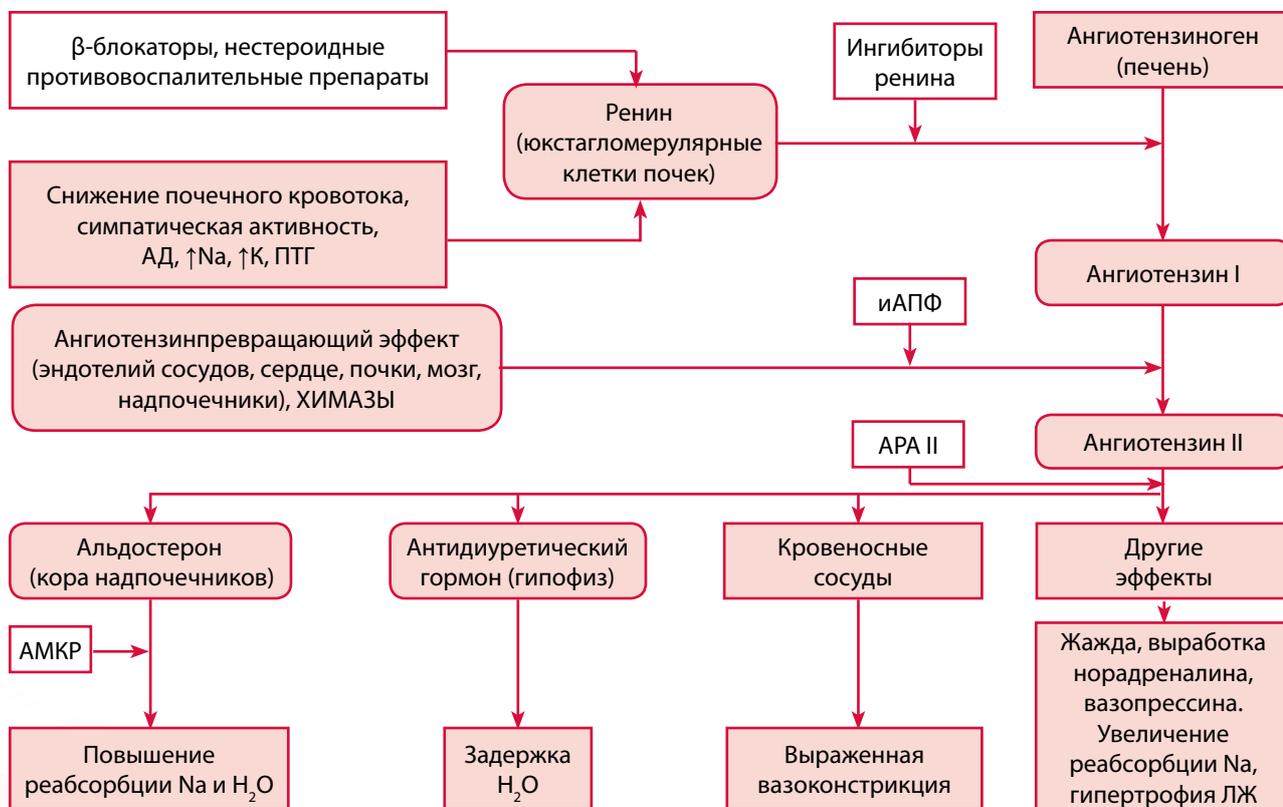
В период компенсации сердечной деятельности АМКР применяют в небольших дозах (12,5–50,0 мг/сут.) в качестве нейрогуморальных модуляторов, которые более полно

блокируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и тем самым улучшают течение заболевания и прогноз жизни больных с ХСН [1, 5, 7] (рис. 2).

Эффекты альдостерона

Альдостерон секретируется в клубочковой зоне надпочечников, стимулирует реабсорбцию натрия и экскрецию калия в почечных канальцах, что позволяет относить его к минералокортикоидным гормонам. За счет снижения перфузии почек, повышения активности ангиотензина II и адренокортикотропного гормона стимулируется высвобождение альдостерона. При ХСН уровень альдостерона в плазме крови может достигать 300 нг/дл, что в 60 раз выше показателей, наблюдаемых в норме (5–15 нг/дл) [8].

Альдостерон способствует задержке натрия и воды в организме, развитию гиперволемии и застою жидкости. К тому же альдостерон является фактором развития кар-



АД – артериальное давление, ПТГ – паратиреоидный гормон, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ЛЖ – левый желудочек.

Рисунок 2. Локализация действия основных лекарственных препаратов на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и их эффекты

диального фиброза – одного из важнейших элементов ремоделирования сердца и прогрессирования ХСН. Эффекты альдостерона реализуются за счет модуляции экспрессии генов в клетке при связывании с минералокортикоидными рецепторами, расположенными в эпителиальных клетках канальцев почек и надпочечников, а также в неэпителиальных клетках гиппокампа, эндотелия и гладкомышечных клетках сердца. Взаимодействие альдостерона с минералокортикоидными рецепторами способствует эндотелиальной дисфункции, усилению тромбоза, снижению сосудистого комплаенса, барорецепторной функции, миокардиальному и сосудистому фиброзу [9, 10]. В эксперименте показано, что стимуляция минералокортикоидных рецепторов приводит к увеличению уровня матричного клеточного белка остеопонтина, усиливающего фиброз и диастолическую дисфункцию миокарда [11].

В последние годы все большее внимание привлекают патофизиологические механизмы, лежащие в основе ассоциации циркулирующего в крови альдостерона и концентрации липидов. Адипозная ткань стимулирует секрецию альдостерона, который, в свою очередь, опосредует дифференцировку адипоцитов, способствуя адипогенезу и воспалению [12]. Помимо этого, существуют исследования, свидетельствующие о повреждающем воздействии высокой концентрации альдостерона на функцию почек с дальнейшей протеинурией [13].

Накапливается все больше доказательств в пользу того, что альдостерон может опосредовать и усугублять повреждающее действие ангиотензина II. Поскольку ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) уменьшают концентрацию альдостерона в плазме, при их применении нередко наблюдается так называемый «эффект ускользания альдостерона» независимо от дозы иАПФ и АРА II. Возможно, что этот феномен объ-

ясняется синтезом альдостерона не только в клубочковой зоне надпочечников, но и клетками эндотелия и кардиомиоцитами, на которые не влияют эти группы лекарственных препаратов. В этой связи становится вполне очевидно, что необходима более полная блокада выработки альдостерона для уменьшения риска прогрессирования повреждения органов-мишеней у пациентов, в частности, с ХСН.

Эффекты АМКР

По данным последних исследований, АМКР уменьшают интерстициальный и периваскулярный фиброз миокарда и его патологическое ремоделирование, гипертрофию ЛЖ, оксидативный стресс и улучшают эндотелиальную функцию. Благоприятным эффектом АМКР является и снижение риска фатальных желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма, включая фибрилляцию предсердий. Возможно, этот эффект обусловлен как предотвращением гипокалиемии, так и антифибротическим действием [14].

Мета-анализ 11 клинических исследований по оценке эффектов АМКР на структуру и функцию ЛЖ с участием 942 пациентов с ХСН, сохраненной ФВЛЖ и диастолической дисфункцией ЛЖ выявил значимое снижение сывороточной концентрации N-терминального пропептида общего проколлагена типа III (динамика составила $-0,90$ г/л, $p < 0,001$). Аналогичное снижение концентрации C-терминального пропептида общего проколлагена типа I наблюдалось в целом по группе в обобщенном анализе (динамика составила $-17,6$ нг/мл, $p = 0,01$). Спустя 6 мес. после начала лечения АМКР отмечено улучшение диастолической функции ЛЖ у пациентов, что выражалось в снижении показателя E/e' по сравнению с группой контроля (динамика составила $-1,68$, $p < 0,001$) [15].

В другом мета-анализе было подтверждено влияние АМКР на снижение частоты госпитализаций (отношение шансов 0,83) и улучшение диастолической функции ЛЖ

у пациентов с ХСН и сохраненной ФВЛЖ, перенесших инфаркт миокарда [16].

Основные представители АМКР – спиронолактон и эплеренон (относятся к группе лекарственных препаратов для приема внутрь) были изучены в крупных контролируемых рандомизированных исследованиях.

Другой представитель АМКР, калия канреноат, вводится как парентерально, так и энтерально (в некоторых странах). Антиремоделирующие свойства калия канреноата оценивали у больных с легким течением ХСН после перенесенного инфаркта миокарда, но в крупных рандомизированных исследованиях этот препарат не изучали. В связи с этим, калия канреноат, в отличие от спиронолактона и эплеренона, реже применяется при лечении больных с ХСН.

Представитель 3-го поколения нестероидных АМКР – финеренон в настоящее время изучается в исследовании FINESSE-HF (Finerenone Trial to Investigate Efficacy and Safety to Eplerenone in Patients with Heart Failure) в сравнении с эплереноном у более чем 3600 пациентов с ХСН и низкой ФВЛЖ, сахарным диабетом (СД) 2 типа и/или с хронической болезнью почек [17, 18].

В настоящее время АМКР отнесены к основной группе лекарственных препаратов и применяются наряду с иАПФ и β -адреноблокаторами (БАБ) для лечения больных с ХСН II–IV функционального класса (ФК) с целью снижения риска госпитализаций и летального исхода (класс I, степень доказательности A).

Место селективного АМКР эплеренона при ХСН с низкой ФВЛЖ

В международное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EPHECUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [19], которое проводилось в 674 центрах 37 стран мира с участием 6632 пациентов (3319 – группа приема эплеренона, 3313 – группа

Таблица 1. Результаты клинических исследований применения спиронолактона и эплеренона у больных с ХСН и низкой ФВЛЖ

Препарат/исследование	Больные (n)	Доза (мг/сут.)	ФВЛЖ (%)	иАПФ/АРА II (%)	БАБ (%)	Общая смертность в течение года (%)	Госпитализации в связи с СН (Δ%)
Спиронолактон/RALES (ХСН III–IV ФК (по NYHA), ФВЛЖ ≤35%)	1663	27,0	25	95	10	25	-35
Эплеренон/EMPHASIS-HF (ХСН II ФК по NYHA. ФВЛЖ ≤35%)	2737	39,1	26	96	86	8	-42

стандартной терапии), перенесших инфаркт миокарда, с ФВЛЖ ≤40% и признаками застоя. Средний возраст 64 года, 71% – мужчины, средняя ФВЛЖ 33%, время от момента развития инфаркта миокарда 7,3 дня, средний период наблюдения за пациентами 16 мес. (от 0 до 33 мес.).

В исследование не включали пациентов с уровнем креатинина более 2,5 мг/дл или калия более 5 ммоль/л. К стандартной терапии на 3–14-е сут. заболевания добавляли эплеренон в средней суточной дозе 43 мг. Важным компонентом данного исследования было назначение исследуемого препарата на фоне оптимальной терапии, включавшей иАПФ или АРА II (87%), БАБ (75%), диуретики (60%) и, по возможности, реперфузионную терапию.

Исследование EMPHESUS показало, что применение высокоселективного АМКР эплеренона у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и ХСН после инфаркта миокарда способствовало снижению общей смертности на 15%, сердечно-сосудистой смертности на 17%, внезапной сердечной смерти на 21%. Было достигнуто снижение суммарного показателя сердечно-сосудистой смертности и сердечно-сосудистых госпитализаций на 13%.

В двойном слепом рандомизированном исследовании EMPHESIS-HF [20] III фазы приняли участие 2737 больных в возрасте 55 лет и старше с ХСН II ФК (по NYHA) и ФВЛЖ не более 35%. Эплеренон рекомендовали в начальной дозе 25 мг/сут. (1-я группа) с титрацией

Таблица 2. Фармакокинетические параметры антагонистов минералокортикоидных рецепторов

Параметр	Спиронолактон	Эплеренон
Селективность к минералокортикоидным рецепторам	Нет	Да
Всасывание	100% биодоступность (с пищей)	69%
Распределение	90% связь с белками	50% связь с белками
Метаболизм	В печени, активные метаболиты (канренон)	Цитохром P450 3A4 (неактивный метаболит)
Выделение	Преимущественно почками. Период полувыведения 13–24 ч. Выводится почками (50% в виде метаболитов, 10% в неизменном виде), частично через кишечник	Преимущественно почками. Период полувыведения 3–5 ч. Активные метаболиты эплеренона в плазме крови человека не идентифицированы. В неизменном виде с мочой и калом выводится менее 5% дозы эплеренона
Лекарственные взаимодействия	Фармакодинамические взаимодействия с другими лекарственными препаратами, которые также повышают уровень калия: калийсберегающие диуретики, соли калия, НПВС, пентамидин, дроспиренон, триметоприм, гепарин, йодид калия, циклоспорин	Цитохром P450 3A4. Концентрация эплеренона увеличивается в присутствии ингибиторов CYP3A4 (кетоконазол, эритромицин, кларитромицин). Фармакодинамические взаимодействия с препаратами, которые повышают уровень калия в сыворотке, как указано для спиронолактона

до 50 мг/сут. через 4 нед. на фоне комплексной терапии с применением иАПФ, АРА II и БАБ в максимально переносимой дозе. Группу контроля составили больные, получавшие плацебо. Промежуточный анализ через 21 мес.

от начала исследования показал значимое снижение летальности от сердечно-сосудистых причин и количества госпитализаций, что послужило основанием для преждевременного прекращения исследования (табл. 1).

Спиронолактон, в отличие от эплеренона, является неселективным антагонистом минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и имеет высокую тропность к андрогенным и прогестероновым рецепторам, приводя к таким нежелательным эффектам, как гинекомастия и импотенция у мужчин, а также нарушение менструального цикла у женщин. К примеру, в исследовании RALES гинекомастия регистрировалась у 10% мужчин, принимавших спиронолактон.

Селективный АМКР эплеренон (например, препарат Эспиرون) имеет большую тропность к альдостероновым рецепторам, а его аффинность к прогестероновым и андрогеновым рецепторам в 100 и 1000 раз ниже, чем у спиронолактона, в связи с чем побочные эффекты при применении этого препарата регистрируются значительно реже. Ряд препаратов, таких как кетоконазол, ритонавир, кларитромицин, эритромицин, верапамил, дигоксин, циклоспорин, а также грейпфрутовый сок могут увеличить концентрацию эплеренона в крови из-за подавления активности ферментов СYP3A4, что следует учитывать при назначении данного препарата (табл. 2).

Клинический эффект эплеренона объясняется благоприятными электролитными изменениями, уменьшением интерстициального фиброза миокарда, оксидативного стресса, улучшением эндотелиальной функции, снижением агрегации тромбоцитов, повышением активности металлопротеиназы и симпатoadренальной системы. Важно иметь в виду, что альдостерон связывается не только со своими специфическими рецепторами в миокарде, макрофагах, но и с фибробластами. В результате этого взаимодействия усиливаются синтез и накопление коллагена типа III, что способствует повышению жесткости миокарда, развитию периваскулярного и интерстициального фиброза, ремоделированию миокарда и ар-

териального русла. Ухудшение вазомоторного резерва коронарных сосудов, кровоснабжения миокарда приводит к гибели кардиомиоцитов, ускоряя процесс фиброза, диастолической и систолической дисфункции.

Раннее назначение АМКР особенно важно для пациентов с ХСН, перенесших инфаркт миокарда, т.к. АМКР обладают доказанной способностью замедлять ремоделирование миокарда ЛЖ. В этой ситуации предпочтительно применение эплеренона из-за менее выраженной вероятности возникновения побочных эффектов [21].

Наиболее частым побочным эффектом эплеренона является гиперкалиемия. По данным исследования EPHESUS, у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ после инфаркта миокарда, применявших эплеренон, гиперкалиемия (6 ммоль/л и более) выявлялась в 1,6% случаев, при этом частота гипокалиемии (3,5 ммоль/л и менее) снизилась на 4,9%.

Гиперкалиемия является наиболее частым побочным эффектом терапии блокаторами РААС, включая АМКР. Существенными факторами риска развития клинически выраженной гиперкалиемии являются расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин./1,73 м² и/или уровень калия >4,5 ммоль/л на фоне приема оптимальной для данной функции почек дозы диуретика [22]. В таких условиях гиперкалиемия действительно является нередким осложнением терапии блокаторами РААС и частой причиной прекращения лечения или же основанием для применения субоптимальных доз лекарственных препаратов. Ситуация осложняется тем, что именно блокаторы РААС доказали свое влияние на снижение смертности (в частности, общей смертности на 15–30%), частоты госпитализаций и на замедление прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с ХСН [23–25].

Не все пациенты с ХСН принимают иАПФ/АРА II и лишь

около 25–45% из них принимают рекомендованные препараты в оптимальных целевых дозах, а 10% прекращают их прием. Пациенты с ХСН и низкой ФВЛЖ также не в полной мере применяют АМКР, а приверженность лечению достигает лишь 50%. По данным Т. Thorvaldsen et al., в 2012 г. принимали АМКР 52% пациентов в отличие от 43% в 2002 г. (p<0,001), но, несмотря на положительную тенденцию, приверженность лечению остается недостаточной [26]. Низкая приверженность лечению объясняется развитием гиперкалиемии и сниженной функцией почек, особенно у пациентов с сопутствующим СД и хронической болезнью почек. Дополнительный анализ исследования EMPHASIS-HF показал, что АМКР, в частности эплеренон, сохраняют свою эффективность при уровне сывороточного калия до 5,5 ммоль/л. Возможно, польза терапии эплереноном перевешивает риск развития гиперкалиемии [27]. Эти данные легли в основу рекомендаций по уменьшению дозы АМКР у пациентов с СКФ <30 мл/мин./1,73 м² или уровнем калия >5,5 ммоль/л и прекращению приема АМКР при СКФ <20 мл/мин./1,73 м² или при уровне калия >6 ммоль/л [1]. Вышесказанное свидетельствует о необходимости контроля уровня калия в крови и функции почек при назначении АМКР в зависимости от клинического состояния, возраста пациента и сопутствующей патологии.

Анализ подгруппы пациентов с ХСН, низкой ФВЛЖ, II ФК (по NYHA) в исследовании EMPHASIS-HF выявил группу риска развития гиперкалиемии, которая включает пациентов в возрасте старше 75 лет с уровнем СКФ <60 мл/мин., СД и АД >123 мм рт.ст. У пациентов группы риска прием эплеренона способствовал увеличению уровня калия >5,5 ммоль/л, однако уровень калия >6,0 ммоль/л не наблюдался ни у одного из пациентов, включая госпитализированных по поводу гиперкалиемии, прекративших

прием препарата из-за гиперкалиемии и госпитализированных по поводу нарушения функции почек [28]. Авторы сделали заключение, что эплеренон достаточно эффективно снижает частоту госпитализаций по поводу декомпенсированной ХСН и сердечно-сосудистой смертности не только в изучаемой популяции пациентов, но и в группе высокого риска развития гиперкалиемии.

В крупных рандомизированных исследованиях по изучению эплеренона (EPHESUS, EMPHASUS-HF) не было зарегистрировано летальных исходов в результате гиперкалиемии.

Так как эплеренон является высокоселективным АМКР, то гинекомастия возникает редко (менее чем у 1% пациентов). Согласно данным исследований EPHESUS и EMPHASIS-HF, гинекомастия регистрировалась соответственно у 0,5 и у 0,7% принимавших эплеренон мужчин. Аффинность эплеренона к рецепторам андрогенов в 370 раз ниже, чем у спиронолактона, и даже при приеме высокой дозы препарат не связывается с рецепторами прогестерона и глюкокортикоидов.

При выявлении у пациента с ХСН гинекомастии следует помнить, что существует ряд заболеваний, повышающих риск ее развития, а большинство пациентов с ХСН – это коморбидные пациенты старшего возраста [29]. Инактивация стероидных гормонов происходит в основном в печени, почках и, реже, в кишечнике. Нарушение функционирования этих органов может способствовать нарушению метаболизма стероидных гормонов и повысить их концентрацию в крови. Помимо этого, повышение уровня эстрогенов может наблюдаться при приеме препаратов, содержащих эстрогены и обладающих эффектами эстрогенов или антиандрогенов: генистеина, 8-пренилнарингенина и др. Применение наркотических средств, амфетамина, противоопухолевых препаратов, блокаторов медленных кальциевых каналов, диазепамы, наперстянки,

хорионического гонадотропина, иАПФ, изониазида, кетоконазола, метилдопы, метронидазола, трициклических антидепрессантов также может вызвать развитие гинекомастии. Эти данные свидетельствуют в пользу выбора эплеренона у пациентов с комплексной сопутствующей патологией.

Место эплеренона при ХСН с сохраненной ФВЛЖ

Поскольку существуют доказательства высокой эффективности эплеренона у пациентов с ХСН и низкой ФВЛЖ, то закономерно возникает вопрос о возможности применения этого препарата у лиц с ХСН и сохраненной ФВЛЖ.

В современном представлении ХСН с сохраненной ФВЛЖ – это комплекс заболеваний, при котором зачастую затруднительно выделить ведущую причину прогрессирования и декомпенсации сердечной деятельности. Всевозможные факторы и заболевания могут формировать и менять клиническую картину, способствуя развитию разнообразных фенотипов.

В патогенезе ХСН с сохраненной ФВЛЖ задействовано несколько физиологических механизмов. Важная роль принадлежит системному воспалению, фиброзу и оксидативному стрессу. У многих пациентов нарушается диастолическая функция ЛЖ, повышается жесткость ЛЖ за счет увеличения отложения внеклеточного коллагена и изменения белков цитоскелета кардиомиоцитов, снижается степень релаксации миокарда и его энергетический резерв, повышается нейрогуморальная активность [30]. Поскольку альдостерон вовлечен во многие перечисленные процессы, применение эплеренона видится перспективным у этой категории пациентов, что подтверждает ряд исследований [31]. В течение 24 мес. наблюдались 303 пациента (249 мужчин) с сохраненной ФВЛЖ в возрасте 58 ± 11 лет, у которых на 7-й день после инфаркта миокарда оценивали уровень

матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9). Пациенты были разделены на 2 группы: принимавших эплеренон ($n=201$) в дозе 25 мг/сут. и контрольную группу ($n=102$). Применение эплеренона не ассоциировалось с улучшением выживаемости в целом по группе ($p=0,132$), однако в группе пациентов с исходно более низким уровнем ММП-9 ($p=0,005$) прогноз был лучше, что позволило рассматривать низкий уровень ММП-9 у пациентов после инфаркта миокарда с сохраненной ФВЛЖ в качестве идентификатора той части пациентов, у которых прием эплеренона ассоциируется с благоприятным прогнозом [32–37].

Поскольку в настоящее время нет убедительных данных о высокой эффективности определенных классов лекарственных препаратов, применяемых при ХСН с сохраненной ФВЛЖ, можно надеяться, что воздействие на процесс фиброза поможет улучшить функцию кардиомиоцитов и клиническое состояние пациентов.

Заключение

Таким образом, высокая селективность эплеренона, хорошая переносимость и приверженность лечению, минимальное количество побочных эффектов, доказательная база, подтверждающая снижение частоты госпитализаций и смертности, позволяют рассматривать эплеренон (например, препарат Эспиро) в качестве препарата выбора у пациентов с ХСН, в т.ч. пациентов старшего возраста с множественной коморбидностью.

Применение эплеренона в составе комплексной терапии позволит спасти 0,5 жизни в год и 0,4 жизни – при условии высокого качества жизни, что показали результаты анализа Z. Ademi et al., которые изучили соотношение стоимости и эффективности лечения эплереноном (в сравнении с плацебо) пациентов с ХСН – участников исследования EMPHASIS-HF на протяжении 10 лет [38]. ■

Список литературы

1. Ponikowski P, Anker S.D., AlHabib K.F. et al. Heart Failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail.* – 2014; 1: 4–25. DOI: 10.1002/ehf2.12005.
2. Mullens W, Damman K, Harjola V.P. et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J. Heart Fail.* – 2019; 21: 137–155. DOI: 10.1002/ehf2.1369.
3. Thibodeau J, Turer A., Gualano S. et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail.* – 2014; 2: 24–31. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.07.009.
4. Thibodeau J, Jenny B., Maduka J. et al. Bendopnea and risk of adverse clinical outcomes in ambulatory patients with systolic heart failure. *Am Heart J.* – 2017; 183: 102–107. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.09.011.
5. Марев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* – 2018; 58 (6): 8–164. [Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology.* – 2018; 58 (6): 8–158 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
6. Yancy C., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J. of Am Coll Card.* – 2017; 23682. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.
7. Zannad F, McMurray J., Krum H. et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J. Med.* – 2011; 364: 11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492.
8. Weber K. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J. Med.* – 2001; 345: 1689–1697. DOI: 10.1056/NEJMra000050.
9. Kassahn K., Ragan M., Funder J. Mineralocorticoid receptors: Evolutionary and pathophysiological considerations. *Endocrinology.* – 2011; 152: 1883–1890. DOI: 10.1210/en.2010-1444.
10. Chou C., Hung C., Liao C. et al. The TAIPAI Study Group; IL-6 transsignalling contributes to aldosterone-induced cardiac fibrosis. *Cardiovascular Research.* – 2018; 114 (5): 690–702. DOI: 10.1093/cvr/cvy013.
11. Vizzardi E., Regazzoni V., Caretta G. et al. Mineralocorticoid receptor antagonist in heart failure: Past, present and future perspectives. *IJC Heart and Vessels.* – 2014; 3: 6–14. DOI: 10.1016/j.ijchv.2014.03.005.
12. Hannich M., Wallaschofski H., Nauck M. et al. Physiological Aldosterone Concentrations Are Associated with Alterations of Lipid Metabolism: Observations from the General Population. *Int J. Endocrinol.* – 2018; 2018: 4128174. DOI: 10.1155/2018/4128174.
13. Vaziri N.D. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney International.* – 2016; 90 (1): 41–52. DOI: 10.1016/j.kint.2016.02.026.
14. Danjuma M., Mukherjee I., Makaronidis J., Osula S. Converging indications of aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone): a narrative review of safety profiles. *Curr Hypertens Rep.* – 2014; 16: 414. DOI: 10.1007/s11906-013-0414-8.
15. Pandey A., Garg S., Matulevicius S. Effect of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on Cardiac Structure and Function in Patients With Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J. Am Heart Assoc.* – 2015; 4: e002137. DOI: 10.1161/JAHA.115.002137.
16. Chen Y., Wang H., Lu Y. et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Medicine.* – 2015; 13: 10. DOI: 10.1186/s12916-014-0261-8.
17. Gilpin T., Laird A. Cardiorenal medicine: challenges for the decade ahead. *Br J. Cardiol.* – 2016; 23: 1. DOI: 10.5837/bjc.2016.005.
18. Pei H., Wang W., Zhao D. et al. The use of a novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone for the treatment of chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* – 2018; 97 (16): e0254. DOI: 10.1097/MD.00000000000010254.
19. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J. Med.* – 2003; 348: 1309–1321. DOI: 10.1056/NEJMoa030207.
20. Collier T., Pocock S., McMurray J. et al. The impact of eplerenone at different levels of risk in patients with systolic heart failure and mild symptoms: insight from a novel risk score for prognosis derived from the EMPHASIS-HF trial. *Eur. Heart J.* – 2013; 34: 2823–2829. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf247.
21. Lainscak M., Pelliccia F., Rozano G. et al. Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. *International Journal of Cardiology.* – 2015; 200: 25–29. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.127.
22. Lazich I., Bakris G.L. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* – 2014; 34: 333–339. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2014.04.008.
23. McMurray J. Improving outcomes in heart failure: a personal perspective. *Eur Heart J.* – 2015; 36: 3467–3470. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv565.
24. Burnett H., Earley A., Voors A. et al. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Circ Heart Fail.* – 2017; 10: e003529. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003529.

25. Ko B., Bakris G. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney. A.K. Singh, G.H. Williams, eds. Textbook of Nephro-Endocrinology. 2nd ed. – New York: Elsevier Press. 2018. DOI: 10.1038/jhh.2014.125.
26. Thorvaldsen T., Benson L., Dahlstrom U. et al. Use of evidence-based therapy and survival in heart failure in Sweden 2003–2012. Eur J Heart Fail. – 2016; 18: 503–511. DOI: 10.1002/ehf.496.
27. Rossignol P., Dobre D., McMurray J. et al. Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). Circ Heart Fail. – 2014; 7: 51–58. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000792.
28. Eschalier R., McMurray J., Swedberg K. et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF Study Subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). J. Am Coll Cardiol. – 2013; 62: 1585–1593. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.086.
29. Mamas M., Sperrin M., Watson M. et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. Eur J Heart Fail. – 2017; 19: 1095–1104.
30. Borlaug B., Paulus W. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Eur Heart J. – 2011; 32: 670–679. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq426.
31. Mach G., Ledwidge M., Watson C. et al. Natural history of markers of collagen turnover in patients with early diastolic dysfunction and impact of eplerenone. J. Am Coll Cardiol. – 2009; 54: 1674–1682. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.021.
32. Kampourides N., Tziakas D., Chalikias G. et al. Usefulness of matrix metalloproteinase-9 plasma levels to identify patients with preserved left ventricular systolic function after acute myocardial infarction who could benefit from eplerenone. Am J Cardiol. – 2012; 110: 1085–1091. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.049.
33. Скворцов А.А. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда: современный взгляд на старую проблему. РМЖ. – 2017; 4: 257–264. [Skvortsov A.A. Mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of patients with chronic heart failure and myocardial infarction: a modern view on the old problem. RMJ. – 2017; 4: 257–264 (in Russ.)].
34. Овчинников А.Г. Роль блокаторов ангиотензиновых рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности. РМЖ. – 2017; 20: 1444–1451. [Ovchinnikov A.G. The role of angiotensin receptor blockers in the treatment of chronic heart failure. RMJ. – 2017; 20: 1444–1451 (in Russ.)].
35. Галявич А.С. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности сегодня. РМЖ. – 2014; 12: 867. [Galyavich A.S. Diagnosis and treatment of chronic heart failure today. RMJ. – 2014; 12: 867 (in Russ.)].
36. Ахметзянова Э.Х., Гайнитдинова В.В., Шарафутдинова Л.А. Ведение пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией на фоне тяжелого течения ХОБЛ в фазе обострения. РМЖ. – 2014; 2: 138. [Akhmetzyanova E.Kh., Gainitdinova V.V., Sharafutdinova L.A. Maintaining patients with chronic heart failure with intact systolic function on the background of severe COPD in the acute phase. RMJ. – 2014; 2: 138 (in Russ.)].
37. Давыдова С.С. Петлевые диуретики и резистентная к терапии хроническая сердечная недостаточность. РМЖ. – 2014; 12: 934. [Davydova S.S. Loop diuretics and chronic heart failure resistant to therapy. RMJ. – 2014; 12: 934 (in Russ.)].
38. Ademi Z., Pasupathi K., Krum H., Liew D. Cost effectiveness of eplerenone in patients with chronic heart failure. Am J Cardiovasc Drugs. – 2014; 14: 209–216. DOI: 10.1007/s40256-014-0066-3.

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Vozmoghnosti_primeneniya_eplerenona_pri_serdechnoy_nedostatochnosti_s_pozitsiy_dokazatelynoy_mediciny/#ixzz6BfQ491PO

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ» «Медицинское обозрение», №1 (II), 2019 г., стр. 87–92.

Инфаркт миокарда у женщины репродуктивного возраста



РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Е.В. Хоролец – к.м.н., ассистент,
С.В. Шлык – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой,
М.К. Ахвердиева – к.м.н., доцент, С.С. Щербаква – клинический ординатор
Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону

Сердечно-сосудистые заболевания у женщин развиваются позднее, чем у мужчин, что обусловлено кардиопротективным действием эстрогенов. Нарушение гормонального фона у женщин увеличивает сердечно-сосудистый риск, приводит к раннему развитию сердечно-сосудистых осложнений. Инфаркт миокарда у женщины репродуктивного возраста требует дальнейшего изучения проблемы.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, женщины, репродуктивный возраст.

E.V. Khorolets, S.V. Shlyk, M.K. Akhverdieva, S.S. Shcherbakova

Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don

Myocardial Infarction in Women of Reproductive Age

Cardiovascular diseases develop later in women than in men and are due to the cardioprotective effect of estrogens. Violation of the hormonal background in women increases the cardiovascular risk, leading to the early development of cardiovascular complications. Myocardial infarction in women of reproductive age requires further study of the problem.

Keywords: myocardial infarction, women, reproductive age.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является социально-медицинской проблемой в современной России. Ведущие позиции по показателям заболеваемости и смертности среди болезней системы кровообращения занимает ИБС, которая этиологически и патогенетически преимущественно обусловлена атеросклеротическим поражением артерий коронарного русла [1]. ИБС стойко занимает первое место в структуре смертности в России. По данным Федеральной службы государственной статистики России, в 2016 г. от ИБС умерло 481 800 человек, что составило 328,5 на 100 тыс. населения, в том числе от острого инфаркта миокарда (ОИМ) 62 900 человек – 42,9 на 100 тыс. населения [2].

Существует мнение о том, что проблема ИБС, а в частности ОИМ, не столь актуальна для женщин. Как известно, ОИМ у женщин развивается на 10–15 лет позже, чем у мужчин, что связано с кардиопротективным действием женских по-

ловых гормонов [3]. Клиническая картина ИБС выявляется у каждой 8-й женщины в возрасте 45–54 лет и у каждой 4-й женщины после 65 лет. Тем не менее, несмотря на рост заболеваемости, проблема ИБС у женщин недостаточно изучается [1]. Большинство клинических исследований обращалось именно к мужской выборке, и число женщин, участвовавших в европейских клинических исследованиях, не насчитывает даже 30% [4]. Госпитальная летальность от ОИМ у женщин в 1,5 раза выше, чем у мужчин. Во многом это объясняется более пожилым возрастом пациенток, наличием у них большого количества факторов риска и множественной сопутствующей патологии. Клиническая картина ОИМ у женщин характеризуется более тяжелым течением, более частым возникновением осложнений: острой левожелудочковой недостаточности, ранней постинфарктной стенокардии [5]. Известно, что в течение года после

ОИМ умирают 25% мужчин и 38% женщин.

Во многом такой прогноз связан с вопросом своевременности диагностики ОИМ у женщин. Существуют определенные гендерные различия в проявлении ИБС. В исследовании WISE (2006) было установлено, что лишь у 35% женщин с установленным диагнозом ИБС наблюдались симптомы «типичной» стенокардии [6]. Кроме того, выполнение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) женщинам проводится не столь активно, как мужчинам. Частота положительных результатов нагрузочных проб электрокардиограмм (ЭКГ) у женщин и мужчин – 29 и 30%, соответственно, сопоставима. При этом женщин реже направляют для проведения дополнительных неинвазивных исследований – 4% и 20% мужчин; коронарографии (КАГ) 34 и 45%, соответственно [1].

Таким образом, можно сделать вывод, что в настоящее время ИБС часто встречается у женщин и к

тому же, по многочисленным данным, носит более тяжелый характер, нежели у мужчин [7].

Представляем **клинический случай** инфаркта миокарда у женщины фертильного возраста, который демонстрирует необходимость более углубленного изучения проблемы ИБС у женщин.

Больная N., 44 года, поступила с жалобами на давящие боли за грудиной, одышку в покое, общую слабость. Ранее периодически отмечала повышение артериального давления (АД) до 150/90 мм рт.ст., однако за медицинской помощью не обращалась, при подъеме артериального давления принимала капотен 25 мг. Со слов пациентки, боли возникли 10 дней назад, на фоне эмоционального напряжения, к врачу решила не обращаться. Причиной обращения за медицинской помощью стала прогрессирующая одышка.

Анамнез жизни: Менструация с 13 лет, установилась сразу, длительность менструального цикла – 28 дней, длительность менструации 3 дня, сопровождались болями, которые снимались приемом спазмолитиков, количество теряемой крови – умеренное. Общее количество беременностей – 3, родов – 3. Изменения менструального цикла наступили 10 лет назад, когда длительность менструации сократилась до 1 дня и снизилось количество теряемой крови. Секреция из молочной железы отсутствует, секреция из половых путей скудная, цвет выделений – светлый. К врачу обратилась 6 мес. назад, врачом было назначено обследование. На основании данных ультразвукового исследования (УЗИ) – увеличение объема яичников более 10 мл, исследования гормонального фона – относительное повышение содержания лютеинизирующего гормона (ЛГ) по отношению к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ), индекс соотношения ЛГ/ФСГ=3, установлен диагноз синдром поликистозных яичников (СПКЯ), назначена заместительная терапия комбинированными

оральными контрацептивами, назначена консультация эндокринолога. К эндокринологу больная не обращалась, назначенные препараты не принимала.

Обращает на себя внимание: нарушение менструального цикла, установление диагноза – синдром поликистозных яичников (СПКЯ), назначение заместительной гормональной терапии комбинированными оральными контрацептивами, которые больная не принимала.

Данные физикального обследования. Общее состояние: тяжелое. Сознание: ясное. Положение: пассивное. Телосложение: нормостеническое, повышенного питания, ИМТ – 27 кг/м² (избыточная масса тела). Температура тела – 36,8°C. Кожные покровы и видимые слизистые – бледные, влажные. Тургор кожи снижен. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Периферические отеки стоп, голеней до средней трети, плотные, при надавливании образуются ямки. Лимфатические узлы подмышечные, паховые при пальпации безболезненны, размер – до 1 см, не спаяны между собой и окружающими тканями, плотноэластической консистенции, другие группы лимфоузлов не пальпируются. Мышцы развиты соответственно полу и возрасту, тонус сохранен, при пальпации – безболезненны. Суставы – обычной конфигурации, движения в суставах сохранены в полном объеме, при пальпации – безболезненны.

Дыхательная система. Дыхание носовое, свободное. Тип дыхания смешанный. Грудная клетка нормостенической конфигурации, видимых деформаций нет, в акте дыхания обе половины грудной клетки участвуют симметрично. Вспомогательная мускулатура в акте дыхания не участвует. Частота дыхательных движений – 21 в минуту. При пальпации болезненность ребер, межреберных промежутков, мышц грудной клетки отсутствует. Деформации грудной клетки отсутствуют. Голосовое дрожание проводится симметрично над всей поверхностью легких,

не изменено. При сравнительной перкуссии легких звук ясный легочный над симметричными участками. При аускультации в нижних отделах легких с обеих сторон дыхание ослаблено, влажные хрипы.

Сердечно-сосудистая система. Видимых пульсаций и деформаций в области сердца нет. Пульсация сонной артерии не видима. Эпигастральная пульсация не видна. Верхушечный толчок определяется пальпаторно в 5 межреберье на 0,5 см наружу от левой среднеключичной линии, разлитой, низкоамплитудный. Пульсации крупных магистральных сосудов при пальпации не отмечается. Пульс на лучевой артерии симметричный на обеих руках, частота – 98 уд./мин., ритмичный, сниженного наполнения и напряжения. Пульсация на бедренных, подколенных, задних большеберцовых и артериях тыла стопы сохранена. Поверхностные вены при пальпации без уплотнений, безболезненны, варикозные узлы и язвы отсутствуют. Границы относительной тупости сердца: правая – на 0,5 см кнаружи от правого края грудины, левая – в 5 м/р на 0,5 см кнутри от левой среднеключичной линии, верхняя – на уровне 3 ребра. При аускультации крупных сосудов патологических изменений не выявлено. При аускультации сердца тоны приглушены, ослаблены. Патологические сердечные шумы отсутствуют. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 98 уд./мин., дефицит пульса отсутствует. Измерение АД: правая рука – 80/50 мм рт.ст., левая рука – 76/44 мм рт.ст.

Пищеварительная система. Язык чистый, влажный. Брюшная стенка в акте дыхания участвует, видимой пульсации нет, подкожных сосудистых анастомозов нет, рубцов нет. Поверхностная ориентировочная пальпация живота безболезненна, резистентности не наблюдается. Наличие расхождения прямых мышц живота, симптома раздражения брюшины (Щеткина-Блюмберга), зон кожной гипералгезии не определяется. Печень – +1,0 см от края реберной дуги.

Мочевыделительная система. Мочеиспускание – свободное, безболезненно. Симптом поколачивания – отрицательный с обеих сторон.

Эндокринная система. Оволение по женскому типу, равномерное. Пигментация кожи и слизистых оболочек умеренная и равномерная. Форма лица овальная. Повышенного потоотделения нет. Подкожная жировая клетчатка развита нормально, распределена равномерно. Вторичные половые признаки развиты нормально. Нарушения роста, телосложения и пропорциональности отдельных частей тела не выявлено. При пальпации щитовидной железы болезненности нет, пальпируется перешеек. Глазные симптомы отрицательны.

Больной была проведена лабораторная и инструментальная диагностика, а также назначены консультации специалистов: гинеколога, эндокринолога. Обращают на себя внимание следующие полученные данные.

Общий анализ крови: гемоглобин – 118 г/л, эритроциты – $3,2 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 250×10^9 /л, лейкоциты – $12,1 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 16%, сегментоядерные – 55%, лимфоциты – 20%, моноциты – 9%, скорость оседания эритроцитов – 16 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,9 ммоль/л, креатининфосфокиназа (КФК) – 160 ЕД/л, КФК-МВ – 20 ЕД/л, креатинин – 76 мкмоль/л (СКД-ЕРІ: 81,8 мл/мин./1,73 м²), общий билирубин – 19,7 мкмоль/л, прямой билирубин – 2,9 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза – 37 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза – 40 ЕД/л, мочевины – 5,6 ммоль/л, мочевая кислота – 0,27 ммоль/л, общий белок – 69 г/л, щелочная фосфатаза – 210 ЕД/л.

Липидограмма: общий холестерин – 5,3 ммоль/л, триглицериды – 2,2 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности – 3,8 ммоль/л, высокой плотности – 0,9 ммоль/л. Тропонин I – 2,2 нг/л (норма 0–0,0120 нг/л).

ЭКГ при поступлении: Синусовая тахикардия. ЧСС – 102 в минуту. Подъем сегмента ST 3 мм и более в отведениях I, II, aVL, V₁–V₅.

ЭКГ в динамике: Ритм синусовый, правильный. ЧСС – 88 в минуту. Сохраняется подъем сегмента ST 1,5 мм в отведениях II, aVL, V₁–V₅.

Эхокардиоскопия: Сократительная функция миокарда левого желудочка (ЛЖ) снижена (фракция выброса 38%). Зона акинеза передне-перегородочно-верхушечной области. Выраженная дилатация полости ЛЖ, левого предсердия. Аневризма ЛЖ. Митральная регургитация II ст.

По результатам физикального обследования и проведенной лабораторной и инструментальной диагностики был установлен диагноз: Ишемическая болезнь сердца. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST переднераспространенный, подострая стадия. Аневризма левого желудочка. Хроническая сердечная недостаточность 26 ФК III (NYHA). Острая сердечная недостаточность Killip IV.

Больная N. получала базисную терапию инфаркта миокарда, длительную инотропную терапию. Несмотря на лечение сохранялась гемодинамическая нестабильность. В связи с поздним обращением пациентки за медицинской помощью выполнение тромболитической терапии пациентке не показано. От предложенного ЧКВ пациентка отказалась. На 6-й день госпитализации в результате самостоятельной попытки пациентки приподняться в кровати произошла остановка кровообращения, развилось состояние клинической смерти. Проводимые реанимационные мероприятия были безуспешны.

Диагноз подтвержден патологоанатомическим вскрытием: трансмуральный инфаркт миокарда левого желудочка (I тип) в области передней стенки, перегородки, верхушки сердца, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий сердца (стеноз до 70% устья левой артерии, обтурирующий красный тромб длиной 5 мм и нестабильная,

с разрывом покрышки атеросклеротическая бляшка левой нисходящей артерии). Аневризма левого желудочка с разрывом.

Для мужчин и женщин факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) являются общими, при этом ряд работ отражают особенности ФР у женщин [1]. Преимущественно у женщин встречаются артериальная гипертония и метаболический синдром, ранняя менопауза и курение в возрасте до 55 лет, сахарный диабет. Более чем у половины женщин, перенесших ОИМ, встречаются различные психопатические реакции: тревожно-фобические, депрессивные, способствующие более тяжелому течению заболевания [3].

Нарушения гормонального фона у женщин приводит к более раннему дебюту ССЗ. Предполагают, что одной из ведущих причин, обуславливающих данную закономерность, является гипозестрогенность [8]. Сочетание нескольких ФР встречается у более 80% женщин и 56% мужчин [5]. Уникальными факторами для женщин является их репродуктивный статус: прием оральных контрацептивов, наличие менопауз, отягощенного гинекологического анамнеза [1].

У женщин сердечно-сосудистая система находится под защитой эстрогенов благодаря биологическим механизмам регуляции активности эндотелиальных, гладкомышечных клеток стенок кровеносных сосудов, а также клеток миокарда [9]. Изучено кардиопротекторное влияние эстрогенных лекарственных препаратов, с возможностью задерживать развитие атеросклероза, ИБС, артериальной гипертонии, нарушений ритма сердца. При этом, у женщин с дефицитом эстрогенов отмечают ранние проявления ССЗ [5].

Заключение

Протективное действие половых гормонов, а в первую очередь эстрогенов, на сердечно-сосудистую систему значительно снижает кардиоваскулярный риск у женщин репродуктивного возраста.

Данный клинический случай демонстрирует развитие ОИМ с летальным исходом у женщины репродуктивного возраста на фоне нарушений гормонального фона. Высокий кардиоваскулярный риск у молодых женщин с СПКЯ связан с неблагоприятным кардиометаболическим профилем, включающим артериальную гипертензию, дислипидемию, повышение уровня провоспалительных маркеров, инсулинорезистентность, нарушение толерантности глюкозы и разви-

тие сахарного диабета 2 типа. Помимо нарушения обмена веществ важную роль имеет эндотелиальная дисфункция, возникающая в результате дисбаланса половых гормонов. Все перечисленные нарушения приводят к раннему развитию атеросклероза, что клинически проявляется увеличением частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Своевременная диагностика и коррекция нарушений гормонального фона у женщин позволит

снизить частоту сердечно-сосудистых заболеваний за счет непосредственного и опосредованного влияния половых гормонов на различные компоненты сердечно-сосудистой системы.

Развитие острого инфаркта миокарда у женщин репродуктивного возраста имеет характерные патогенетические механизмы. Необходимо дальнейшее изучение гендерных особенностей инфаркта миокарда у пациентов разного возраста женщин. ■

Список литературы

1. Дворецкий Л.И., Гибрадзе Н.Т., Черкасова Н.А. Ишемическая болезнь сердца у женщин. РМЖ. – 2011. – Т. 19. – №2. – С. 79–82. / Dvoretzkiy L.I., Gibradze N.T., Cherkasova N.A. Ishemicheskaya bolezn serdtsa u zhenshchin. RMZH. – 2011; 19: 2: 79–82. [in Russian]
2. Заболеваемость населения по основным классам болезней. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/# / Zaboлеваemost naseleniya po osnovnym klassam bolezney. [Elektronnyy resurs]. – Rezhim dostupa: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/# [in Russian]
3. Родионова Л.В., Невзорова В.А., Настрадаин О.В., Потапова Е.С. Клинико-патогенетические особенности острого инфаркта миокарда у женщин. Оригинальные исследования. – 2007. – №2. – С. 34–36. / Rodionova L.V., Nevzorova V.A., Nastradin O.V., Potapova E.S. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti ostrogo infarkta miokarda u zhenshchin. Originalnye issledovaniya. – 2007; №2: 34–36. [in Russian]
4. Болдуева С.А., Третьякова Н.С., Матвеев Д.С. Ишемическая болезнь сердца у женщин: только ли возрастные различия у мужчин? Проблемы женского здоровья. – 2006. – №1. – Т. 1. – С. 64–77. / Boldueva S.A., Tretyakova N.S., Matveev D.S. Ishemicheskaya bolezn serdtsa u zhenshchin: tolko li vozrastnye razlichiya u muzhchin? Problemy zhenskogo zdorovya. – 2006; 1: 1: 64–77. [in Russian]
5. Синайская М.А., Курочкина О.Н. Факторы риска летального исхода острого инфаркта миокарда с учетом гендерных особенностей. Вятский медицинский вестник. – 2017. – №3 (55). – С. 19–27. / Sinayskaya M.A., Kurochkina O.N. Faktory riska letalnogo iskhoda ostrogo infarkta miokarda s uchetom gendernykh osobennostey. Vyatskiy meditsinskiy vestnik. – 2017; 3 (55): 19–27. [in Russian]
6. Чуршин А.Д. Клинико-функциональные и метаболические характеристики ишемической болезни сердца у женщин и дифференцированная терапия. Автореферат дис. ... доктора медицинских наук. – Пермь, 2009. – С. 48. / Churshin A.D. Kliniko-funktsionalnye i metabolicheskie kharakteristiki ishemicheskoy bolezni serdtsa u zhenshchin i differentsirovannaya terapiya. Avtoreferat dis. ... doktora meditsinskikh nauk. – Perm, 2009; 48. [in Russian]
7. Барбараш О.Л., Якушева Е.Ю., Тарасов Н.И. Инфаркт миокарда у женщин: особенности клиники и ведения больных. Проблемы женского здоровья. – 2007. – №1. – С. 39–46. / Barbarash O.L., Yakusheva E.Yu., Tarasov N.I. Infarkt miokarda u zhenshchin: osobennosti kliniki i vedeniya bolnykh. Problemy zhenskogo zdorovya. – 2007; 1: 1: 39–46. [in Russian]
8. Барбараш О.Л., Якушева Е.Ю., Тавлуева Е.В., Барбараш Н.А. Факторы, определяющие прогноз у женщин с ишемической болезнью сердца. Проблемы женского здоровья. – 2007. – Т. 2. – №2. – С. 57–64. / Barbarash O.L., Yakusheva E.Yu., Tavluева E.V., Barbarash N.A. Faktory, opredelyayushchie prognoz u zhenshchin s ishemicheskoy boleznyu serdtsa. Problemy zhenskogo zdorovya. – 2007; 2: 2: 57–64. [in Russian]
9. Сметник В.П., Сметник А.А. Женские половые гормоны и сердечно-сосудистая система. Медицинский совет. – 2011. – №3–4. – С. 40–45. / Smetnik V.P., Smetnik A.A. Zhenskie polovye gormony i serdechno-sosudistaya sistema. Meditsinskiy sovet. – 2011; 3–4: 40–45. [in Russian]
10. Кузнецов В.А., Пушкарев Г.С., Ярославская Е.И., Бессонов И.С., Криночкин Д.В., Акимова Е.В. Результаты метода чрескожных коронарных вмешательств у пациентов мужского и женского пола. Кардиология. – 2016. – Т. 56. – №7. – С. 72–77. / Kuznetsov V.A., Pushkarev G.S., Yaroslavskaya E.I., Bessonov I.S., Krinochkin D.V., Akimova E.V. Rezultaty metoda chreskoznykh koronarnykh vmeshatelstv u patsientov muzhskogo i zhenskogo pola. Kardiologiya. – 2016; 56: 7: 72–77. [in Russian]

Впервые опубликовано в журнале «Трудный пациент», №6–7, Т. 17, 2019 г., стр. 15–17.

АНА: самые значимые исследования 2019 года



American
Heart
Association

А. Теслина

В рамках ежегодной научной сессии Американской ассоциации по проблемам сердца (АНА 2019), прошедшей 16–18 ноября в Филадельфии, представлены результаты важнейших клинических исследований в кардиологии и терапии.

ISCHEMIA

Исследование ISCHEMIA не выявило преимуществ инвазивных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) над оптимальной лекарственной терапией.

Исследование проводилось в 320 клинических центрах 37 стран. В нем приняли участие 5179 пациентов (средний возраст – 64 года). Части из них проводили катетеризацию сердца с последующим коронарным стентированием или аортокоронарным шунтированием, другая часть получала оптимальную лекарственную терапию. Наблюдение продолжалось в среднем 3,3 года.

Доля сердечно-сосудистых событий (ССС) – инфаркта миокарда (ИМ), госпитализаций по причине нестабильной стенокардии или сердечной недостаточности, а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составила 13,3% в первой группе и 15,5% – во второй. Смертность от всех причин не различалась: 6,4 и 6,5% соответственно.

Применение инвазивных методов связано с увеличением риска перипроцедурного ИМ в течение последующих 6 месяцев со снижением риска спонтанно-

го ИМ в течение 4 лет, а также с улучшением качества жизни пациентов, поступивших со стенокардией.

RECOVERY

Раннее протезирование аортального клапана у пациентов с бессимптомным аортальным стенозом уменьшает смертность. Данные получены в исследовании RECOVERY.

Из 145 участников 73 пациентам провели протезирование аортального клапана, 72 получали консервативную лекарственную терапию. Однако 74% из них в дальнейшем перенесли операцию из-за ухудшения состояния.

При раннем протезировании уменьшалась сердечно-сосудистая смертность (1% против 15%) и смертность от всех причин (7% против 21%). Наблюдение продолжалось в среднем 6 лет.

COLCOT

Низкие дозы колхицина могут снижать риск ишемических сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Данные получены в исследовании COLCOT (COLchicine Cardiovascular Outcomes Trial).

В дополнение к стандартной терапии 4745 пациентов (сред-

ний возраст 60,6 года) получали 0,5 мг колхицина или плацебо. Прием препарата привел к снижению риска ССС через 22,6 месяца наблюдений – 5,5% против 7,1%. Наиболее значимо прием колхицина влиял на снижение частоты инсультов, срочной госпитализации с последующей коронарной реваскуляризацией.

Планируется расширение исследования – проведения COLCOT-T2D с участием 10 тыс. пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Однако результаты Colchicine-PCI не подтвердили существенную пользу приема колхицина после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

TWILIGHT-ACS

Ранее на конференции Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (ТСТ 2019) были представлены результаты TWILIGHT. Прекращение приема аспирина после трех месяцев терапии в комплексе с тикагрелором связано с уменьшением частоты кровотечений без увеличения смертности, инфаркта миокарда и инсульта после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

На АНА 2019 представили последовавшее за этим исследо-

вание TWILIGHT-ACS, в которое включили 4614 пациентов с острым коронарным синдромом. В группе пациентов, получавших тикагрелор в монотерапии, риск кровотечений 2-, 3- и 5-го типов по классификации BARC снизился на 53% в течение года по сравнению с двойной терапией тикагрелором и аспирином, число ССС практически не различалось.

GALILEO

Пероральный антикоагулянт ривароксабан оказался не лучшим вариантом для лечения пациентов после транскатетерной замены аортального клапана (TAVR) показывают результаты преждевременно завершившегося исследования GALILEO, которое проводили в 136 клинических центрах 16 стран.

Пациенты получали комбинацию ривароксабана и аспирина и после трех месяцев лечения исключали аспирин, либо вначале получали аспирин и клопидогрел и продолжали терапию без клопидогрела. Частота смертности и тромбозов были выше в группе риварокса-

бана по сравнению с антиагрегантами (12,7% против 9,5%), серьезные кровотечения также чаще наблюдались при приеме антикоагулянта (5,6% против 3,8%).

ORION-10 и ORION-9

Завершились исследования III фазы нового гиполипидемического препарата inclisiran, который нужно применять в виде подкожной инъекции раз в полгода.

При приеме со статинами inclisiran показал снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 58% у пациентов с атеросклерозом (ORION-10), на 50% – у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (ORION-9) по сравнению с плацебо. Побочные эффекты препарата оказались незначительными.

Inclisiran селективно ингибирует синтез фермента PCSK9 в печени. По сообщению производителя, планируется подача заявления на одобрение препарата FDA в конце года, в начале 2020-го – в европейские регуляторные органы.

Treat Stroke to Target

Исследование Treat Stroke to Target представляет первые доказательства, что агрессивное снижение уровня ЛПНП приносит пользу при относительной безопасности.

Treat Stroke to Target проводилось в 77 центрах Кореи и Франции. Достижение целевого уровня ЛПНП менее 70 мг/дл при приеме статинов (или, если требуется, эзетимиба) у пациентов после ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) с признаками атеросклероза снижает риск ССС.

Частота возникновения ишемического инсульта, инфаркта миокарда и смертности от ССЗ у пациентов, достигших среднего уровня ЛПНП в 65 мг/дл, составила 8,5%. Во второй группе со средним уровнем ЛПНП 95 мг/дл – 10,9%.

Как отмечают исследователи, частота внутричерепных кровоизлияний, которые вызывают наибольшие опасения при агрессивной гиполипидемической терапии, в первой группе не увеличилась. ■

Флурбипрофен при лечении остеоартроза



Т.С. Силантьева, Г.П. Иванова, Т.М. Костюченко, М.Ф. Полудненко, Е.П. Цуцарина
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

В статье представлены данные об эпидемиологии, основных клинических проявлениях остеоартроза. Дана характеристика флурбипрофена, его анальгезирующий, противовоспалительный эффект, влияние на хрящ, данные о частоте побочных эффектов. Приведены результаты собственных наблюдений о влиянии флурбипрофена на симптомы остеоартроза у пациентов с гонартрозом.

Ключевые слова: остеоартроз, лечение, нестероидные противовоспалительные препараты, флурбипрофен.

Остеоартроз (ОА) относится к ревматическим заболеваниям костно-мышечной системы и сегодня его рассматривают как гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, при которых в патологический процесс вовлекаются все компоненты сустава, в первую очередь, суставной хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, капсула, связки, околосуставные мышцы (Altman R. et al., 1986; Коваленко В.М., Борткевич О.П., 2010).

ОА – одно из самых распространенных и наиболее частых заболеваний суставов, являющееся причиной обращения к семейному врачу или терапевту. Среди заболеваний суставов эта патология занимает 1-е место (70–80%). В последние годы во всех странах мира отмечается постоянный рост числа больных ОА, чему способствует увеличение длительности и повышение темпа жизни. Заболеваемость ОА среди населения всех стран составляет 8,2 на 100 тыс. жителей, распространенность – 20% населения земного шара. В Украине в 2011 г. распространенность артроза составила 33,1% от всех заболеваний костно-мышечной системы, в том числе среди трудоспособного населения – 18,5%, что превысило соответствующий показатель 2007 г. на 7,8%. В целом рас-

пространенность ОА составляет от 11 до 12%. Заболеваемость артрозом в 2011 г. в Украине составила 227 661 человек (605,6 на 100 тыс. населения), а распространенность – 1 290 509 (3432,7 на 100 тыс. населения) (Коваленко В.М., Корнацкий В.М., 2012). Социальное значение ОА определяется не только фактом значительного распространения этой патологии, но и тем, что он существенно снижает качество жизни человека, часто приводит к временной нетрудоспособности, а впоследствии – к инвалидизации.

Заболеваемость ОА повышается с возрастом. Поэтому ОА является «привилегией» лиц старшего возраста (40–60 лет). В этом возрасте обычно имеет место ассоциация ряда заболеваний, ухудшающих качество жизни человека и ограничивающих возможности терапии. ОА одинаково часто диагностируют у мужчин и у женщин, однако существует разница в преимущественной локализации процесса – у женщин чаще поражаются коленные суставы, кисти, у мужчин – тазобедренные суставы.

ОА возникает в результате взаимодействия ряда механических и биологических факторов. Развитию заболевания способствуют чрезмерная нагрузка на суставы, избыточная масса тела и ожирение,

пожилой возраст, женский пол, дефицит эстрогенов в постменопаузальный период, травмы суставов, врожденные и приобретенные воспалительные, микрокристаллические заболевания суставов и др. Многими исследователями подчеркивается важная роль генетической предрасположенности, выражающаяся в дефекте гена коллагена типа II, главного структурного компонента матрикса хряща. При ОА наблюдается сложный комплекс дегенеративных процессов в хряще, воспалительных реакций с вовлечением системы цитокинов и активацией протеолитических ферментов в синовиальной оболочке, патологические процессы в субхондральной кости (van den Berg W.B., 2000; Бур'янов О.А., 2009; Коваленко В.М., Борткевич О.П., 2010; Казимирко В.К. и соавт., 2011). Используемый в англоязычной литературе термин «остеоартрит» отражает значение воспалительного компонента при данном заболевании.

Разрушение матриксных компонентов соединительной ткани при ОА является серьезным обстоятельством, которое вызывает прогрессирующее разрушение сустава. Сегодня очевидно, что главными медиаторами деструкции и воспаления, ведущих к деграда-



ции суставного хряща, являются интерлейкин (ИЛ)-1 β , фактор некроза опухоли (ФНО)-альфа, простагландин E₂ (Яременко О.В., 2003; Коваленко В.М., Борткевич О.П., 2010). В хондроцитах под влиянием медиаторов активируется синтез и секреция металлопротеиназ и NO – синтазы, что ведет к повреждению протеогликан-коллагенового матрикса хряща, высвобождению фосфолипидов из мембран и, следовательно, арахидоновой кислоты, простагландинов, лейкотриенов. Это служит пусковым механизмом в развитии воспалительной реакции и ведет к полной потере хрящевого протеогликана как путем стимулирования деградации протеогликанов, так и путем подавления его синтеза и, через активацию коллагеназы, деградацию коллагена. Апоптоз клеток хряща, играющий основную роль в развитии ОА, обусловлен перекисным окислением липидов и выходом цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, связано с появлением свободных радикалов в митохондриях (Blanco F.J. et al., 2004). Показано, что оксид азота может быть посредником для некоторых катаболических реакций, вызванных ИЛ-1 β в хондроцитах, таких как подавление синтеза протеогликанов, индукция апоптоза, активация экспрессии гена коллагеназы и ингибирование клеточной пролиферации.

Одним из основных клинических проявлений, а часто и дебютных, при ОА является боль. Механизм возникновения боли сложен и обусловлен взаимодействием нескольких факторов. Появление боли может быть связано с повреждением суставного хряща, около-суставных тканей, реактивным синовитом, раздражением периоста остеобластами. Преходящий болевой синдром «механического» характера, при котором боль исчезает во время отдыха, свидетельствует об уменьшении амортизационной способности хряща к нагрузкам и характерен для начальных этапов ОА. Присоединение воспалительного компонента – главная при-

чина хронической суставной боли. Возникновение боли в покое, усиление боли в положении стоя и при нагрузке, припухлость сустава за счет небольшого выпота, утренняя скованность, крепитация свидетельствуют о воспалении. Боль по утрам и утренняя стартовая боль наблюдаются при длительном воспалении и связаны с трением поврежденных суставных поверхностей. Локальный болевой синдром, беспокоящий пациента при определенных движениях, чаще всего связан с развитием бурситов, тендобурситов. Боль мышечного типа, возникающая при рефлекторном спазме нагрузочных мышц, сопровождается синовитом. Тупая, постоянная ночная боль объясняется венозным стазом, гиперемией в субхондральной кости. При ОА основным механизмом развития боли является ноцицептивный. В то же время возможна и боль невропатического характера, о чем свидетельствуют такие проявления, как жгучая боль, жжение, онемение, покалывание – симптомы невропатической боли. Лекарственные препараты для купирования боли назначают с учетом предполагаемых механизмов формирования ее в каждом конкретном случае.

Хроническая боль, являясь по сути защитно-приспособительным механизмом, снижает качество жизни пациента, а также вызывает психоэмоциональные нарушения, способствующие снижению трудоспособности, социальной активности, приводит к регионарным и системным нарушениям микроциркуляции, является причиной вторичных иммунных депрессий, нарушает деятельность висцеральных систем, вызывая комплекс дезадаптивных реакций. Особенно она опасна для больных пожилого возраста и лиц с коморбидными заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Терапевтическая тактика при ОА направлена на уменьшение выраженности боли, улучшение функционального состояния сустава, замедление дальнейшего разрушения хряща.

Выраженный болевой синдром вынуждает больных, страдающих ОА, более или менее регулярно применять препараты, купирующие боль. При остром преходящем умеренном болевом синдроме без признаков воспаления пациентам назначают ненаркотический анальгетик парацетамол. Основой лечения при хроническом болевом синдроме у пациентов с ОА, обусловленном, в первую очередь, воспалением, в настоящее время считают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), помогающие решать такие задачи в терапии ОА, как устранение болевого синдрома и явлений воспаления, что является патогенетическим при хронической боли. Следовательно, НПВП позволяют повысить качество жизни больных. Эти рекомендации базируются на данных многочисленных исследований и согласно им, сегодня НПВП являются препаратами первой линии в Европейских рекомендациях по лечению боли, подобная практика имеет место и в США (Коваленко В.М., 2009; Коваленко В.М., Борткевич О.П., 2010).

История создания НПВП уходит в доисторические времена, когда пациенты в качестве обезболивающих средств использовали листья мирта, листья и кору ивы, мелиссу. Первый НПВП был синтезирован лишь во второй половине XIX века (ацетилсалициловая кислота) и почти через 100 лет, во второй половине XX века, появляются большинство применяемых в настоящее время НПВП – неселективных, а с 1999 г. – селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ)-2. Механизм действия НПВП посредством угнетения синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты при помощи обратимого ингибирования активности ЦОГ как в периферических тканях, так и в структурах центральной нервной системы, открыт Джоном Вейном, сегодня дополнен многими новыми данными. Это и данные о наличии двух, а на сегодня, видимо, трех изоформ ЦОГ, ключевой роли в образовании провоспалительных

протеогликанов ЦОГ-2, ингибирование которой лежит в основе терапевтического действия НПВП.

По избирательности действия в отношении ингибирования обеих изоформ ЦОГ выделяют селективные и неселективные НПВП. Неселективные в одинаковой степени подавляют оба изофермента, селективные – преимущественно угнетают ЦОГ-2. Некоторые авторы отмечают, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 менее эффективны при боли, связанной с воспалительными поражениями суставов и позвоночника, нежели неселективные НПВП. Следует также учитывать, что селективность всех НПВП относительно *in vivo* и зависит от характеристик вводимых фармакологических веществ и их доз. Именно поэтому многие побочные реакции, зачастую сопровождающие применение неселективных представителей класса НПВП, в определенной степени свойственны и многим селективным препаратам. Имеются сообщения о том, что, возможно, НПВП способны оказывать не только симптоматическое, но и патогенетическое лечебное действие путем модулирования системы цитокинов и повышения уровня ингибиторов протеолитических ферментов. Известно, что некоторые НПВП, например индометацин, могут подавлять синтез протеогликанов суставного хряща. Выявлены особенности влияния ЦОГ-2-ингибиторов на сердечно-сосудистую систему (Шуба Н.М., 2006; Викторов А.П., 2009).

Многолетний опыт применения НПВП при ОА, а также большое количество клинических исследований, проведенных за эти годы, выявивших положительные и отрицательные стороны этих препаратов, позволили выработать основные требования, предъявляемые к ним. Наиболее важными из них являются выраженность противовоспалительного и анальгезирующего эффекта в сочетании с максимальной безопасностью. При этом важным критерием выбора лекарственного средства является уникальный баланс польза/риск

для каждого из классов препаратов (Насонова В.А., 2002). Неудовлетворенность результатами применения НПВП обуславливает потребность поиска новых препаратов или возвращения вновь к тем, которые когда-то были изучены.

Среди НПВП, применяемых при лечении пациентов с ОА, одно из основных мест принадлежит производным пропионовой кислоты (ибупрофен, флурбипрофен, напроксен, кетопрофен) (Насонова В.А., 1995; Насонов Е.Л., 1996). Препараты этой группы, в первую очередь ибупрофен, считаются классическими средствами лечения при ОА, поскольку они отличаются достаточным противовоспалительным действием, хорошим обезболивающим эффектом, большим диапазоном лечебных доз и удовлетворительной переносимостью. Кроме того, у производных пропионовой кислоты имеется ряд других положительных свойств. В.А. Насонова (1996) высказывала мнение о производных арилпропионовой кислоты как о препаратах первого ряда при ОА.

Флурбипрофен, (RS)-2-(2-фторбифенил-4-ил) пропионовая кислота, был создан в Великобритании (в исследовательском отделе компании Boots pharmaceuticals) в 1965 г. и является достаточно хорошо изученным представителем группы производных пропионовой кислоты. Клиническое применение препарата разрешено с 1977 г. Опыт применения флурбипрофена при ОА в мире насчитывает более 30 лет. За этот период были изучены его анальгезирующий, противовоспалительный эффект, переносимость и безопасность при кратковременном и длительном применении. В России впервые апробирован в Институте ревматологии (Сигидин Я.А. и соавт. 1995; Каратеев Д.Е., 1998). В Украине препарат зарегистрирован в 2009 г., поступил на реализацию в марте 2012 г.

Еще в конце 1980-х годов в 9 клиниках Великобритании, Нидерландов и Бельгии проведено двойное слепое плацебо-контролируемое ис-

следование флурбипрофена у больных с артрозом коленных суставов. При 3-недельном лечении улучшение наблюдалось у 51% пациентов (симптомы полностью исчезли у 11%). Эти данные подтверждены и в последующих исследованиях. Так, в двойных слепых и перекрестных исследованиях показано, что флурбипрофен существенно превосходит плацебо и ацетилсалициловую кислоту, сопоставим по анальгезирующему эффекту с индометацином, диклофенаком, напроксеном (Stubbs D., Freman B., 1989). Суммарная оценка эффективности препарата на основании 55 клинических испытаний, проведенных с 1973 по 1990 г. с участием 3209 пациентов (Renes J. et al., 1995), показывает, что флурбипрофен по сравнению с другими НПВП продемонстрировал более высокую эффективность в 22% исследований и меньшую – только в 2% исследований. Флурбипрофен обладает мощными противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим свойствами (Wu H. et al., 2009). Исследования показали, что анальгезия наступает быстро, уже через 30 мин, эффект сохраняется около 12 ч. Противовоспалительный эффект препарата выявляется уже через 24–48 ч., максимально он выражен на 2–3-й неделе лечения, в то время как у ибупрофена, этодолака он наступает на 7-е сутки, у напроксена – на 14-е сутки. Флурбипрофен – один из наиболее мощных ингибиторов синтеза простагландинов среди основных НПВП. В этом отношении он не уступает диклофенаку, пироксикаму, напроксену, кетопрофену (Каневская М.З. и соавт., 1995). В кратковременных клинических испытаниях (при длительности лечения больных ОА от 1 до 12 нед.) в 30% случаев он был эффективнее и в 70% случаев был равен по эффективности другим НПВП (диклофенак, фенилбутазон). По данным С.А. Саундерс и соавт. (1995), ни в одном случае препарат сравнения не превосходил флурбипрофен.

Кроме противовоспалительного действия, флурбипрофен обладает выраженным анальгези-



рующим эффектом, который был многократно продемонстрирован на таких стандартных моделях, как зубная боль, дисменорея, послеоперационная боль. В клинических исследованиях обезболивающий эффект флурбипрофена в дозе 100 мг наступал через 30 мин и был сопоставим с таковым при внутримышечном введении 10 мг морфина сульфата (De Lia J.E., et al., 1986). Первый опыт применения препарата в России подтвердил выраженное анальгезирующее действие препарата в дозе 300–400 мг/сут. В отдельных случаях флурбипрофен устранял боль «подобно действию наркоза» (Сигидин Я.А., 1995). На большом клиническом материале показано, что флурбипрофен в дозе 150–300 мг/сут. по эффективности сопоставим с ацетилсалициловой кислотой 3600–4000 мг/сут., индометацином 75–150 мг/сут., диклофенаком 150 мг/сут. По наблюдению Я.А. Сигидина и соавт. (1988), наиболее выраженный клинический эффект флурбипрофена отмечали именно при ОА.

Флурбипрофен, наряду с ибупрофеном, диклофенаком, напроксеном, относится к группе НПВП с умеренной селективностью в отношении к ЦОГ-1. Он ингибирует ЦОГ-2, ответственную за синтез простагландинов, регулирующих развитие воспаления и восприятие боли, а также умеренно блокирует ЦОГ-1, постоянно активный фермент, ответственный за множество физиологических функций. Механизм действия флурбипрофена обусловлен повышением синтеза эндоканнабиноидов в центральной нервной системе, ингибированием ЦОГ-2 и снижением синтеза простагландинов E_2 в спинном мозге, а также в месте повреждения (Seidel K. et al., 2003; Bishay P. et al., 2010).

Флурбипрофен уменьшает проявления не только ноцицептивной, но и нейропатической боли. Если ингибирование ЦОГ-2 и простагландина E_2 является основным механизмом для ингибирующего действия флурбипрофена, аналь-

гезирующий эффект препарата в значительной степени связан с его воздействием на афферентные нервы и снижением выраженности центростремительных болевых импульсов. Таким образом, флурбипрофен уменьшает проявления как ноцицептивной, так и нейропатической боли, этот эффект является дозозависимым и сопоставим с эффектом габапентина. При этом флурбипрофен лишен побочных эффектов (привыкание, нарушение памяти и др.), характерных для каннабиноидов и антиконвульсантов (Ates M. et al., 2003; Seidel K. et al., 2003; Bishay P. et al., 2010).

Известно, что некоторые НПВП способствуют разрушению суставного хряща путем ингибирования биосинтеза протеогликанов, имеющих решающее значение для поддержания вязкоупругих функций этой ткани. Как правило, эрозия хряща при ОА первоначально вызвана снижением содержания протеогликанов, а затем разрушением коллагеновых волокон. Недавно высказано предположение, что некоторые НПВП могут защитить от разрушения хрящ и кости при ОА. Некоторые производные арилпропионовой кислоты, в том числе флурбипрофен, не вызывают ухудшения состояния хряща по экспериментальным и клиническим данным (Gishen P. et al., 1995; Quintero M. et al., 1996). Производные 2-арилпропионовых кислот или «профены» по химическому составу являются слабыми кислотами и благодаря хиральному атому углерода на боковой цепи пропионовой кислоты существуют в виде энантиомерных пар, с (R, S)-изомерами, которые, в первую очередь, отвечают за ингибирование образования простагландина и воспалительных процессов. Большинство из этих кислот по-прежнему используются в качестве рацемата, хотя известно, что (R, S)-форма является более эффективной при ингибировании ЦОГ, это аргумент в пользу флурбипрофена [(R, S)-2-(2-фтор-4-бифенилил) пропионовая кислота].

Показано, что флурбипрофен, в качестве (R)- и (S)-энантиомеров

и гас, подавляет на 41,1; 65,5 и 52,12% соответственно выделение протеогликанов, индуцированное ИЛ-1 β . Причина того, почему (R)- и в основном (S)-флурбипрофен эффективно подавляет выделение протеогликанов, не изучена. Вероятно, он может препятствовать образованию ключевых ферментов металлопротеиназы, вызывающих патологическое разрушение хряща. Также показано, что (R)- и (S)-флурбипрофен в равной степени подавляет образование оксида азота, индуцированное ИЛ-1, и что (S)-флурбипрофен, по сравнению с (R)-флурбипрофеном, в большей степени снижает распад протеогликанов человеческого суставного хряща (Gishen P. et al., 1995; Quintero M. et al., 1996).

Вполне вероятно, что терапевтический эффект флурбипрофена при РА и/или ОА обусловлен, по крайней мере частично, хондропротекторными действиями, которые в основном свидетельствуют в пользу (S)-флурбипрофена, вместе с известным ингибирующим действием образования простагландина E_2 (Panico M. et al., 2003).

Флурбипрофен относится к группе короткоживущих НПВП. Он быстро и хорошо всасывается при приеме внутрь. Связь с белками плазмы крови составляет >90%. Метаболизируется в печени. Максимальная концентрация препарата при однократном приеме внутрь натощак достигается через 0,5–2 ч. (в среднем – 1,5 ч.), период полувыведения составляет 3,8–6 ч. (Kaiser D.G., 1986). Это является благоприятным фактором, поскольку высокая скорость выведения флурбипрофена предотвращает накопление препарата при возрастном замедлении элиминации НПВП, в то время как при применении ряда других препаратов, таких как индометацин, напроксен и кетопрофен, может наблюдаться кумуляция и повышение риска токсических реакций у пациентов пожилого возраста. Препарат принимают *per os* по 50–100 мг 2–3 раза в сутки (максимум – 300 мг/сут.). Применение препарата 2 раза в

сутки обеспечивает сохранение терапевтической концентрации флурбипрофена в синовиальной жидкости (Smith R. et al., 1987).

Побочные реакции при применении НПВП по частоте, согласно данным ВОЗ, занимают второе место после антибактериальных препаратов. По данным Государственного фармакологического центра МОЗ Украины, появление побочных реакций при применении НПВП у лиц с заболеваниями суставов требовало отмены препаратов при применении диклофенака натрия – у 65,2% пациентов, нимесулида – у 51,2%, мелоксикама – у 74,3%, индометацина – у 79,1% лиц (Викторов А.П., 2009).

Одной из важнейших проблем, возникающих при лечении НПВП, является НПВП-гастропатия, частота которых, по данным Института ревматологии РАМН (Российская Федерация, Москва), достигает 39% (Насонов Е.Н., 1996). Хотя флурбипрофен, являясь неселективным ингибитором ЦОГ, и, как и другие НПВП, может вызывать развитие гастропатии, на практике, однако, она отмечается достаточно редко. Серьезные неблагоприятные реакции со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при лечении флурбипрофеном развивались в 2 раза реже, чем при лечении ацетилсалициловой кислотой, а частота отмены из-за неблагоприятных реакций была приблизительно в 2 раза ниже, чем при лечении индометацином и была сопоставимой с таковой ибупрофена и напроксена (Richy F., 2007). Флурбипрофен – один из самых безопасных НПВП относительно риска развития желудочно-кишечных кровотечений (табл. 1) (Garcia R.L.A. et al., 1994). Вероятно, это можно объяснить отсутствием выраженного местного повреждающего действия флурбипрофена на слизистую оболочку ЖКТ с разобщением окислительного фосфорилирования и нарушением энергетического обмена в клетках, которые являются начальным звеном НПВП-гастропатии.

Лекарственные поражения пе-

Таблица 1. Риск развития желудочно-кишечных кровотечений при применении НПВП

Лекарственное средство	Риск кровотечения, баллов
Наркотические анальгетики	1
Флурбипрофен	2,9
Напроксен	3,1
Диклофенак	3,9
Кетопрофен	5,4
Индометацин	6,3
Пироксикам	18

Таблица 2. Неблагоприятные реакции лекарств в течение первых 5 лет продажи в Великобритании

Препарат	Серьезные неблагоприятные реакции (на 1 млн назначений), всего
Индометацин	н/д
Ибупрофен	13,2
Флурбипрофен	35,8
Кетопрофен	38,6
Диклофенак	39,4
Напроксен	41,1
Сулиндак	54,3
Пироксикам	68,1

чени при применении НПВП являются проявлением иммунных, аллергических, метаболических и смешанных реакций и наблюдаются с частотой 1 на 10 тыс. (Althal G.P. et al., 1998) как при применении селективных, так и неселективных препаратов.

В целом флурбипрофен, в отличие от ряда других распространенных НПВП (ацетилсалициловая кислота, индометацин, фенилбутазон, пироксикам), реже вызывает серьезные побочные реакции как со стороны ЖКТ, так и нервной системы, почек, печени, костного мозга, а также аллергические реакции, и относится к наиболее безопасным препаратам среди НПВП (табл. 2). Частота отмены флурбипрофена из-за непереносимости (5,4%) была ниже, чем препаратов сравнения (7,1%).

Неселективные препараты не стимулируют окислительную модификацию липопротеидов низкой плотности, что присуще сульфоновым ингибиторам ЦОГ-2 и не повышают риск атерогенеза.

ЦОГ-2-селективные препараты повышают риск возникновения сердечно-сосудистых тромботических осложнений. У лиц, применявших ибупрофен, отмечали на 38% более низкий риск развития болезни Паркинсона (Gao X. et al., 2010).

Важно изучить побочные эффекты препарата и при длительном применении. Рандомизированное клиническое исследование, проведенное в Институте ревматологии РАМН, показало, что длительная терапия флурбипрофеном дозе 200 мг/сут. в форме таблеток (по 100 мг 2 раза в сутки) у больных ОА (в основном гонартрозом) была эффективной, через 12 мес. выраженность боли уменьшилась в 66% случаев, усилилась только в 7% и не изменилась – в 27%. По оценке врачей, состояние больных улучшилось в 44% случаев, ухудшилось – в 12% и не изменилось – в 44%. 70,5% больных завершили 12-месячный курс лечения. Флурбипрофен был отменен из-за побочных эффектов у 10 (16,4%) пациентов, из-за недостаточной эффективности – у



3 (4,9%). Частота гастропатии, подтвержденной эндоскопически, при 12-месячном наблюдении составила 6,6% (4 случая). В 70% случаев побочные эффекты (как со стороны ЖКТ, так и другие) развивались в течение первых 4 мес. лечения. При наличии хорошего обезболивающего и противовоспалительного эффекта терапию флурбипрофеном можно продолжать в течение многих месяцев, не опасаясь ослабления лечебного действия. При этом эффективность и безопасность препарата у конкретного пациента врач может оценить за более короткий срок (1–3 мес.). При хорошей переносимости в первые 3–4 мес. более продолжительное (6–12 мес.) применение флурбипрофена не сопровождалось существенным повышением риска осложнений со стороны ЖКТ (Каратеев Д.Е. и соавт., 1997).

Нами проведено исследование, цель которого – оценить эффективность, переносимость и безопасность препарата флурбипрофен при лечении пациентов с ОА коленных суставов II и III степени по Kellgren-Lawrence с болевым синдромом и симптомами воспаления. Наблюдались 26 больных первичным ОА. Из них 18 женщин и 8 мужчин, возраст пациентов колебался от 46 до 78 лет, средний возраст пациентов составил 59 лет при средней длительности болезни 10 лет. Диагноз устанавливали в соответствии со стандартами диагностики и лечения ревматических заболеваний Американской коллегии ревматологов. Ни у одного из обследованных не установлен язвенный анамнез или хронический гастрит. Другие сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца диагностирована у 12, арте-

риальная гипертензия – у 10 пациентов. Не было ни одного пациента, перенесшего инфаркт миокарда.

Флурбипрофен (Мажезик-Сановель) назначали в дозе 200 мг/сут. в форме таблеток (по 100 мг 2 раза в сутки). Продолжительность лечения составляла от 7 дней до 3 нед. При усилении выраженности боли допускалось нерегулярное применение парацетамола в умеренных дозах в качестве дополнительного анальгетика. В соответствии с существующими рекомендациями больным назначали ингибиторы протонной помпы. В ходе лечения оценивали динамику следующих параметров: выраженность болевого синдрома с помощью анкеты ВАШ, определение альгофункционального состояния коленных суставов с помощью индекса Лекена, шкал WOMac, выраженность синовита, активность воспаления по количеству С-реактивного белка, оценивали функцию печени по содержанию АЛАТ и АсАТ.

До проведения терапии у всех пациентов был зафиксирован выраженный болевой синдром в суставах при движениях, утренняя скованность. Боль в покое отмечали 76,5% обследованных. Выраженное нарушение функции пораженных суставов отмечали 23 больных. У всех участников исследования отмечали явления синовита.

Динамика основных клинических показателей подтвердила анальгезирующее и противовоспалительное действие флурбипрофена. У 6 больных ОА II стадии заболевания и у 2 с ОА III стадии – болевой синдром был купирован на 2-е сутки после начала терапии. Все остальные пациенты отмечали уменьшение выраженности боли,

явлений синовита, улучшение функции суставов чаще к 4–5-му дню терапии. У большинства участников ОА в течение первых 2 нед. лечения наступило улучшение. Эффективность была определена как очень хорошая у 10 больных, хорошая – у 14, удовлетворительная – у 2.

Установлено, что флурбипрофен хорошо переносится больными. По оценке участников исследования, переносимость была хорошая у 96,4%, у 3,6% – удовлетворительная. Ни в одном случае не возникло осложнений со стороны ЖКТ. Не отмечено аллергических реакций либо обострения других сопутствующих заболеваний. Ни одному больному не было необходимости корректировать антигипертензивную терапию.

Таким образом, флурбипрофен является эффективным и достаточно безопасным препаратом для лечения пациентов с ОА. Он обладает рядом положительных качеств, которые делают его весьма ценным препаратом именно при этой патологии: быстрый выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффект, отсутствие отрицательного действия на хрящ, относительно низкая частота гастропатий и других нежелательных реакций, особенности фармакокинетики, делающие применение препарата у людей пожилого возраста более безопасным. Все это позволяет считать флурбипрофен одним из средств выбора лечения у пациентов с ОА. Он существенно уменьшает выраженность болевого синдрома и воспаления и, как следствие этого, повышает двигательную активность больного. Следовательно, он улучшает качество жизни больных ОА. ■

Список литературы

1. Бабак О.Я., Біловол О.М., Чекман І.С. (ред.) (2008) Клінічна фармакологія: Підручник. Медицина, Київ. –768 с.
2. Бур'янов О.А. (2009) Остеоартроз: питання патогенезу, діагностики та лікування. Здоров'я України; 23 (228): 30–32.
3. Викторов А.П. (2009) Подводные камни терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. Взгляд клинического фармаколога. Здоров'я України; 3: 67–68.
4. Казимирко В.К., Коваленко В.М., Флегонтова В.В. (2011) Инволюционный остеоартроз и остеопороз. Издатель Заславский А.Ю. – Донецк. – 724 с.
5. Каневская М.З., Чичасова Н.В., Френкель В.Е. и др. (1995) Флугалин при ревматоидном артрите по данным клинико-инструментального исследования. Клин. ревматол.; 2: 65–67.
6. Каратеев Д.Е. (1998) Применение флурбипрофена при остеоартрозе. Клин. фармакол. и тер.; 7 (2): 87–92.

7. Каратеев Д.Е., Насонова В.А., Донован С. и др. (1997) Длительное применение флурбипрофена при ревматоидном артрите: 12-месячное контролируемое исследование. *Клин. ревматол.*; 1: 37–40.
8. Коваленко В.М. (2009) Ревматичні захворювання: сучасні тенденції фармакотерапії. *Укр. ревматол. журн.*; 3 (37): 5–11.
9. Коваленко В.М., Борткевич О.П. (2010) Остеоартроз: *Практ. руководство*. МОРИОН, Киев. – 592 с.
10. Коваленко В.М., Корнацький В.М. (2012) Динамика стану здоров'я народу України та регіональні особливості (Аналітично-статистичний посібник). – Київ. – 211 с.
11. Насонов Е.Л. (1996) Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М-Сити, Москва. – 345 с.
12. Насонова В.А. (2002) Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии. *РМЖ*; 6: 302–306.
13. Насонова В.А. (1995) Производные пропионовой (акрилпропионовой) кислоты в ревматологии. *Клин. ревматология*; 2: 60–64.
14. Саундерс С., Хиггинс К., Донован С. (1995) Флугалин (Флурбипрофен, Boots Pharmaceuticals): сравнительные критерии эффективности при классических ревматических болезнях. *Клин. ревматол.*; 2: 50–56.
15. Сигидин Я.А. и др. (1988) Лекарственная терапия воспалительного процесса: экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов. Медицина, Москва. – 240 с.
16. Сигидин Я.А., Муравьев Ю.В. (1988) Лекарственная терапия воспалительного процесса: экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов. Медицина, Москва. – 240 с.
17. Шуба Н.М. (2006) Эффекты НПВП, не обусловленные ингибированием циклооксигеназы-2. *Мистецтво лікування*; 9 (35): 79–81.
18. Яременко О.Б. (2003) Сучасна медикаментозна терапія остеоартрозу. *Укр. ревматол. журн.*; 3 (13): 24–32.
19. Aithal G.P., Rawlins M.D., Day Ch.P. (1999) Accuracy of hepatic adverse drug reaction reporting in one English health region. *DMJ*; 319: 1541.
20. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. (1986) Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.*; 29: 1039–1049.
21. Ates M., Hamza M., Seidel K. et al. (2003) Intrathecally applied flurbiprofen produces an endocannabinoid-dependent antinociception in the rat formalin test. *Eur. J. Neurosci.*; 17 (3): 597–604.
22. Bishay P., Schmidt H., Marian C. et al. (2010) R-flurbiprofen reduces neuropathic pain in rodents by restoring endogenous cannabinoids. *PLoS One.*; 13 (5): e10628.
23. Blanco F.J., Lopez M.J., Maneiro E. (2004). Mitochondrial dysfunction in osteoarthritis. *Rheumatology*; 4: 715–728.
24. De Lia J.E. et al. (1986) *Am. J. Med.*, 80 (Suppl. 3A): 60–64.
25. Gao X. (2010) American Academy of Neurology 62nd Annual Meeting: Abstract 1347. Presented April 10–17.
26. Garcia R.L.A. et al. (1994) *Lancet*; 343: 769–772.
27. Gishen P. et al. (1995) *Rheumatology in Europe*; 24 (Suppl. 3): 331.
28. Kaiser D.G., Brooks C.D., Lomen P.L. (1986) Pharmacokinetics of flurbiprofen. *Am. J. Med.*, 80 (3A): 10–15.
29. Panico M., Cardile V., Vittorio F. et al. (2003) Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS: <http://www.sciencedirect.com>.
30. Quintero M. et al. (1996) *Rheumatology in Europe*; 25 (Suppl. 1): 111.
31. Renes J., Donovan S., Higgins C., Saunders C. (1995) *Rheumatology in Europe*; 24 (Suppl. 3): 222.
32. Richey F., Rabenda V., Mawet A., Reginster J.Y. (2007) Flurbiprofen in the symptomatic management of rheumatoid arthritis: a valuable alternative. *Inter. J. Clin. Pract.*; 61 (8): 1396–1406.
33. Seidel K., Hamza M., Ates M. et al. (2003) Flurbiprofen inhibits capsaicin induced calcitonin gene related peptide release from rat spinal cord via an endocannabinoid dependent mechanism. *Neurosci Lett.*; 338 (2): 99–102.
34. Smith R. et al. (1987) Flurbiprofen. In: *Nonsteroidal antiinflammatory drugs. Mechanisms and clinical use*. Eds Lewis A., Furst D. Marcel Dekker; 393–418.
35. Stubbs D., Freman B. (1989) *Curr. Ther. Res.*; 46 (3): 11–28.
36. van den Berg W.B. (2000) Pathophysiology of osteoarthritis. *J. Bone Spine*; 67: 555–556.
37. Wu H., Chen Z., Sun G. et al. (2009) Intravenous flurbiprofen axetil can increase analgesic effect in refractory cancer pain. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*; 28: 33

Краткая информация о препарате Мажезик – сановель

Регистрационное удостоверение

МЗ Республики Казахстан РК-ЛС-5N⁰10472 от 22.12.2017,
действительно до 22.12.2022

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой, 100 мг.

Состав: одна таблетка содержит активное вещество – флурбипрофен 100 мг.

Показания к применению: дисменорея, неотложная и длительная симптоматическая терапия при ревматоидном артрите, остеоартрите, анкилозирующем спондилите, артралгиях, артрозах, бурсите, тендините, облегчение симптомов боли и воспаления при состояниях после хирургического вмешательства и травмах мягких тканей.

Способ применения и дозы: рекомендуемые дозы для взрослых 100 мг 1–3 раза в сутки в зависимости от остроты симптомов. Максимальная суточная доза 300 мг.

Дисменорея: в начале 100 мг, с последующим приемом 50 или 100 мг каждые 4 или 6 ч. Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 300 мг.

Побочные действия: *часто:* ринит, признаки и симптомы инфекции мочевых путей, изменение массы тела, нервозность, тревога, депрессия, бессонница, амнезия, головокружение, головная боль, усиление рефлексов, сонливость, тремор, изменение зрения, звон в ушах, головокружение, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, желудочно-кишечное кровотечение, тошнота, рвота, сыпь, астения, отек, слабость, усталость, повышение уровня печеночных ферментов.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к флурбипрофену; пациентам, у которых после приема аспирина или других нестероидных противовоспалительных препаратов отмечались приступы астмы, крапивницы или другие аллергические реакции;
- пациентам с аспириновой триадой (астма и полипозным или неполипозным ринитом или тяжелым, потенциально фатальным бронхоспазмом после приема аспирина или других НПВС);
- пациентам с язвенной болезнью (в стадии обострения или в анамнезе), пациентам с желудочно-кишечным кровотечением или перфорацией

Мажезик-

– сановель

Флурбипрофен

- в анамнезе, связанных с терапией НПВП;
- при желудочно-кишечных кровотечениях, цереброваскулярных кровотечениях и других кровотечениях, пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью, печеночной недостаточностью и почечной недостаточностью;
- для лечения периоперационной боли в хирургии при шунтировании коронарной артерии (CABG), в течение последнего триместра беременности (было: беременность и период лактации);
- детский и подростковый возраст до 18 лет; наследственная непереносимость галактозы, Лапп-лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Меры предосторожности:

воздействие на печень: у пациентов, которые принимают НПВП, включая флурбипрофен, возможно пограничное повышение уровня одного или нескольких показателей печеночной функции. Пациенты с симптомами и/или признаками печеночной дисфункции, или патологическими показателями печеночных функций должны быть обследованы во избежание развития более тяжелых реакций со стороны печени. Если клинические признаки и симптомы связаны с развитием болезни печени, или отмечаются системные проявления (напр., эозинофилия, сыпь, и т.д.), флурбипрофен следует отменить.

Хронические заболевания почек: больным с хроническими заболеваниями почек лечение флурбипрофеном не рекомендовано. При необходимости применения флурбипрофена, необходим тщательный контроль функции почек.

Гематологические эффекты: У пациентов, которые принимают НПВП, возможно развитие анемии. При длительном применении НПВП пациентам необходимо периодически контролировать гемоглобин или гематокрит, даже в случае отсутствия любых признаков и симптомов анемии. НПВП препятствуют агрегации тромбоцитов и увеличивают время кровотечения у некоторых пациентов. В отличие от аспирина, их воздействие на функцию тромбоцитов количественно меньше, короче и обратимо. Обычно, флурбипрофен не влияет на количество тромбоцитов, протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время. Необходим тщательный мониторинг пациентов, которые принимают антикоагулянты, а

также с нарушением свертывания крови. Предсуществующая астма: пациенты с астмой могут страдать аспирином-зависимым состоянием. Флурбипрофен не следует принимать пациентам с повышенной чувствительностью к аспирину и с осторожностью принимать пациентам с астмой в анамнезе.

Изменения зрения: Наблюдались случаи затуманенного и/или ослабленного зрения среди пациентов, принимающих НПВП.

Беременность и период лактации: Флурбипрофен следует применять во время беременности, только если потенциальная польза превышает потенциальный риск для плода. Из-за возможных побочных эффектов ингибиторов простагландинов на новорожденных и принимая во внимание значение препарата для матери, необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или отказаться от приема препарата.

Лекарственные взаимодействия:

Ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензина II: НПВС могут снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, обезвоженных больных или пожилых пациентов с нарушенной функцией почек) совместное применение ингибитора АПФ или антагониста ангиотензина II и препарата, ингибирующего циклооксигеназу может привести к дальнейшему ухудшению функции почек, включая возможность острой почечной недостаточности, которая, как правило, обратима. Комбинированная терапия должна проводиться с осторожностью, особенно в пожилом возрасте.

Антикоагулянты: варфарин и НПВП одинаково влияют на развитие желудочно-кишечных кровотечений, поэтому при одновременном приеме этих препаратов риск развития кровотечений увеличивается.

Аспирин: при одновременном применении с аспирином возможно снижение концентрации флурбипрофена в сыворотке крови.

Бета-адреноблокаторы: флурбипрофен снижает гипотензивный эффект пропранолола, но не действует на атенолол. Пациенты, принимающие флурбипрофен и β-блокаторы, должны наблюдать за достижением адекватного гипотензивного эффекта.

Диуретики: у части пациентов НПВП могут снизить натрийуретическое действие фуросемида и тиазидных диуретиков у некоторых пациентов. При одновременном применении НПВП с диуретиками надо внимательно следить за признаками возрастающей почечной недостаточности и диуретическим эффектом.

Литий: НПВП могут вызвать повышение уровня лития в плазме и снижение почечного клиренса лития. При одновременном применении с препаратами лития надо внимательно следить за признаками его токсического действия.

Метотрексат: НПВП могут увеличить токсическое действие метотрексата. Надо с осторожностью комбинировать НПВП и метотрексат.

Кортикостероиды: при одновременном применении НПВП с кортикостероидами повышается риск желудочно-кишечных изъязвлений или кровотечений.

Антиагреганты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: при одновременном применении с НПВП повышается риск желудочно-кишечного кровотечения.

Циметидин, Ранитидин: у здоровых добровольцев, предварительное лечение циметидином и ранитидином не оказывало влияния на фармакокинетику флурбипрофена. Только в случае циметидина отмечалось небольшое, но значительное увеличение сывороточной концентрации флурбипрофена.

Дигоксин: НПВП могут усилить сердечную недостаточность, снизить СКФ и повысить уровень гликозидов плазмы. Пероральные гипогликемические средства: несмотря на то, что при одновременном приеме гипогликемических препаратов и флурбипрофена, отмечалось незначительное снижение концентрации сахара в крови, признаков гипогликемии не наблюдалось.

Хинолоны: НПВП могут увеличить риск судорог, связанный с хинолонами. С осторожностью применять НПВП с зидовудином, тиклопидином, такролимус, циклоспорином.

Такролимус: возможен повышенный риск развития нефротоксичности при одновременном применении с НПВП.

Циклоспорин: повышение риска нефротоксичности из-за влияния почечных простагландинов.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата *Мажезик – сановель*, утвержденную приказом председателя Комитета фармации МЗ РК №N012489 от 22.12.2017 г.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Республика Казахстан, 050059, г. Алматы, ул. Хаджи Мукана, 26А.
Телефон: 8 (727) 264-73-05, 8 (701) 014 1182.
Факс: 8 (727) 262-00-12. Эл. адрес: sanovel@mail.ru



Наша эра в лечении спондилоартрита. IV Евразийский конгресс ревматологов. Сателлитный симпозиум компании AbbVie

Спондилоартриты – группа хронических воспалительных ревматических болезней, ассоциирующихся с поражением суставов, позвоночника, а также связок и сухожилий. Заболевания этой группы часто сопровождаются внесуставными проявлениями, поражением различных органов и систем организма. Качество жизни таких пациентов значительно ухудшается, они теряют трудоспособность.

Современные инновационные методы медикаментозной терапии позволяют замедлить прогрессирование воспалительного процесса, предотвратить инвалидизацию и улучшить качество жизни больных спондилоартритами. Перспективным и флагманским направлением в лечении данной патологии считается применение генно-инженерных биологических препаратов.

В рамках IV Евразийского конгресса ревматологов, посвященного 60-летию Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, 26 сентября 2018 г. при поддержке компании AbbVie состоялась панельная дискуссия с участием ведущих российских специалистов в области ревматологии. В ходе мероприятия особое внимание было уделено вопросам терапии спондилоартритов, в частности применению генно-инженерных биологических препаратов. Рассмотрены эффективность и безопасность ингибитора фактора некроза опухоли альфа адалимумаба (Хумира®), приведены результаты исследований и данные реальной клинической практики. В ходе дискуссии участники пришли к выводу о необходимости междисциплинарного подхода к лечению больных спондилоартритами и применения современных биологических препаратов с доказанной эффективностью и универсальным влиянием на патогенетические процессы.

Ключевые слова: спондилоартрит, ревматическая болезнь, некроз, адалимумаб, Хумира®.



Профессор, д.м.н. В.И. Мазуров

Открыл дискуссию академик Российской академии наук, профессор, д.м.н., главный терапевт и ревматолог Северо-Западного федерального округа, главный терапевт Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Вадим Иванович МАЗУРОВ со-

Клинические эффекты генно-инженерных биологических препаратов при анкилозирующем спондилите

общением о применении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в комплексном лечении больных анкилозирующим спондилитом. Выступающий отметил, что благодаря ГИБП, таким как моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), появилась возможность достигать ремиссии ревматических заболеваний.

Известно, что ФНО-альфа отводится особое значение в формировании и поддержании иммунновоспалительного процесса. Данный цитокин вовлечен в патогенез синовитов, энтезитов, процессы деструкции кости и воспаления в кишечнике при спондилоартритах – группе заболеваний, включающей анкилозирующий спондилит, реактивный и псориазический артрит [1, 2].

В индукции воспалительного процесса также участвуют интерлейкины (ИЛ). Ось ИЛ-23/ИЛ-17 играет важную роль в патогенезе спондилоартритов, однако данные об их взаимосвязи с активностью воспаления ограничены. Установлено, что ИЛ-23 и цитокины, которые он индуцирует (ИЛ-17, ИЛ-22), участвуют в иммунопатогенезе спондилоартрита.

В связи со сказанным целью таргетной терапии спондилоартритов является достижение стойкой ремиссии путем воздействия на важнейшие звенья иммунопатогенеза.

Сегодня на фармацевтическом рынке представлены препараты разных групп ГИБП. Среди них пять препаратов – ингибиторов ФНО-альфа, которые различаются

KZ-HUM-190006

структурой молекул, – адалимумаб (Хумира®), цертолизумаба пэгол, этанерцепт, голимумаб и инфликсимаб. К препаратам, ингибирующим ИЛ-17, относятся секукинумаб*, иксекизумаб, бродалумаб. Последние два препарата не были зарегистрированы для применения на территории РФ на дату проведения симпозиума. Устекинумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое нейтрализует действие ИЛ-12/ИЛ-23. В настоящее время разрабатываются препараты, направленные на селективное ингибирование ИЛ-23 (ризанкизумаб, тилдракизумаб и др.). В перечень препаратов, которые используются для лечения псориатического артрита, входят селективный ингибитор семейства янус-киназ тофацитиниб, а также апремиласт, который ингибирует фосфодиэстеразу и стимулирует выработку противовоспалительных цитокинов.

Выбор метода биологической терапии при спондилоартритах зависит от особенностей патогенеза, клинических проявлений и локализации процесса.

На данный момент одним из наиболее широко применяемых ингибиторов ФНО-альфа является препарат Хумира® (адалимумаб). Его эффективность доказана при большинстве иммуновоспалительных заболеваний, среди которых

анкилозирующий спондилит, рентгенологический спондилоартрит, псориатический артрит, псориаз, болезнь Крона и язвенный колит. Препарат целенаправленно воздействует на определенные звенья патогенеза заболевания, в частности блокирует провоспалительные цитокины, замедляя прогрессирование процесса.

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) и Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International Society – ASAS), опубликованным в 2016 г., ведение больных анкилозирующим спондилитом предполагает комбинирование нефармакологических и фармакологических методов лечения. Прежде всего пациентам показаны нефармакологические методы, такие как повышение уровня знаний о патологии, отказ от вредных привычек, лечебная физкультура, физиотерапия. При наличии симптомов в качестве первой линии назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в максимально переносимой дозе с учетом соотношения «риск – польза». Анальгетики могут использоваться при остаточной боли, неэффективности или плохой переносимости НПВП, а также при наличии противопо-

казаний к последним. В отсутствие ответа на терапию первой линии могут быть назначены инъекции глюкокортикостероидов в места костно-мышечного воспаления. Сульфасалазин может быть показан при наличии периферического артрита. На следующем этапе лечения у пациентов с высокой активностью заболевания должен быть рассмотрен вопрос о добавлении ГИБП – ингибиторов ФНО-альфа. В отсутствие терапевтического ответа от применения ингибитора ФНО-альфа через 12 недель переходят к следующему этапу лечения – перевод больного на второй ингибитор ФНО-альфа или ингибиторы ИЛ-17.

В 2015 г. Группа по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – GRAPPA) подготовила рекомендации, в которых были представлены алгоритмы ведения пациентов с псориатическим артритом в зависимости от преобладания того или иного поражения. Речь, в частности, идет о периферическом артрите, поражении позвоночника, энтезите, дактилите, поражении кожи и ногтей.

Для лечения пациентов с псориатическим артритом рекомендованы ГИБП, прежде всего ингибиторы ФНО-альфа [3].



Профессор, д.м.н. А.М. Ли́ла

По словам д.м.н., профессора, директора Научно-исследовательского института ревматологии

Экстраартикулярные проявления спондилоартрита: роль данных клинической практики в принятии решения о выборе ГИБП

им. В.А. Насоновой Александра Михайловича ЛИЛЫ, спондилоартриты часто сопровождаются внесуставными проявлениями и коморбидностью, что требует специальных знаний и индивидуального подхода к терапии.

Известно, что почти у половины больных анкилозирующим спондилитом отмечается поражение других органов и систем (увеиты, воспалительные забо-

левания кишечника (ВЗК), псориаз, заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания) [4]. При этом наиболее часто нарушается функция органа зрения [5].

Согласно результатам одних исследований, частота внесуставных проявлений у больных анкилозирующим спондилитом со временем нарастает. Наиболее часто встречается увеит (рис. 1) [6].

* не зарегистрирован в РК

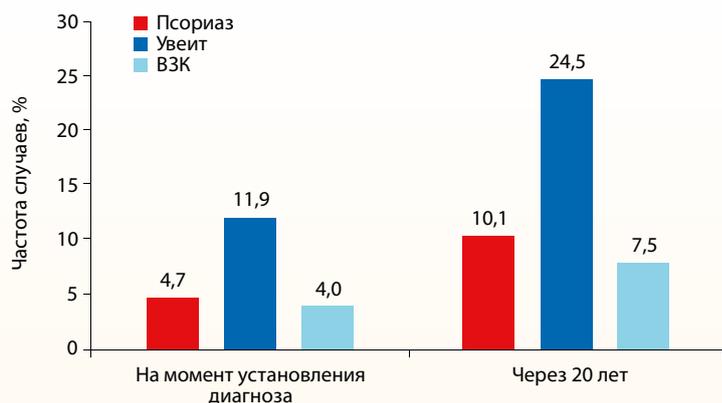


Рисунок 1. Частота внесуставных проявлений анкилозирующего спондилита по мере увеличения длительности заболевания

В других исследованиях продемонстрировано, что с увеличением длительности заболевания доля пациентов без внесуставных проявлений уменьшается. Так, при длительности заболевания менее десяти лет количество больных спондилоартритом без внесуставных проявлений составило 70,5%, более десяти лет – 54,9%. Однако у страдающих спондилоартритом более десяти лет по сравнению с пациентами с длительностью заболевания менее десяти лет частота встречаемости увеита оказалась выше – 26,3 против 11% соответственно [7].

Нарушение функции органа зрения может быть ранним признаком спондилоартрита. Увеит – воспаление сосудистой оболочки глаза, при котором могут поражаться не только передняя, периферическая или задняя, но и вся сосудистая оболочка (панувеит). При спондилоартритах, в частности анкилозирующем, часто развивается острый передний увеит. Особенности увеитов при спондилоартритах являются острое начало, одностороннее поражение, развитие спонтанных ремиссий, частые рецидивы. Кроме того, такие увеиты часто ассоциируются с наличием антигена гистосовместимости HLA-B27. Острый передний увеит может быть фактором неблагоприятного прогноза при анкилозирующем спондилите. Как правило, отмечаются высокая активность основного заболевания, сниженная функциональная активность.

Установлено, что применение ингибиторов ФНО-альфа для лечения увеита у больных спондилоартритами позволяет быстро купировать симптомы и предотвратить повторные обострения.

В настоящее время проведен ряд исследований, посвященных влиянию терапии ингибиторами ФНО-альфа на частоту обострений увеитов у пациентов с аксиальными спондилоартритами. При сопоставлении количества обострений увеита у больных спондилоартритом на фоне ГИБП инфликсимаба, адалимумаба и этанерцепта установлено, что у пациентов, получавших адалимумаб, рецидивы увеита наблюдались реже. Профессор А.М. Лиля подчеркнул, что при ведении пациентов со спондилоартритами необходимо придерживаться междисциплинарного подхода. Учитывая частоту различных внесуставных проявлений, требуется тесное взаимодействие между специалистами разных областей – ревматологами, офтальмологами, акушерами-гинекологами, гастроэнтерологами, колопроктологами, хирургами, терапевтами.

Далее докладчик акцентировал внимание на проблеме ВЗК. По данным наблюдений, у пациентов со спондилоартритами часто отмечаются признаки субклинического ВЗК [8]. В исследовании SpACE при использовании капсульной эндоскопии воспаление в тонкой кишке (аналогичное болезни Крона) обнаруживали у 42,2%

пациентов со спондилоартритом. При этом риск развития ВЗК возрастал при увеличении длительности ревматического заболевания [9]. При выявлении признаков ВЗК у больных спондилоартритом требуется коррекция терапии или изменение ее направления, назначение ГИБП.

Согласно рекомендациям ASAS/EULAR 2016 г., при выборе терапии следует учитывать наличие внесуставных проявлений. По мнению экспертов, моноклональные антитела к ФНО-альфа эффективны при ВЗК и для профилактики рецидивов увеитов. В отношении этанерцепта получены противоречивые данные. У пациентов с активным ВЗК следует избегать применения ингибиторов ИЛ-17, поскольку секукинумаб* не продемонстрировал эффективность по сравнению с плацебо при болезни Крона [10]. Кроме того, у части пациентов в клиническом исследовании отмечалось ухудшение течения болезни Крона.

Анализ результатов исследований подтверждает, что воспаление в кишечнике является предиктором ответа на лечение ингибиторами ФНО-альфа. Пациенты с аксиальным спондилоартритом и воспалительными изменениями в биоптатах лучше отвечали на терапию ингибиторами ФНО-альфа, чем пациенты с нормальной гистологической картиной.

В заключение профессор А.М. Лиля подчеркнул, что внесуставные проявления вносят огромный вклад в общее бремя спондилоартритов. Наличие воспалительного процесса в кишечнике – важный фактор, определяющий выбор терапии, помимо активности и длительности заболевания. Высокая распространенность нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов со спондилоартритами позволяет рассматривать отдельные препараты из группы ингибиторов ФНО-альфа в качестве биологической терапии первой линии.

* не зарегистрирован в РК



Профессор, д.м.н. Ш.Ф. Эрдес

Профессор, д.м.н., заведующий лабораторией серонегативных спондилоартритов, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой Шандор Федорович ЭРДЕС представил аудитории современные подходы к терапии анкилозирующего спондилита. По словам выступающего, лечение таких больных направлено на контроль симптомов воспаления и предупреждение прогрессирования структурных повреждений.

Показатели рентгенологического прогрессирования (R-прогрессирования) у разных пациентов могут различаться. Минимальный период для оценки R-прогрессирования анкилозирующего спондилита – два года [11]. Из этого следует, что рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование, в котором будет продемонстрирован эффект лекарственного препарата на замедление R-прогрессирования (с длительностью не менее двух лет), не может быть выполнено по этическим причинам. Возникают также сложности с получением прямых доказательств прогрессирования. Кроме того, скорость R-прогрессирования зависит от активности заболевания [12]. Так, в этом году опубликована работа, посвященная R-прогрессированию на фоне терапии ингибиторами ФНО-альфа в зависимости от активности анкилозирующего спондилита. Величина R-прогрессирования ассоциировалась с активностью забо-

Возможности предотвращения рентгенологического прогрессирования анкилозирующего спондилита

левания, а наименьшая вероятность прогрессирования наблюдалась у пациентов с неактивным заболеванием (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) $\leq 1,3$) [13]. ASDAS $\leq 1,3$ признано основной целью лечения в стратегии лечения до достижения цели (Treat to Target – T2T).

К предикторам R-прогрессирования при аксиальных спондилоартритах относятся:

- повышенный уровень С-реактивного белка;
- наличие структурных изменений;
- отек костного мозга;
- мужской пол;
- выявление HLA-B27;
- курение.

Безусловно, современная терапия может влиять на прогрессирование спондилоартрита. Важными условиями для его замедления считаются ранняя диагностика, раннее начало лечения, его непрерывность и длительность. Первые данные, подтвердившие важность этого, были получены еще в прошлом веке. В 2000-е гг. был проведен ряд исследований, продемонстрировавших эффективность терапии анкилозирующего спондилита с использованием НПВП в отношении R-прогрессирования. За два года наблюдения оно было наименее выражено в группе непрерывного приема НПВП по сравнению с группой приема НПВП по требованию [14]. Согласно собственным данным докладчика, прогрессирование рентгенологических изменений крестцово-подвздошных суставов за два года при раннем аксиальном спондилоартрите также отмечалось в большей степени у пациентов, получавших НПВП по требованию, в отличие от больных, регулярно принимавших НПВП.

«Что касается оценки R-прогрессирования заболевания на фоне ингибиторов ФНО-альфа,

то этой теме также было посвящено много исследований», – отметил выступающий. Так, ингибиторы ФНО-альфа тормозили прогрессирование спондилоартрита. Известно, что препараты данной группы препятствуют развитию воспаления и повреждению костной ткани и, как следствие, предотвращают появление патологических очагов в костной ткани.

Последние исследования показывают, что раннее начало терапии ингибиторами ФНО-альфа коррелировало с более медленной скоростью R-прогрессирования. Отсрочка начала лечения ингибиторами ФНО-альфа более чем на десять лет ассоциировалась с более высокой вероятностью прогрессирования патологии по сравнению с ранним началом терапии. Корреляция с более медленным прогрессированием при использовании ингибиторов ФНО-альфа отмечена только при длительности наблюдения свыше 3,9 года. Исследователями сделан вывод, что ингибиторы ФНО-альфа замедляют прогрессирование анкилозирующего спондилита, особенно при ранней инициации терапии и длительном их применении [15].

В свою очередь мультивариативный анализ 616 радиографических интервалов у 432 пациентов с анкилозирующим спондилитом подтвердил, что предшествующее лечение препаратами анти-ФНО снижало риск прогрессирования на протяжении последующего двухлетнего периода на 50% [13].

Таким образом, лечение ингибиторами ФНО-альфа пациентов с анкилозирующим спондилитом имеет клинически значимый эффект в отношении замедления R-прогрессирования, если лечение продолжается не менее двух лет, и этот эффект опосредуется снижением воспалительной активности.

Подводя итог, профессор



Ш.Ф. Эрдес отметил, что благодаря результатам исследований выявляется все больше факторов, влияющих на R-прогрессирование анкилозирующего спондилита. Среди них мужской пол, курение, повышенный индекс массы тела, наличие синдесмофитов и использование бисфосфонатов.

На сегодняшний день установлен ряд фактов, свидетельствующих о возможностях замедления прогрессирования анкилозирующего спондилита:

- рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование длительностью не менее двух лет, в котором будет показан эффект лекарственного препарата на замедление R-прогрессирования, не может быть выполнено по этическим причинам;
- скорость R-прогрессирования зависит от активности заболевания. Наименьшая вероятность прогрессирования отмечена у пациентов с неактивным заболеванием, что будет являться основной целью

лечения в стратегии T2T;

- замедление R-прогрессирования возможно в случае ранней диагностики, раннего начала активной терапии, непрерывного и длительного лечения НПВП, в дальнейшем – анти-ФНО-препаратами;
- радиографические структурные повреждения позвоночника необратимо отражаются на подвижности позвоночника и качестве жизни пациентов;
- устойчивое улучшение подвижности позвоночника отмечено у пациентов, получавших препарат Хумира® в течение пяти лет (продленная фаза исследования ATLAS);
- раннее и длительное лечение ингибиторами ФНО-альфа снижает скорость формирования новой костной ткани в позвоночнике, однако требуются дополнительные доказательства этого факта;
- лечение анти-ФНО-препаратами пациентов с анкилозирующим спондилитом

клинически значимо в отношении замедления R-прогрессирования, если лечение продолжается не менее двух лет;

- пациентам с факторами риска прогрессирования требуется как можно раньше назначать анти-ФНО-терапию;
- на данный момент времени четких выводов о замедлении R-прогрессирования на фоне применения ингибиторов ИЛ-17 не может быть сделано. Низкий уровень R-прогрессирования в исследовании MEASURE 1 при применении секукинумаба* у пациентов с анкилозирующим спондилитом может быть связан как с эффектом препарата, так и с особенностями популяции пациентов (раннее заболевание, более низкая активность и др.). Для более точных выводов требуются дополнительные исследования [16].



Д.м.н. Т.В. Коротаева

Как отметила руководитель лаборатории диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н. Татьяна Викторовна КОРОТАЕВА, трудно найти более мультидисциплинарную проблему, чем псориатический артрит. Ведение пациентов с этим заболеванием

Псориатический артрит как мультидисциплинарная проблема

требует пристального внимания дерматологов, ревматологов, врачей общей практики.

Наряду с тяжелым повреждением кожи серьезной проблемой у больных псориатическим артритом становится боль в суставах. Деформация суставов признана причиной серьезных функциональных нарушений и основной причиной инвалидизации.

С целью ранней диагностики псориатического артрита пациенты с псориазом при наличии таких жалоб, как артралгия, пяточная боль, утомляемость, скованность, должны наблюдаться у врача-ревматолога. Это позволит предупредить развитие деструкций суставов и функциональных нарушений. Так, у больных псориазом без признаков псориатического артрита при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) часто отмечают энтезопатии, субклинические синовиты: энтезит крыла подвздошной кости и бессимптомный синовит правого тазобедренного сустава. Поэтому широко обсуждается вопрос так называемой предклинической стадии псориатического артрита.

У пациентов с псориазом чаще, чем у здоровых лиц, при проведении МРТ выявляют синовиты, теносиновиты и остеоиты. У больных псориазом чаще поражаются проксимальные и дистальные межфаланговые суставы. Кроме того, по данным МРТ и компьютерной томографии при псориазе нередко обнаруживают эрозии суставов кистей и костные пролиферации.

У пациентов с псориазом чаще, чем у здоровых лиц, при проведении МРТ выявляют синовиты, теносиновиты и остеоиты. У больных псориазом чаще поражаются проксимальные и дистальные межфаланговые суставы. Кроме того, по данным МРТ и компьютерной томографии при псориазе нередко обнаруживают эрозии суставов кистей и костные пролиферации.

Раннее начало терапии, до клинической манифестации артрита, может способствовать снижению

* не зарегистрирован в РК

риска возникновения этого заболевания и приостановить прогрессирование эрозивных костных образований и других структурных повреждений скелета.

В настоящее время применяется новый подход к лечению псориаза и псориатического артрита. Речь, в частности, идет о ГИБП, в первую очередь ингибиторах ФНО-альфа. При псориатическом артрите ингибиторы ФНО-альфа уменьшают активность воспалительного процесса, задерживают R-прогрессирование и улучшают функциональное состояние больных. Так, к 48-й неделе ингибиторы ФНО-альфа способствовали замедлению рентгенологического прогрессирования в суставах [17].

Еще одной важной проблемой является коморбидность. У больных отмечается повышенный риск развития сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии, дислипидемии, ожирения, ишемической болезни сердца, болезни Крона, ВЗК, увеита, депрессии и др. Поэтому в основе лечения псориатического артрита должен лежать мультидисциплинарный подход. «Кроме того, необходимо учиты-



Рисунок 2. Частота назначения ГИБП при псориатическом артрите

вать вероятную коморбидность больного. Одним из важных критериев для выбора терапии является безопасность», – подчеркнула Т.В. Коротаева.

По данным мета-анализа, эффективным препаратом для снижения сердечно-сосудистого риска у больных псориатическим артритом и псориазом является метотрексат. Однако ингибиторы ФНО-альфа также снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите, псориатическом артрите и псориазе [18].

Эффективность ингибиторов ФНО-альфа адалимумаба и инфликсимаба при псориатическом

артрите, псориазе, болезни Крона, язвенном колите соответствовала самому высокому уровню доказательности (Ia).

По данным Российского регистра больных псориатическим артритом, наиболее часто в качестве препарата первой линии используют адалимумаб (рис. 2).

Завершая выступление, Т.В. Коротаева отметила, что широкий спектр клинических проявлений псориатического артрита и наличие коморбидности обуславливают необходимость применения индивидуального подхода к лечению таких пациентов.



К.м.н. М.М. Хобейш

По словам руководителя Центра генно-инженерной биологической терапии, доцента кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, к.м.н. Марианны Михайловны ХОБЕЙШ, в соответствии с совре-

Системный подход к терапии псориаза

менной концепцией псориаз представляет собой системное иммуноассоциированное воспалительное заболевание.

Среди целей лечения псориаза не только разрешение кожного поражения, достижение минимальной активности и ремиссии псориатического артрита, предотвращение инвалидизации, но и контроль над коморбидными состояниями, улучшение качества жизни пациентов. В рекомендациях экспертов GRAPPA содержится перечень подходов к терапии основных клинических вариантов псориатического артрита, включая периферические артриты, поражение позвоночника с вовлечением кожи и ногтей, дактилиты и энтезиты. Среди предложенных методов лечения помимо топических

препаратов на первом месте стоят базисные противовоспалительные препараты и ГИБП. Ингибиторы ФНО-альфа фигурируют в группе безусловно рекомендованных при бляшечном псориазе и псориазе ногтей.

Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению псориаза, при среднетяжелом и тяжелом процессе показаны средства системной базисной противовоспалительной терапии (циклоsporин, метотрексат, ацитретин, системная фотохимиотерапия), блокаторы сигнальных путей (апремиласт, тофацитиниб) и ГИБП (инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб, этанерцепт, секукинумаб*) [19].

Алгоритм лечения псориаза включает различные схемы в зависимости от формы заболевания.

* не зарегистрирован в РК

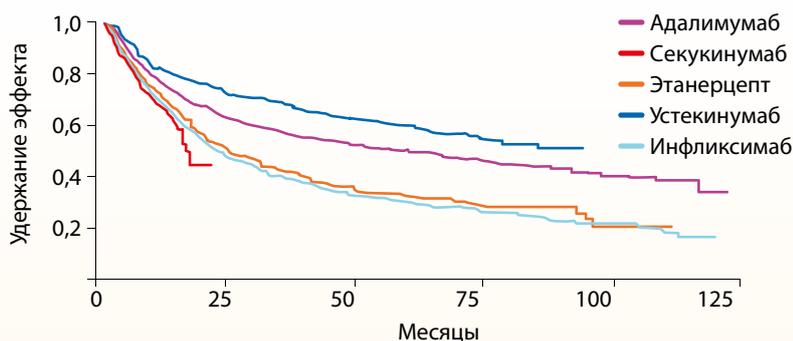


Рисунок 3. Удержание терапевтического эффекта на фоне терапии разными ГИБП (по данным регистра DERMIBO)

При среднетяжелой и тяжелой формах, распространенности кожного поражения свыше 10%, наличии псориатического артрита или эритродермии назначают небиологические системные базисные средства. После оценки эффективности терапии (8–12 недель) решается вопрос о том, оставить пациента на этой терапии, или добавить синтетические таргетные базисные противовоспалительные препараты, или перейти на ГИБП.

Препарат Хумира® (адалимумаб) – широко применяемый ингибитор ФНО-альфа при псориазе и псориатическом артрите. Согласно результатам итальянского обсервационного исследования PSONG, на фоне применения адалимумаба у больных псориазом отмечалось достижение и поддержание в течение восьми лет индекса тяжести поражения псориазом (Psoriasis Area Severity Index – PASI) на уровне 90 и 100, что означает улучшение на 90% относительно исходной клинической картины [20].

Данные реальной клинической практики (регистр пациентов с псориазом DERMIBO) свидетельствуют, что наилучший показатель «выживаемость терапии» у препарата устекинумаб, немного ему уступает адалимумаб. Наихудшая выживаемость оказалась у секукинумаба* (рис. 3) [21].

Согласно данным регистра ESPRIT, в течение восьми лет 45,0–65,5% из всех пациентов и 50,0–64,2% из получавших адалимумаб как новое назначение достигли по общей оценке врача (Physician's Global Assessment – PGA) результата «чистая кожа» или «почти чистая кожа». Эффективность адалимумаба оставалась стабильной в течение всего указанного периода. По данным регистра BADBIR, к шестому году терапии адалимумабом PASI 90 и PGA 0/1 («чистая кожа» или «почти чистая кожа») удерживали 54 и 67% пациентов соответственно.

В заключение М.М. Хобейш привела несколько клинических примеров, свидетельствующих об эффективности адалимумаба (препарата Хумира®) в лечении псориаза и псориатического артрита. Она подчеркнула, что даже у пациента в тяжелом состоянии, с псориатической эритродермией, активным прогрессирующим псориатическим артритом через две недели терапии адалимумабом отмечалось улучшение. На восьмой неделе терапии адалимумабом – значительное очищение кожных покровов (PASI 80), снижение активности псориатического артрита (по шкале Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 50).

Вместо заключения

В завершение симпозиума эксперты поделились важными новостями в области иммунологии. В конце 2017 г. в России была зарегистрирована новая бесцитратная форма выпуска препарата Хумира® (раствор для подкожного введения) 40 мг/0,4 мл (адалимумаб) [22, 23]. Бесцитратная форма выпуска препарата Хумира® защищена патентом [24].

В отличие от препарата Хумира® 40 мг/0,8 мл новый препарат имеет не только меньший объем, но и усовершенствованный состав. В нем отсутствуют цитраты, фосфаты и натрия хлорид.

Цитрат натрия применялся для стабилизации активного вещества (адалимумаба). Однако он оказывал раздражающий эффект в месте введения инъекции. Удаление цитратного стабилизатора позволило снизить болевые ощущения при введении препарата. Кроме того, это способствовало уменьшению объема вводимого раствора в два раза, что также снизило дискомфорт при проведении процедуры. В этой связи можно рассчитывать на улучшение приверженности к лечению пациентов, получающих препарат Хумира®.

Информация о преимуществах бесцитратной формы выпуска Хумира® 40 мг/0,4 мл включена в инструкцию, в том числе данные рандомизированных исследований об уменьшении болевых ощущений на 84% по сравнению с обычной формой [22, 23]. В Федеральном законе от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» указано, что пациент имеет право на «облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными методами и лекарственными препаратами».

* не зарегистрирован в РК

Список литературы

1. Sieper J., Braun J., Dougados M., Baeten D. Axial spondyloarthritis // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2015. – Vol. 1. – P. 15013.
2. Taurog J.D., Chhabra A., Colbert R.A. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 374. – №26. – P. 2563–2574.
3. Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis // Arthritis Rheum. – 2016. – Vol. 68. – №5. – P. 1060–1071.
4. Baysal O., Durmus B., Ersoy Y. et al. Relationship between psychological status and disease activity and quality of life in ankylosing spondylitis // Rheumatol. Int. – 2011. – Vol. 31. – №6. – P. 795–800.
5. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications // Eur. J. Intern. Med. – 2011. – Vol. 22. – №6. – P. 554–560.
6. Stolwijk C., Essers I., van Tubergen A. et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74. – №7. – P. 1373–1378.
7. Wakefield D., Chang J.H. Epidemiology of uveitis // Int. Ophthalmol. Clin. – 2005. – Vol. 45. – №2. – P. 1–13.
8. Scarpa R., Manguso F., D'Arienzo A. et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27. – №5. – P. 1241–1246.
9. Kopylov U., Starr M., Watts C. et al. Detection of Crohn disease in patients with spondyloarthropathy: The SpACE capsule study // J. Rheumatol. – 2018. – Vol. 45. – №4. – P. 498–505.
10. Van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – Vol. 76. – №6. – P. 978–991.
11. Baraliakos X., Listing J., von der Recke A., Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis – evidence for major individual variations in a large proportion of patients // J. Rheumatol. – 2009. – Vol. 36. – №5. – P. 997–1002.
12. Ramiro S., van der Heijde D., van Tubergen A. et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73. – №8. – P. 1455–1461.
13. Molnar C., Scherer A., Baraliakos X. et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss clinical quality management cohort // Ann. Rheum. Dis. – 2018. – Vol. 77. – №1. – P. 63–69.
14. Wanders A., Heijde D., Landewé R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52. – №6. – P. 1756–1765.
15. Haroon N., Inman R.D., Leach T.J. et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis // Arthritis Rheum. – 2013. – Vol. 65. – №10. – P. 2645–2654.
16. Braun J., Baraliakos X., Deodhar A. et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – Vol. 76. – №6. – P. 1070–1077.
17. Goulabchand R., Mouterde G., Barnette T. et al. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73. – №2. – P. 414–419.
18. Roubille C., Richer V., Starnino T. et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74. – №3. – P. 480–489.
19. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. – М., 2015.
20. Potenza M.C., Peris K., Berardesca E. et al. Use of biological drugs in patients with psoriasis and psoriatic arthritis in Italy: results from the PSONG survey // Dermatol. Ther. – 2018. – Vol. 31. – №1.
21. Egeberg A., Ottosen M.B., Gniadecki R. et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis // Br. J. Dermatol. – 2018. – Vol. 178. – №2. – P. 509–519.
22. Хумира® 40 мг/0,4 мл. Инструкция по медицинскому применению.
23. Nash P., Vanhoof J., Hall S. et al. Randomized crossover comparison of injection site pain with 40 mg/0,4 or 0,8 ml formulations of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis // Rheumatol. Ther. – 2016. – Vol.3. – №2. – P. 257–270.
24. www.findpatent.ru/patent/263/2639386.

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия. Ревматология. Травматология. Ортопедия», №3–4 (33), 2018 г., стр. 90–98.

Только для специалистов здравоохранения

По всем вопросам обращаться по адресу:
Представительство компании AbbVie Biopharmaceuticals GmbH в Республике Казахстан:

г. Алматы, 050040, ул. Тимирязева 28в, БИ "Алатау Гранд"
тел.: +77272221418, факс +7 727398 94 88,
эл.адрес: kz_ppd_pv@abbvie.com



Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций



А.М. Лила – профессор, Л.И. Алексеева – д.м.н., Е.А. Таскина – к.м.н.
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, г. Москва

Остеоартрит (ОА) – хроническое прогрессирующее заболевание суставов, представляющее собой серьезную общемедицинскую и социальную проблему. Заболевание ассоциируется с увеличением риска смерти и требует как можно более раннего назначения терапии. В статье проанализированы современные алгоритмы лечения ОА, предложенные Европейской антиревматической лигой (EULAR), Международным обществом по изучению остеоартрита (OARSI) и Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO). Согласно современным рекомендациям, лечение больных должно включать нефармакологические и фармакологические методы. Эксперты ESCEO обращают внимание на то, что в настоящее время немедикаментозные вмешательства при ОА недостаточно внедрены в практическое здравоохранение и в дальнейшем необходимо улучшить организацию их проведения. В статье рассматривается базисная терапия ОА, включающая симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA), обсуждаются вопросы эффективности и безопасности применения парацетамола, нестероидных противовоспалительных препаратов, внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты и глюкокортикостероидов, а также вопросы обезболивания при выраженном болевом синдроме. Тотальное эндопротезирование коленного сустава рекомендовано только пациентам с последней стадией ОА. Предложен пошаговый алгоритм назначения терапии при ОА, который будет полезен для практикующих врачей.

Ключевые слова: остеоартрит, современная терапия, рекомендации, коморбидность, симптоматические препараты замедленного действия, SYSADOA, хондроитин сульфат, Алфлутоп.

A.M. Lila, L.I. Alekseeva, E.A. Taskina

VA. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines

Osteoarthritis (OA) is a chronic progressive joint disease, presenting a serious medical and social problem. The disease is associated with increased mortality risk and requires therapy as early as possible. The article analyzes modern treatment tactics in OA proposed by experts of the European League Against Rheumatism (EULAR), the Osteoarthritis Research Society International (OARSI) and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). According to current guidelines, patient treatment should be carried out using a combination of non-pharmacological and pharmacological methods. ESCEO experts noted that currently non-drug interventions in OA are not sufficiently implemented in practical health care, and it is necessary to improve the organization of their implementation in the future. The article discusses approaches to basic OA therapy, including symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA), discusses the effectiveness and safety of paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, intra-articular administration of hyaluronic acid and glucocorticosteroids, as well as pain relief in patients with severe pain syndrome. Total knee replacement is recommended only for patients with the last stage of OA. A step-by-step algorithm for prescribing therapy in OA is proposed, which will be useful for practitioners.

Keywords: osteoarthritis, modern therapy, guidelines, comorbidity, symptomatic slow-acting drugs, SYSADOA, chondroitin sulfate, Alflutop.

Введение

Остеоартрит (ОА) – самое частое хроническое прогрессирующее заболевание суставов [1], представляющее собой серьезную общемедицинскую и социальную про-

блему, приводящее к огромным экономическим затратам в связи с высокой распространенностью и тяжестью поражения опорно-двигательного аппарата. По данным ВОЗ за 2018 г., более 300 млн. че-

ловек в 195 странах страдают этим заболеванием, при этом наблюдается постоянный рост одного из показателей ОА – «количество лет, прожитых населением в состоянии нетрудоспособности» [2]. По

оценкам Федеральной службы государственной статистики РФ за 2015 г., болезни костно-мышечной системы, среди которых большую распространенность имеет ОА, в структуре инвалидности занимают 3-е место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [3]. В последние годы подтверждено, что ОА ассоциируется с увеличением риска смерти [4], возможно, это объясняется низкоинтенсивным хроническим («lowgrade») воспалением, лежащим в основе патогенеза ОА, длительным болевым синдромом и высокой коморбидностью [5]. Учитывая вышесказанное, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в августе 2018 г. отнесло ОА к серьезным заболеваниям, которые требуют более тщательного наблюдения за пациентами и как можно более раннего назначения терапии.

В 2019 г. Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR) еще раз подчеркнула, что до сих пор нет общепризнанного лечения этого заболевания. Основными целями терапии ОА являются: уменьшение боли; сохранение или улучшение функции суставов; предотвращение нарастания функциональной недостаточности; улучшение качества жизни, связанного со здоровьем; предупреждение и сокращение нежелательных явлений от фармакотерапии. В будущем целями лечения должны стать снижение боли у пациентов с недостаточным ответом на современные методы терапии и уменьшение/предотвращение структурного прогрессирования заболевания.

За последнее десятилетие рекомендации по лечению ОА опубликовали Американский колледж ревматологии (American College of Rheumatology, ACR, 2012 г.), EULAR (2013 и 2018 гг.), Международное общество по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International,

OARSI, 2010 и 2014 гг.), Американская академия хирургов-ортопедов (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS, 2008 и 2013 гг.), Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2008 и 2014 гг.), Европейское общество по клиническому и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCO, 2014 и 2016 гг.), Ассоциация ревматологов России (АРР, 2017 г.), Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ, 2016 г.) и др. Несмотря на широкую представленность рекомендаций, ведение пациентов с ОА до сих пор остается сложным вопросом. Существующие рекомендации зачастую не учитывают отдельные важные факторы (например, наличие сопутствующих заболеваний, генерализацию процесса), содержат противоречивые данные. Возможно, объяснение этому кроется в гетерогенности ОА, и изучение в дальнейшем определенных фенотипов заболевания (метаболического, остеогенного, воспалительного и др.) будет способствовать проведению персонализированной терапии.

Одними из первых дифференцированный подход к лечению ОА в зависимости от локализации поражения и наличия/отсутствия сопутствующих заболеваний предложили в 2014 г. эксперты OARSI [6]. Однако эти рекомендации не вошли в повседневную клиническую практику в связи с трудностью применения предложенных алгоритмов. Например, при генерализованном ОА у коморбидного больного предлагалось внутрисуставное (в/с) введение глюкокортикоидов (ГКК), однако в рекомендациях не было указано, в какие суставы вводить ГКК, кроме того, рекомендации не учитывали наличие у пациентов противопоказаний к применению ГКК, таких

как некомпенсированный сахарный диабет 2 типа и серьезные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Летом 2019 г. были представлены обновленные рекомендации OARSI [7] по терапии ОА коленных и тазобедренных суставов и генерализованного ОА с учетом коморбидности (учитывались ССЗ, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), немощность (англ. – «frailty»), депрессия и распространенный болевой синдром). Данные рекомендации были созданы на основе последних высококачественных систематических обзоров и мета-анализов по системе GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation). Эксперты еще раз подтвердили, что нефармакологические методы лечения (образовательные программы, регулярное выполнение физических упражнений и нормализация избыточного веса) являются приоритетными и обязательными. Однако к алгоритму медикаментозного лечения (как и к предыдущим рекомендациям) закономерно возникает целый ряд вопросов. Так, при сочетании ОА тазобедренных суставов с ССЗ или немощностью лечение включает только нефармакологические методы, а при генерализации процесса добавлены лишь нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для местного применения. Кроме того, медикаментозное лечение имеет условную силу рекомендаций, в отличие от нефармакологических методов, сила рекомендаций которых высокая.

Алгоритм лечения ОА, разработанный ESCO

Рекомендации ESCO, которые определяют приоритетность лечебных мероприятий у пациентов с ОА коленных суставов, были представлены в 2014 г. [8], в 2016 г. они были дополнены [9]. В 2019 г. с учетом новых доказательств эффективности и безопасности препаратов, используемых для лечения ОА, алгоритм был обновлен



ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ

Комбинация нефармакологических и фармакологических методов лечения

ОСНОВНЫЕ МЕРЫ:

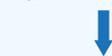
- Информирование/обучение больных
- При избыточной массе тела – ее снижение
- Лечебная физкультура (аэробные, силовые упражнения, упражнения на выносливость)

ШАГ 1: Базисная терапия

Есть СИМПТОМЫ

Длительный прием SYSADOA:

глюкозамин сульфат и/или хондроитин сульфат, при необходимости короткие курсы парацетамола



Симптомы сохраняются



НПВП для местного использования

Направить на консультацию к физиотерапевту (при необходимости скрининг на новообразования)

Ортезы, супинаторы



Симптомы сохраняются

Вспомогательные средства для ходьбы

Термальные методы (холод или тепло)

Механотерапия или мануальная терапия

Тейпирование

Гидротерапия и упражнения в воде

Тай Чи

Симптомы сохраняются или усиливаются

ШАГ 2: Следующие фармакологические методы

Нормальный ЖКТ-риск	Повышенный ЖКТ-риск	Повышенный СС-риск	Повышенный почечный риск
Неселективные НПВП с ИПП	Предпочтительны ЦОГ-2 селективные НПВП (целекоксиб) с ИПП	Ограничить прием любых НПВП	Избегать любых НПВП
ЦОГ-2 селективные НПВП (предпочтительнее с ИПП)	Любой НПВП может вызывать осложнения со стороны ЖКТ	Длительность лечения: < 30 дней для целекоксиба, < 7 дней для неселективных НПВП	

Симптомы сохраняются:

- Глюкокортикоиды внутрисуставно
- Препараты гиалуроновой кислоты внутрисуставно

ШАГ 3: Последние фармакологические попытки

Короткие курсы опиоидов
Дулоксетин

Очень интенсивная боль и низкое качество жизни

ШАГ 4: Хирургические методы

Тотальное эндопротезирование коленного сустава
ИЛИ

Одномышечное эндопротезирование коленного сустава

Имеются противопоказания к операции



Опиоидные анальгетики

Рисунок 1. Алгоритм ESCEO по лечению ОА коленных суставов, 2019 г. (адаптировано из [10])

[10]. Разработчики еще раз подтвердили, что лечение должно включать комбинацию нефармакологических и фармакологических методов (рис. 1).

Немедикаментозное лечение рекомендовано проводить в течение всего периода ведения пациента. Помимо образовательных программ, лечебной физкультуры (упражнения должны быть персонализированными и адаптированными к потребностям и предпочтениям каждого пациента) и снижения массы тела, лечение должно включать коррекцию нарушенной оси сустава (варусной/вальгусной) с помощью ортопедических приспособлений (ортезы, супинаторы), разгрузку суставов при поздних стадиях ОА (использование трости, костылей, ходунков и т.п.).

В этой версии алгоритма ESCEO, кроме термальных методов лечения (использование холода или тепла) и мануальной терапии, впервые рекомендованы: механотерапия, гидротерапия, упражнения в воде, тейпирование и Тай Чи.

Что касается медикаментозного лечения, то пошаговое назначение препаратов сохранено (рис. 1).

Шаг 1. Базисная терапия

Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA).

По мнению экспертов, в качестве первого шага всем пациентам с ОА необходимо на длительный срок назначать высококачественный хондроитин сульфат (ХС) и/или кристаллический глюкозамин сульфат (ГС). Препараты из группы диацереина и неомыляемых соединений авокадо и сои эксперты рекомендуют в качестве альтернативного лечения. Действительно, в литературе наиболее изучено действие ХС и ГС. Показано, что их анальгетический эффект превосходит плацебо, парацетамол и сопоставим с эффектом НПВП. Однако в отличие от последних, ХС и ГС проявляют клиническое действие постепенно, в среднем через 2–3 мес. от начала приема. Преимуществами данных препаратов являются их высокая безопасность, сопоставимая с плацебо, и возможность снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне их приема, что приводит к уменьшению частоты нежелательных явлений (НЯ), связанных с использованием НПВП.

У препаратов имеется большая доказательная база (включающая мета-анализы, систематические обзоры и т.д.), подтверждающая их позитивное влияние на боль, скованность и функцию суставов. Кроме того, длительный прием способствует замедлению прогрессирования ОА и снижению рисков тотального эндопротезирования суставов. В 2018 г. в жур-

нале JAMA [11] был представлен большой систематический обзор (47 РКИ, n=22 037), показавший, что ГС (стандартизованная разность средних (SMD): -0,42, 95% ДИ: -0,65; -0,19) и ХС (SMD: -0,20, 95% ДИ: -0,31; -0,07) обладают структурно-модифицирующим действием.

Хондроитин сульфат – молекула с высокой молекулярной массой, которая оказывает эффект посредством взаимодействия с белками-рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности хондроцитов, синовиоцитов, остеобластов и др. [12]. При связывании ХС с вышеуказанными рецепторами происходит ингибирование перемещения NF-κB в ядро, что приводит к блокаде внутриклеточных воспалительных сигнальных путей, запущенных в результате активации рецепторов. Как следствие, в тканях сустава (за счет снижения экспрессии ММП1, ММП3, ММП13, ADAMTS1, ADAMTS2, ИЛ-1β и пр.) уменьшаются воспаление, деградация хряща, разрушение костной ткани, образование сосудов в зоне воспаления (ангиогенез) и апоптоз клеток [13].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование J.Y. Reginster et al. (2017 г.) доказало, что симптоматический эффект ХС при длительном применении сопоставим с эффектом цефекоксиба [14]. Для повышения биодоступности и достижения более быстрого обезболивающего эффекта SYSADOA могут назначаться парентерально, в виде внутримышечных (в/м) инъекций. К таким препаратам относится Алфлутоп, в состав которого входит ХС. Препарат уже давно хорошо зарекомендовал себя на российском рынке, имеет доказательную базу по эффективности и безопасности, включая двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования [15, 16].

В двухлетнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, был подтвержден не только симптоматический и противовоспалительный, но и структурно-модифицирующий

эффект препарата Алфлутоп. Отмечено статистически значимое улучшение как отдельных показателей индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index): боли, скованности, функциональной недостаточности, так и суммарного. Хороший клинический потенциал препарата был подтвержден и по критерию OMERACT-OARSI: лечение оказалось эффективным у 73% пациентов, получавших Алфлутоп, и только у 40% получавших плацебо (p=0,001). Результаты показали, что на фоне терапии в 1,5 раза снижался риск прогрессирования ОА (сужение суставной щели или появление/увеличение в размерах остеофитов) коленных суставов (ОР 1,5; 95% ДИ: 1,17; 1,99; p<0,003).

Одним из способов повышения приверженности пациентов терапии ОА может стать использование более удобных схем применения препарата. Так, недавно проведено многоцентровое проспективное исследование по оценке эффективности и безопасности Алфлутопа в альтернативном режиме (по 2 мл в/м через день №10) по сравнению со стандартным (по 1 мл в/м ежедневно №20) его введением у пациентов с ОА коленных суставов [17]. В исследовании подтверждена сопоставимая эффективность и безопасность Алфлутопа как при стандартном, так и при альтернативном режиме терапии. На фоне лечения отмечено выраженное уменьшение интенсивности боли, улучшение функции коленных суставов и качества жизни. Показана возможность назначения препарата не только ежедневно №20 по 1 мл, но и через день №10 по 2 мл – 2 раза в год.

Парацетамол. В новой редакции рекомендаций существенно изменилось отношение к парацетамолу. Если ранее он предлагался на регулярной основе в качестве монотерапии или в комбинации с симптоматическими препаратами замедленного действия, то теперь эксперты рекомендуют прием препарата только короткими курсами на фоне лечения SYSADOA (в дозе не более 3 г/сут.) при непереносимо-

сти других анальгетических средств.

Парацетамол на протяжении 70 лет является наиболее популярным безрецептурным анальгетиком в США и многих странах Западной Европы. До недавнего времени он был препаратом первой линии для купирования боли при ОА и считался одним из безопасных лекарственных средств. В последние годы увеличилось количество данных, свидетельствующих о высокой частоте развития НЯ со стороны ССС, ЖКТ, печени и почек при его применении, особенно при использовании высоких суточных доз [18–20]. Согласно Российским рекомендациям по лечению ОА, назначение препарата должно быть лимитировано минимально эффективной дозой, не превышающей 3 г/сут.

НПВП для местного применения. Эксперты ESCEO рекомендуют при болевом синдроме начинать лечение с топических форм НПВП до назначения пероральных препаратов.

Недавно был представлен большой мета-анализ [21], продемонстрировавший преимущества НПВП над плацебо по влиянию на боль (SMD -0,30; 95% ДИ: -0,40; -0,20) и функцию суставов (SMD -0,35; 95% ДИ: -0,45; -0,24). При сравнении различных схем применения НПВП (перорально и местно) показано, что местные НПВП также эффективны, как и пероральные (соответственно ES=0,42; 95% ДИ: 0,19–0,65 и ES=0,39; 95% ДИ: 0,24–0,55) [22]. Однако в отличие от последних местные НПВП обладают лучшим профилем безопасности благодаря низкой системной абсорбции. В 2019 г. опубликованы данные систематического обзора и мета-анализа, посвященных безопасности использования местных форм НПВП [23]. Было отмечено, что местные НПВП не увеличивают класс-специфические НЯ в виде поражения ЖКТ (отношение шансов (ОШ) 0,96; 95% ДИ: 0,73; 1,27) и повышения риска осложнений со стороны ССС (ОШ 2,26; 95% ДИ: 0,86–5,94). Наблюдалась тенденция к более частому выявлению побочных эффектов с стороны кожи



и подкожной клетчатки (ОШ 1,73; 95% ДИ: 0,96; 3,10).

Таким образом, местная терапия должна назначаться на первом этапе лечения ОА, учитывая доказанную эффективность и хорошую переносимость, являясь методом выбора у пациентов, имеющих серьезную патологию со стороны ЖКТ и ССС, а также в возрасте старше 75 лет.

Шаг II. Следующие фармакологические методы НПВП.

Фармакологические средства терапии второго шага назначаются пациентам при недостаточной эффективности предыдущих лечебных мероприятий, а также пациентам с умеренной/сильной болью в коленных суставах.

Рабочая группа ЕССЕО, как и ранее, рекомендует дифференцированный подход к выбору НПВП в зависимости от коморбидности пациента. Появились положения, связанные с уточнением длительности приема НПВП у пациентов с ССЗ. Показана возможность применения целекоксиба при кардиальных заболеваниях.

Эффективность НПВП при ОА не вызывает сомнения, это еще раз демонстрирует недавно опубликованный в журнале *Lancet* (2017 г.) мета-анализ 76 РКИ (n=58 451), показавший, что эффект НПВП значимо выше, чем у плацебо, и носит дозозависимый характер [24]. Также эксперты еще раз обратили внимание на то, что эффективность как селективных (сНПВП), так и неселективных НПВП (нНПВП) сопоставима. В России из сНПВП используются два препарата – целекоксиб и эторикоксиб.

Мета-анализ по исследованию безопасности НПВП в сравнении с плацебо (280 исследований, 124 513 участников, 68 342 человеко-лет) показал, что прием любого препарата этого класса ассоциирован с увеличением рисков развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ [25]. Последние данные демонстрируют, что наименьшие ЖКТ-риски характерны для целекоксиба по сравнению с другими препаратами (НЯ встречались на

46% реже; 95% ДИ: 29–58%) [26].

Эксперты ЕССЕО рекомендуют назначение сНПВП (целекоксиб) под прикрытием ингибиторов протонной помпы при наличии у пациента заболеваний ЖКТ. В Российских рекомендациях по рациональному использованию НПВП [27] также отмечено, что целекоксиб имеет наименьший ЖКТ-риск (уровень доказательности 1a). Эторикоксиб реже вызывает диспепсию и бессимптомные язвы, но не желудочно-кишечные кровотечения, в т.ч. из дистальных отделов ЖКТ, по сравнению с нНПВП (уровень доказательности 1a).

В обновленном алгоритме еще раз подчеркнуто: все НПВП могут вызывать острую почечную недостаточность, особенно в 1-й мес. лечения. Этот риск снижен у пациентов с нормальной функцией почек. Пациентам со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. прием НПВП запрещен.

Кардиоваскулярные осложнения НПВП в последнее десятилетие находятся в центре внимания исследователей и организаторов здравоохранения как проблема, не получившая до настоящего времени однозначного решения. В большинстве случаев прием любых НПВП способствует обострению имеющих ССЗ, тем самым существенно повышая риск развития кардиоваскулярных катастроф: инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта и внезапной коронарной смерти.

Длительное время считалось, что селективность НПВП по ЦОГ-2 регулирует профиль токсичности для ССС, однако недавние результаты показали, что только рофекоксиб четко ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [28]. В когортном исследовании (2018 г.) с включением 233 816 пожилых пациентов шанс развития ИМ повышался на фоне лечения целекоксибом в дозе 200 мг/сут. в 1,16 раза, диклофенаком (150 мг) в 1,59, ибупрофеном (1200 мг) в 1,42, напроксеном (750 мг) в 1,38 раза. Кроме того, авторы отметили зависимость от длительности приема НПВП. Так,

риски развития ИМ возрастали через 30 дней при приеме целекоксиба и через неделю при приеме ибупрофена, диклофенака и напроксена. Поэтому в обновленной редакции пошагового алгоритма ЕССЕО рекомендовано при ССЗ ограничивать не только дозировку, но и длительность приема НПВП, назначать их периодически, но на срок не более 30 дней для целекоксиба и 7 дней для нНПВП [29].

Внутрисуставные введения: гиалуроновая кислота и глюкокортикостероиды. Эксперты ЕССЕО рекомендуют в/с введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГК) в случае противопоказаний к НПВП или отсутствия ответа на проводившуюся ранее терапию.

На сегодняшний день во многих РКИ и мета-анализах доказано существенное превосходство препаратов ГК при ОА коленных суставов над плацебо и НПВП [2]. Часть экспертов считают, что в/с введение ГК имеет более благоприятный профиль безопасности, чем прием НПВП, и может быть альтернативой последним при лечении ОА, особенно у пожилых пациентов и лиц с высокой коморбидностью. Препараты ГК способствуют не только снижению интенсивности болевого синдрома при ОА, но и улучшают функцию, при этом длительность эффекта может сохраняться до 6 мес. [30–32].

Одной из обсуждаемых проблем применения ГК является продолжительность лечения. A. Concoff et al. [33] показали преимущества повторных курсов применения ГК. В мета-анализе 30 исследований авторы продемонстрировали, что один курс ГК не имеет преимуществ над плацебо, при последующих введениях (2–4 курса) выявлено значимое превосходство ГК. Похожие результаты получены в систематическом анализе R. Altman, выполненном в 2018 г. [34]. Исследователи также отметили, что повторные в/с инъекции ГК не только эффективны, но и безопасны. В литературе имеются сведения о том, что на фоне лечения увеличивается время до эндопротезирования, снижается

необходимость в приеме НПВП и опиоидов.

Тем не менее нельзя не отметить значительные сложности и спорные моменты в оценке терапевтической ценности препаратов ГК, учитывая имеющееся разнообразие в составе молекул, ее молекулярной массе и пр. Кроме того, на результаты могут влиять такие факторы, как правильность выполнения в/с инъекций (методика), введение препарата по показаниям (только в «сухой» сустав).

При наличии воспаления в суставе рекомендовано в/с введение ГМК, но не более 1–2 раз в год в один сустав. По данным мета-анализов в/с введение ГМК обладает большей эффективностью по сравнению с плацебо, однако их действие в основном кратковременно. В Кохрейновском обзоре 2015 г. (27 исследований, 1767 участников) наибольшая эффективность в/с ГМК в сравнении с плацебо показана через 1–2 нед. после инъекции (эффективность (ES) 0,48; 95% ДИ: 0,27; 0,70). В дальнейшем отмечалось постепенное снижение эффекта: через 4–6 нед. – ES 0,41; 95% ДИ: 0,21; 0,61); через 13 нед. – ES 0,22; 95% ДИ: 0,00; 0,44 и через 26 нед. – ES 0,07; 95% ДИ: 0,11; 0,25) [35]. При сопоставлении эффективности ГМК и ГК отмечено, что ГМК позволяют получить эффект в более короткие сроки, но инъекции ГК обеспечивают гораздо более продолжительное улучшение (до 6–12 мес.).

Шаг III. Последние фармакологические попытки

Трамадол. Эксперты ESCEO рекомендуют кратковременное назначение трамадола пациентам с ОА при наличии очень интенсивной боли и отсутствии ответа на другие методы терапии, когда уже возникает вопрос о хирургическом лечении.

Действительно, слабые опиоиды обладают доказанным анальгетическим действием при терапии ОА (размер эффекта колеблется от небольшого до выраженного). По данным мета-анализа (n=4856), проведенного французскими авторами,

ES для всех опиоидов равнялась 0,79; 95% ДИ: 0,98; 0,59 и для трамадола ES 0,5; 95% ДИ: 0,58; 0,43 [36]. В более поздней работе [37], посвященной изучению эффективности препарата при длительном применении у пациентов с ОА при наличии хронической боли, показан менее значимый эффект (SMD -0,22; 95% ДИ: -0,28; -0,17). Согласно последним результатам обезболивающий потенциал у трамадола (при использовании невысоких доз) сопоставим с эффектом НПВП, но при худшей переносимости. Для минимизации риска развития НЯ рекомендовано начинать прием препарата с 50 мг с последующим постепенным увеличением дозировки.

В систематическом обзоре N. Fuggle et al. (2019 г.) [38] по изучению безопасности пероральных опиоидов, используемых при ОА, отмечены повышенные риски развития НЯ со стороны ЖКТ.

Таким образом, учитывая взаимоотношение пользы и риска от применения трамадола, целесообразно назначать его только при неэффективности всех других противоболевых методов и на короткий период времени.

Дулоксетин. Антидепрессанты, так же как и опиоиды, рекомендованы в качестве последних фармакологических попыток. В РКИ подтверждена эффективность препарата у пациентов с хронической болью и при наличии элементов центральной сенситизации [39–41].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности дулоксетина у пациентов с ОА коленных суставов и предшествующей неэффективностью терапии НПВП подтвердилось превосходство антидепрессанта над плацебо (ES (боль по WOMAC) 0,43; 95% ДИ: 0,24; 0,61). Эти выводы позволили экспертам внести дулоксетин в последние рекомендации по лечению данного заболевания. OARSI также предложило назначение препарата пациентам с ОА коленных суставов, имеющим

депрессию или распространенную боль [42].

Таким образом, эксперты ESCEO (рекомендация слабой силы) свидетельствуют, что дулоксетин может быть альтернативой слабым опиоидам, в первую очередь у пациентов с признаками центральной сенситизации.

Шаг IV. Хирургические методы

При неэффективности предыдущих методов лечения пациента необходимо направить на консультацию к травматологу-ортопеду. Рабочая группа ESCEO, так же как и EULAR, настоятельно рекомендует проводить тотальное эндопротезирование коленного сустава у пациентов только с последней стадией ОА [9, 10].

Заключение

В 2019 г. были представлены обновленные рекомендации OARSI и ESCEO по терапии ОА. За последнее время (2014–2019 гг.) появилось много новых качественных исследований, существенно меняющих ряд представлений об эффективности и безопасности применяемых ранее методов лечения ОА, что нашло отражение в этих рекомендациях.

Терапия ОА, согласно всем современным рекомендациям, должна включать как медикаментозные, так и немедикаментозные методы лечения. Эксперты ESCEO обращают внимание на то, что в настоящее время немедикаментозные вмешательства при ОА недостаточно внедрены в практическое здравоохранение и в дальнейшем необходимо улучшить организацию их проведения. Что касается медикаментозного лечения, то эксперты предложили простой и понятный пошаговый механизм назначения терапии при ОА, который будет полезен для практикующих врачей. Обращает на себя внимание то, что в качестве первого этапа фармакотерапии рабочая группа ESCEO обосновывает необходимость длительного назначения базисной терапии препаратом SYSADOA. ■

Список литературы вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ. Медицинское обозрение», №11 (II), 2019 г., стр. 48–52.



АЛФЛУТОП

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «04» июня 2019 года
№021693

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название
АЛФЛУТОП

Международное непатентованное название
Нет

Лекарственная форма
Раствор для инъекций

Состав

1 мл раствора содержит:
активное вещество – биоактивный концентрат мелких морских рыб 0,1 мл
вспомогательные вещества: фенол, вода для инъекций до 1 мл.

Описание

Прозрачный раствор от светло-желтого до светло-коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Костно-мышечная система. Препараты для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата прочие.
Код АТХ М09АХ

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Действие экстракта морских организмов является совокупным действием его активных компонентов, поэтому изучение фармакокинетических характеристик не представляется возможным.

Фармакодинамика

АЛФЛУТОП – препарат биологического происхождения, хондропротектор, активным компонентом которого является биоактивный концентрат мелкой морской рыбы. Концентрат содержит гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, дерматан сульфат, кератан сульфат; аминокислоты), полипептиды с молекулярной массой 50 000 дальтон, макро- и микроэлементы (натрий, калий, кальций, магний, железо, цинк, медь). Препарат регулирует обмен веществ в хрящевой ткани: оказывает хондропротекторное действие, основанное на угнетении активности гиалуронидазы и других ферментов, и нормализует биосинтез гиалуроновой кислоты и коллагена II типа. АЛФЛУТОП стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, тормозит биосинтез медиаторов воспаления, включая противовоспалительные цитокины. Выраженный противовоспалительный и анальгезирующий эффект проявляются на 8–10 день лечения.

Показания к применению

- первичный и вторичный остеоартрит различной локализации (в т.ч. коксартроз, гонартроз, артроз мелких суставов)
- остеохондроз
- спондилез

Способ применения и дозы

Взрослым

При остеоартрозе и остеохондрозе препарат вводят глубоко внутримышечно по 1 мл в день в течение 20 дней.

При преимущественном поражении крупных суставов препарат вводят внутрисуставно по 1–2 мл в каждый сустав с интервалом 3 дня под наблюдением врача. Всего на курс лечения составляет 5 инъекций в каждый сустав.

Курс лечения целесообразно повторить через 6 месяцев по консультации врача.

Побочные действия

Нежелательные явления представлены в соответствии с системами органов и частотой развития: часто – от 1% до 10%; нечасто – от 0,1% до 1%; редко – от 0,01% до 0,1%; очень редко – менее 0,01%.

Редко

- зудящий дерматит, покраснение кожи и ощущение жжения в месте введения препарата
- кратковременные миалгии
- повышение кровяного давления

В отдельных случаях

- при внутрисуставных инъекциях возможно преходящее усиление болевого синдрома

Очень редко

- возможно развитие анафилактических реакций

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия

Не выявлены.

Особые указания

Препарат должен применяться с осторожностью в случаях аутоиммунных заболеваний (ревматоидный полиартрит, анкилозирующий спондилит, эритематоз, склеродермия), под строгим медицинским наблюдением.

В случае индивидуальной непереносимости морепродуктов (морская рыба) возрастает риск развития аллергических реакций.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами
Не влияет.

Передозировка

Симптомы: у предрасположенных пациентов возможно возникновение аллергических реакций.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

Форма выпуска и упаковка

По 1 мл препарата разливают в стеклянные ампулы коричневого цвета. По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из полиэтилена.

Каждую контурную ячейковую упаковку покрывают фольгой алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

По 2 мл препарата разливают в стеклянные ампулы коричневого цвета. По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из полиэтилена.

Каждую контурную ячейковую упаковку покрывают фольгой алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре от 15°C до 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

К.О. БИОТЕХНОС С.А., ул. Горунулуй №3–5, г. Отопень, 075100, Румыния.

Тел.: +40317102402

E-mail: office@biotehnos.com

Держатель регистрационного удостоверения

К.О. БИОТЕХНОС С.А., Румыния

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Представительство фирмы
ООО «БИОТЕХНОС» в Республике

Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева 42,
павильон 15, 3-й этаж.

Тел.: +7 (727) 245-88-58

E-mail: pv_kazakhstan@biotehnos.ru



DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10044

Гипертрофическая кардиомиопатия, ассоциированная с миокардиальными «мостиками» коронарной артерии (клинический случай)



Л.Д. Макоева¹ – д.м.н., профессор, К.А. Фомина¹ – к.м.н., доцент,
Г.В. Аркадьева¹ – д.м.н., профессор, З.В. Серебрякова¹ – к.м.н., доцент, Г.С. Тайбер² – врач-кардиолог,
Е.В. Эйджман² – врач-кардиолог, Е.Ю. Лузганова¹ – ординатор 1-го года обучения

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, г. Москва

² Главный клинический госпиталь МВД России, г. Москва

Представлен клинический случай пациента с гипертрофической кардиомиопатией, ассоциированной с миокардиальными «мостиками» коронарной артерии. Описаны особенности клинического течения заболевания, современные методы диагностики для постановки сложного диагноза, тактика лечения.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, кардиомиопатии, миокардиальные «мостики» коронарной артерии.

L.D. Makoeva¹, K.A. Fomina¹, G.V. Arkad'eva¹, Z.V. Serebryakova¹, G.S. Tajber², E.V. Ehjdman², E.Yu. Luzganova¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² Main Clinical Hospital of the Ministry of internal Affairs of the Russian Federation, Moscow

Hypertrophic Cardiomyopathy Associated with Myocardial «Bridges» of the Coronary Artery (Clinical Case)

A clinical case of a patient with hypertrophic cardiomyopathy associated with myocardial «bridges» of the coronary artery is presented. The features of the clinical course of the disease, modern diagnostic methods for complex diagnosis, treatment tactics are described.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, cardiomyopathy, myocardial «bridges» of the coronary artery.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – первичное ауто-сомно-доминантное заболевание миокарда, сопровождающееся выраженной гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) без дилатации его полостей, с частым развитием обструкции выносящего тракта ЛЖ [1–4].

Обязательным условием постановки диагноза является отсутствие других причин развития гипертрофии миокарда ЛЖ (гипертонической болезни, клапанных пороков сердца, ишемической болезни сердца (ИБС), спортивного сердца) [3, 5–7]. Коэффициент распространенности семейных случаев заболевания 0,3–0,5% на 100 тыс. населения в год, остальные – спорадические случаи [3].

На данный момент идентифицировано 12 генов, более 400 мутаций, связанных с ГКМП. Большинство описанных генов кодируют сократительные белки кардиомиоцитов: в 10 генах кодируются белки саркомера, в 2 генах – несаркомерные белки. Одна мутация – в митохондриальной ДНК [8–10].

Патоморфологические изменения характеризуются:

- аномалией архитектоники сократительных элементов миокарда (гипертрофия и дезориентация мышечных волокон миокарда);
- развитием фибротических изменений мышцы сердца;
- патологией мелких интрамуральных кардиальных сосудов.

Беспорядочное расположение мышечных волокон (феномен «disarray») (рис. 1) создает морфологический субстрат для возникновения: пароксизмальных нарушений ритма сердца, изменения геометрии ЛЖ, нарушения диастолического наполнения ЛЖ, формирования диастолического градиента в путях оттока ЛЖ [4, 5].

Выделяют **4 анатомо-топографические формы** обструкции [3–5]:

1. Идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз (ИГСС) (обструктивная форма, псевдоклапанный вариант) – непропорциональная гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП), обструкция выходного тракта ЛЖ, утолщение эндокарда

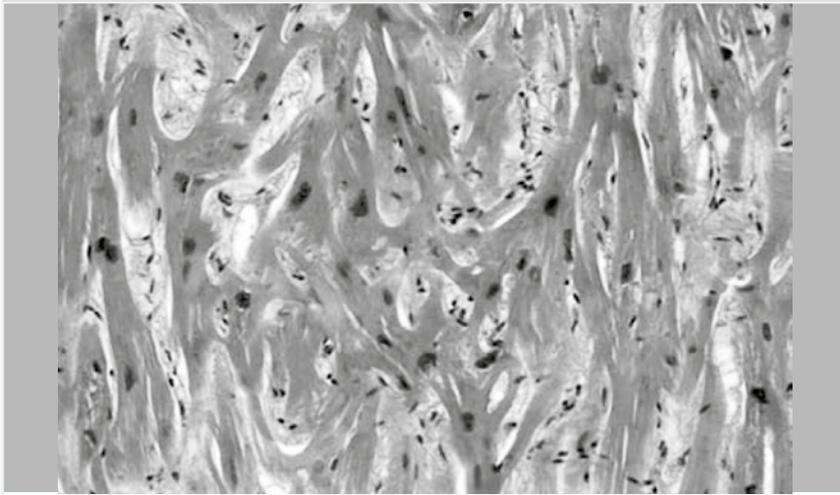


Рисунок 1. Гистологическая картина при ГКМП (феномен «disarray») (изображение с сайта <https://www.pinterest.es/pin/570409109024918918/>)

под аортальным клапаном и парадоксальное движение передней створки митрального клапана (МК) к перегородке в систолу (чаще семейный вариант).

2. Асимметричная гипертрофия МЖП без обструкции выходного тракта ЛЖ (чаще семейный вариант).

3. Верхушечная (апикальная) гипертрофия ЛЖ (чаще идиопатическая).

4. Симметричная концентрическая гипертрофия свободной стенки ЛЖ (идиопатическая). Последние три формы встречаются редко и не сопровождаются развитием обструкции выносящего тракта ЛЖ.

Различают обструктивную и необструктивную формы ГКМП. При обструктивной форме имеется градиент давления между полостью и выносящим трактом ЛЖ, систолический шум.

Типичные клинические проявления ГКМП: стенокардия напряжения, нарушения ритма сердца, синкопальные состояния, диастолическая дисфункция ЛЖ [1–6].

Идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз (псевдоклапанный вариант). Непропорциональное утолщение МЖП вызывает субаортальное сужение пути оттока крови из ЛЖ в аорту и патологию передней створки МК. Возникает градиент давления ЛЖ-аорта. Грубый

систолический шум изгнания по левому краю грудины (точка Боткина, над аортой) не проводится на сосуды шеи, при сохраненном II тоне, ромбовидной формы (за счет обструкции, градиента давления и митральной регургитации), при уменьшении преднагрузки и диастолического наполнения ЛЖ (проба Вальсальвы, переход в ортостаз, прием нитроглицерина, амилнитрита, физическая нагрузка), усиливает сопротивление и степень обструкции и повышает систолический шум. Противоположно: переход в горизонтальное положение, прием β -адреноблокаторов, присаживание на корточки – повышают венозный возврат к сердцу, наполнение в диастолу, снижают систолический шум [2–5].

Клинические проявления ИГСС (или обструктивной ГКМП):

1. Зависят от величины градиента давления ЛЖ/аорта (IV ст.):
 - 1-я стадия – до 25 мм – бессимптомная;
 - 2-я стадия – до 36 мм – при физической нагрузке;
 - 3-я стадия – до 44 мм – в покое;
 - 4-я стадия – больше 50 мм – значительное нарушение гемодинамики.

При обструктивной форме ГКМП имеется градиент давления между полостью ЛЖ и выносящим трактом ЛЖ, обусловленный эффектом Вентури (переднесистоли-

ческим движением МК и митральной регургитацией). Интенсивный систолический шум изгнания выслушивается в 3 и 4 межреберье справа от грудины с сохраненным 2 тоном на аорте [1–6, 9].

2. Важный симптом – синкопальное состояние, возникновение которого связано:

- с эпизодами аритмий широкого спектра (пароксизмальные нарушения ритма, желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) различной градации, атриовентрикулярная (AV)-блокада, фибрилляция предсердий (ФП);
- с синдромом малого выброса.

Гипертрофия миокарда при ГКМП наиболее выражена в области межжелудочковой перегородки, т.е. является асимметричной.

По степени гипертрофии выделяют:

- умеренную – толщина гипертрофии 15–20 мм;
- среднюю – толщина гипертрофии 21–25 мм;
- выраженную – толщина гипертрофии больше 25 мм.

Кардиалгический вариант [2–5]: разнообразные кардиалгии – от редких колющих до типичной стенокардии и ишемии миокарда (несоответствие коронарного кровотока – мышечной массы ЛЖ).

Основные критерии инфарктоподобного варианта: патологический зубец Q в отведениях III, aVF, V_3-V_4 , отрицательный зубец T в V_3-V_6 , гигантский отрицательный зубец T больше 10–15 мм в грудных отведениях при верхушечной форме ГКМП.

При необструктивной форме ГКМП клинических проявлений может не быть.

Инструментальные методы диагностики ГКМП [1–6, 9]:

1. ЭКГ:
 - гипертрофия ЛЖ с несимметричным инвертированным зубцом T и косонисходящей депрессией сегмента ST;
 - выраженная гипертрофия МЖП;
 - патологические зубцы Q в отведениях II, III, aVF, в левых

грудных отведениях, V_3-V_4 (отражает утолщение МЖП);

- при верхушечной форме ГКМП гигантские отрицательные зубцы Т;
- различные нарушения ритма сердца.

2. Холтеровское мониторирование ЭКГ – необходимо для оценки нарушения ритма и проводимости.

3. ЭхоКГ – наиболее важный и информативный метод исследования при ГКМП:

- асимметричное утолщение МЖП, при котором отношение толщины перегородки к толщине противоположной части задней стенки ЛЖ составляет 1,3 и более (до 2,5–3,0);
- гипокинезия МЖП (амплитуда ее смещения во время сердечного сокращения менее 3 мм);
- уменьшение полости ЛЖ, особенно выраженное во время систолы. Вследствие мощного мышечного сокращения гипертрофированного миокарда может происходить смыкание стенок желудочка, при котором наблюдается полное исчезновение (элиминация) его полости;
- значительное повышение показателей сократимости ЛЖ, среди которых особенно выражено увеличение фракции выброса (ФВ);

- расширение полости левого предсердия.

При наличии градиента давления в выносящем тракте ЛЖ дополнительно отмечаются следующие феномены:

- переднее систолическое движение митрального клапана – смещение во время систолы передней митральной створки вперед и сближение ее с МЖП – вплоть до касания;
- систолическое прикрытие аортального клапана – некоторое сближение аортальных створок в середине систолы, вследствие снижения скорости изгнания крови из ЛЖ при динамической обструкции.

В конце периода изгнания может наблюдаться дополнительное открытие створок клапана. Допплер-ЭхоКГ позволяет неинвазивным путем обнаружить:

- градиент давления на путях оттока из ЛЖ (в покое и/или при провокации);
- митральную регургитацию;
- признаки нарушения диастолического расслабления миокарда ЛЖ.

Особое место в диагностике данного заболевания играет проведение ЭхоКГ с использованием провокационных проб.

4. Коронароангиография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) – для исключения ИБС.

Дифференциальный диагноз: врожденные пороки сердца, аортальный стеноз, ИБС.

Консервативное лечение [1–6, 9]:

- β -адреноблокаторы: пропранолол 240–480 мг/сут., уменьшают градиент давления ЛЖ/аорта, предупреждают аритмии.
- Антагонисты кальция – верапамил 320–720 мг/сут., улучшают диастолическую функцию ЛЖ.
- Амиодарон – наиболее эффективный антиаритмический препарат.
- Возможно использование ингибиторов АПФ в связи с их воздействием на регресс гипертрофии миокарда, снижение постнагрузки.

Хирургическое лечение [1–6, 9]:

Показания: градиент давления >50 мм.

Методы лечения:

- 1) трансторакальная септальная миоэктомия (операция Морроу);
- 2) транскатетерная абляция;
- 3) септальная этаноловая абляция;
- 4) ресинхронизирующая терапия с установлением имплантируемого кардиовертера – дефибриллятора;
- 5) возможна и замена МК (при выраженной митральной недостаточности);
- 6) трансплантация сердца.

Таблица. Трансторакальная ЭхоКГ пациента А. от 04.10.2017 г.

Основные показатели	Фактическая величина	Должная величина	Единица измерения
Конечно-диастолический размер ЛЖ	5,2	3,5–5,9	см
Конечно-систолический размер ЛЖ	2,8	2,5–4,0	см
Конечно-диастолический объем ЛЖ	130	60–179	мл
Конечно-систолический объем ЛЖ	30	30–65	мл
Фракция изгнания ЛЖ	77	55–74	%
Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу	1,8	0,6–1,1	см
Толщина стенки (заднебоковой) ЛЖ в диастолу	1,2	0,6–1,1	см
Масса миокарда ЛЖ	342	<225	г
Конечно-диастолический размер ПЖ	1,7	1,2–2,4	см
Размер левого предсердия	3,4	1,9–3,9	см

Примечание. ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек.

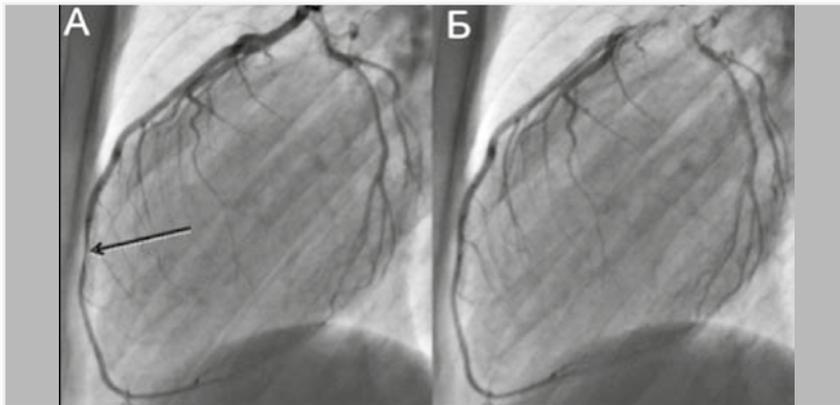


Рисунок 2. Миокардиальный мышечный мостик при коронарографии

А – фаза систолы, стрелкой показан ММ в средней трети ПКА с гемодинамически значимым сужением; Б – фаза диастолы, стеноз в ПКА не отмечен [18]

У 90% снижается градиент давления или исчезает. У 70% выраженный клинический эффект.

Прогноз тяжелый – 5% смертность в год. У 31–40% внезапная смерть (электрическая нестабильность миокарда) [11].

Предикторами неблагоприятного исхода, особенно внезапной смерти, являются [11]:

- частые синкопальные состояния;
- большая масса миокарда ЛЖ;
- желудочковые аритмии высокой градации, зарегистрированные во время суточного мониторирования;
- случаи внезапной смерти у родственников.

Миокардиальные «мостики» (ММ) (мышечные «мостики», «туннельные» коронарные артерии)

ММ являются аномалией расположения коронарных артерий, при которой сосуд частично локализуется в толще миокарда, а не непосредственно под эпикардом и имеет интрамуральный ход [12, 13, 16].

Частота встречаемости ММ колеблется от 5 до 87% [12, 13], особенно у больных с ГКМП и перенесших трансплантацию сердца [14–16].

Наличие ММ может сопровождаться инфарктом миокарда, желудочковой тахикардией и внезапной смертью [14, 15]. Выявлена причинно-следственная связь

между ММ и ишемией миокарда [14–16].

Клинические проявления зависят от толщины и длины ММ [12, 13, 16].

Наиболее доступные методы диагностики ММ [12, 13, 16]:

1. Коронароангиография (КАГ).

При ММ наблюдается «milking effect»: сужение артерии в систолу; полное или частичное расширение в диастолу (рис. 2).

2. МСКТ выявляет: во время систолы – сужение артерии и расширение во время диастолы.

Метод позволяет визуализировать просвет коронарных артерий, близлежащий миокард и небольшие ММ длиной до 1–2 см и толщиной 0,5 см, которые не препятствуют кровотоку как в систолу, так и в диастолу, и не имеют клинических проявлений. В случае большой выраженности (протяженностью 2 см и более 0,5 см) имеют клиническое значение [12, 16] и требуют оперативного хирургического вмешательства.

Терапевтическое лечение при наличии ММ включает использование: β-блокаторов – снижают тахикардию, диастолическое наполнение; блокаторов кальциевых каналов – препараты обладают антиишемическим действием, снижают потребность миокарда в кислороде, снижают внутрисердечное давление. Противопоказано использование нитратов [12, 13, 16].

Клинический случай

Приводим собственное наблюдение сочетания у больного двух труднодиагностируемых заболеваний: ГКМП и миокардиальных «мостиков».

Пациент А. 1981 года рождения находился в кардиологическом отделении в октябре 2017 г. с диагнозом: «Асимметричная гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ). Мышечный «мостик» в дистальном сегменте передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), мышечный «мостик» в среднем сегменте интермедиальной артерии (гемодинамически незначимые). Осложнения: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I стадии, функциональный класс (ФК) 2».

Жалобы: на снижение переносимости физической нагрузки из-за появления одышки при быстрой ходьбе по ровной местности и подъеме по лестнице на 3 этаж, головокружение, особенно при переходе в вертикальное положение.

Анамнез болезни: в 2013 г. появились вышеописанные жалобы, была диагностирована необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. В 2015 г. проводилось стационарное лечение по поводу учатившихся болей за грудиной. Настоящая госпитализация обусловлена наличием выраженных изменений миокарда ЛЖ. При ЭКГ исследовании не исключается коронарный синдром, необходимо проведение коронароангиографии.

Объективно: состояние больного удовлетворительное. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧДД – 16 в минуту. Границы сердца расширены влево. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Систолический шум на верхушке. ЧСС – 66 уд./мин. АД – 120/80 мм рт.ст. Живот – мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

Результаты исследования

Клинический анализ крови от 03.10.2017 г.: Нб – 162 г/л, эритроциты – $5,48 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 265×10^9 /л, нейтрофилы – 67,8%,

лимфоциты – 24,3%, моноциты – 5,2%, эозинофилы – 1,2%, базофилы – 0,2%. СОЭ – 6 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 03.10.2017 г.: холестерин – 4,12 ммоль/л, ЛПВП – 1,36 ммоль/л, ЛПНП – 2,5 ммоль/л, глюкоза – 4,82 ммоль/л.

ЭКГ от 02.10.2017 г.: синусовый ритм с ЧСС – 66 уд./мин. Гипертрофия ЛЖ. Глубокий отрицательный зубец Т в I, aVL, V₃-V₆, отрицательный Т в V₂, QT≤432 мс (рис. 3).

Трансторакальная ЭхоКГ от 04.10.2017 г. (см. таблицу).

Заключение: гипертрофия миокарда ЛЖ. Форма гипертрофии асимметричная. Индекс массы миокарда (ИММ) 182 г/м² (N<116 г/м²). Глобальная сократительная функция ЛЖ не нарушена. Нарушения локальной сократимости ЛЖ не выявлено. Диастолическая функция не изменена. E/A=1,1. Аортальный клапан имеет три створки. Трансклапанный градиент давления пиковый – 11,0 мм рт.ст. (N до 10 мм рт.ст.). Внутрижелудочковый градиент давления в выходном отделе ЛЖ – 6,8 мм рт.ст. Проба с нитроглицерином отрицательная. Данных за скрытую обструкцию нет. Аорта без особенностей. Митральная регургитация незначительная. Трансмитральный градиент пиковый – 2,1 мм рт.ст. Конечно-диастолический объем левого предсердия не увеличен – 46 мл. При исследовании правого желудочка патологии не выявлено. Конечно-диастолический объем правого предсердия не увеличен – 37 мл. Систолическое давление в легочной артерии 12 мм рт.ст. (N до 30 мм рт.ст.) Эукинетический тип гемодинамики.

Холтеровское мониторирование ЭКГ от 04.10.17 г.: на протяжении всего исследования регистрировался синусовый ритм. Средняя ЧСС – 58, минимальная ЧСС – 42, максимальная ЧСС – 126. Пауз более 2,5 с не зарегистрировано. Желудочковых эктопий – 0. Суправентрикулярных эктопий – 38, суправентрикулярных интервалов – 0, суправентрикулярных

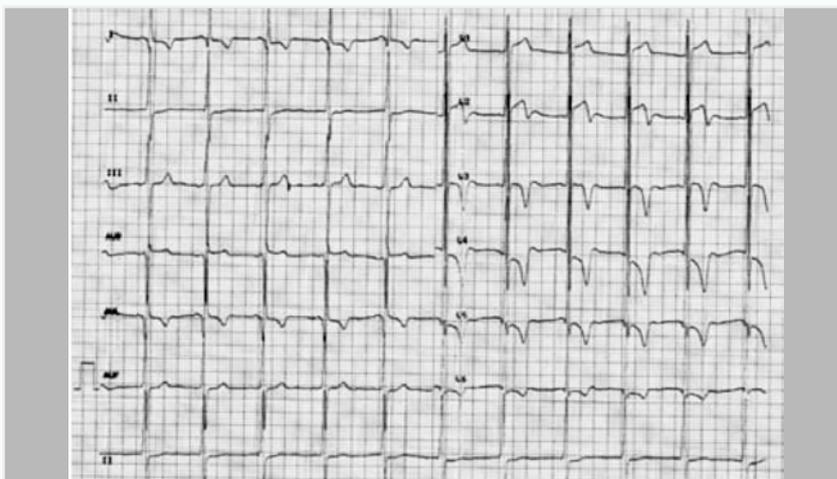


Рисунок 3. ЭКГ пациента с ГКМП и мышечным мостиком (из истории болезни пациента; скорость записи 25 мм/с)

пар – 3. Диагностически значимого смещения сегмента ST не отмечено. ВРС и SDANN индекс – в норме. Эпизоды смещения сегмента ST по отведению V₄-V₆ – горизонтальная депрессия до 1,7 мм. QT-интервал – в норме.

МСКТ в низкодозовом режиме с количественным анализом коронарного кальциноза от 11.10.2017 г.: дополнительных образований, включений в полости сердца не выявлено. Дефектов контрастирования ушек левого и правого предсердия не выявлено. Топография коронарных артерий типичная. Левая коронарная артерия отходит от левого коронарного синуса, диагональная ветвь ПМЖВ умеренно развита. На границе среднего и дистального отделов ПМЖВ отмечается миокардиальный «мостик» на протяжении 30 мм. Огибающая артерия переходит на боковую поверхность сердца. Правая коронарная артерия отходит от правого коронарного синуса. Тип кровоснабжения – смешанный. Зон стенозов коронарных артерий не выявлено. Аорта в видимой части восходящего и нисходящего отделов не расширена, в стенке аорты очагового атерокальциноза не выявлено. **Заключение:** КТ признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий не выявлено. Миокардиальный «мостик» ПМЖВ.

Коронароангиография от 17.10.2017 г.: Ствол левой коронарной артерии свободно проходима, передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) – сужение по типу мышечного «мостика» в дистальном сегменте, проходима, диагональная ветвь – свободно проходима, септальная ветвь – свободно проходима, интермедиальная артерия – стеноз устья – 40%, сужение по типу мышечный «мостик» в среднем сегменте, проходима, огибающая ветвь – свободно проходима, ветвь тупого края – свободно проходима, задняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии – свободно проходима; правая коронарная артерий (ПКА) – свободно проходима, ветвь острого края – свободно проходима. Тип кровоснабжения – левый.

За время наблюдения: у больного подтвержден диагноз необструктивной асимметричной гипертрофической кардиомиопатии и выявлен мышечный «мостик» в средней трети ПМЖВ, гемодинамически незначимый. Больному проводилась медикаментозная терапия: верапамил (длительного действия) 120 мг 2 раза в день.

По калькулятору риска внезапной смерти у пациента с ГКМП (HCMRisk – SCD) – 2,18%, показаний к постановке имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора нет.

На фоне лечения состояние пациента улучшилось. Ангинозных болей нет. Состояние при выписке удовлетворительное. Гемодинамически стабилен. ЧСС – 65 уд./мин., АД – 120/80 мм рт.ст.

Рекомендации при выписке: верапамил (длительного действия) 120 мг – 2 раза в день, наблюдение кардиологом поликлиники, избегание тяжелых физических нагрузок, дозированные физические нагрузки.

Обсуждение

ГКМП на сегодняшний день является одним из наиболее распространенных генетически обусловленных заболеваний миокарда. Миокардиальные «мостики» также

являются недостаточно изученной проблемой.

Два диагноза, которые вынесены в названии статьи, не исключают предположения наличия генетической связи между данными патологиями.

Высокий уровень современной диагностики (КАГ, МСКТ) позволил выявить у пациента с ГКМП обе нозологии. Наличие ММ в сочетании с ГКМП требует дальнейшего изучения патогенеза заболеваний, а настоящая публикация обращает внимание кардиологов на возможное сочетание ГКМП и ММ, что подтверждено в других исследованиях [12, 14, 15].

Сочетание двух клинических заболеваний – ГКМП и ММ пред-

ставляет собой ситуацию, увеличивающую нарушения кровоснабжения субэндокардиальных отделов ЛЖ, что может привести к ишемии миокарда и повышению риска развития внезапной смерти.

С учетом наличия асимметричной гипертрофии ЛЖ без обструкции и незначительные размеры ММ больному приводилось консервативное лечение: блокаторами кальциевых каналов, обладающими антиишемическим эффектом и улучшающими диастолическое наполнение ЛЖ. В результате лечения была достигнута положительная динамика, однако в последующем требуется наблюдение за пациентом. ■

Список литературы

1. Рекомендации ESC по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии 2014. Российский кардиологический журнал. – 2015. – №5. – С. 7–57. / Rekomendacii ESC po diagnostike i lecheniyu gipertroficheskoj kardiomiopatii 2014. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2015; 5: 7–57. [in Russian]
2. Сторожаков Г.М. Спорные и нерешенные вопросы гипертрофической кардиомиопатии. Сердце. – 2007. – Т 6. – №6 (38). – С. 333–338. / Storozhakov G.M. Spornye i nereshennyye voprosy gipertroficheskoj kardiomiopatii. Serdce. – 2007; 6, 6 (38): 333–338. [in Russian]
3. Тауб Г.С., Балла Е.А., Горovenko И.И., Шахнюк Н.Е. Гипертрофическая кардиомиопатия и трудности ее диагностики в лечебной практике. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – №4 (56). – С. 117–120. / Taub G.S., Balla E.A., Gorovenko I.I., Shakhnyuk N.E. Gipertroficheskaya kardiomiopatiya i trudnosti ee diagnostiki v lechebnoj praktike. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – 2016; 4 (56): 117–120. [in Russian]
4. Фролова Э.Б., Мухаметшина Г.А., Мухитова Э.И., Гарифуллина Ч.Н. Гипертрофическая кардиомиопатия. Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5. – Вып. 4. – С. 23–29. / Frolova E.B., Muxametshina G.A., Muxitova E.I., Garifullina Ch.N. Gipertroficheskaya kardiomiopatiya. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. – 2012; 5 (4): 23–29. [in Russian]
5. Каштанов М.Г., Идов Э.М. Исторические и современные аспекты диагностики и лечения обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: обзор литературы. Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2016. – Т. 20. – №1. – С. 47–55. / Kashtanov M.G., Idov E.M. Istoricheskie i sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya obstruktivnoj gipertroficheskoj kardiomiopatii: obzor literatury. Patologiya krovoobrashheniya i kardioxirurgiya. – 2016; 20 (1): 47–55. [in Russian]
6. Каплунова В.Ю., Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В., Хабарова Н.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Современные подходы к проблеме гипертрофической кардиомиопатии. Клиническая медицина. – 2016. – №94 (10). – С. 754–763. / Kaplunova V.Yu., Shakar'yancz G.A., Kozhevnikova M.V., Хабарова N.V., Privalova E.V., Belenkov Yu.N. Sovremennyye podxody k probleme gipertroficheskoj kardiomiopatii. Klinicheskaya medicina. – 2016; 94 (10): 754–763. [in Russian]
7. Maron B.J., Seidman C.E., Ackerman M.J., Towbin J.A., Maron M.S., Ommen S.R., Nishimura R.A., Gersh B.J. How should hypertrophic cardiomyopathy be classified? What's in a name? Dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy. Circ. Cardiovasc. Genet. – 2009; 2 (1): 81–85.
8. Ahmad F., Seidman J.G., Seidman C.E. The genetic basis for cardiac remodeling. Ann. Rev. Genomics. Hum. Genet. – 2005; 6: 185–216.
9. Bos J.M., Towbin J.A., Ackerman M.J. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol. – 2009; 54: 201–211.
10. Maron B.J., Yeates L., Semsarian C. Clinical challenges of genotype positive, phenotype negative, family members in hypertrophic cardiomyopathy. American Journal of Cardiology. – 2011; 107: 604–608.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Трудный пациент», №6–7, Т. 17, 2019 г., стр. 10–14.

Безопасность статинов: мифы и реальность



А.В. Родионов – врач-кардиолог, к.м.н.,
доцент кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Из разговора с доктором:

«Я статины очень не люблю... в крайнем случае маленькие дозы симвастатина назначаю. Причем смотрю, если бабушка хорошая, мне ее жалко, я ей 10 мг назначаю, а если вредная – 20 мг, пусть она печень сажает...»

Реальная история, 2014 г.

Гиполипидемические препараты из группы ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы, в клинической медицине традиционно называемые статинами, оказались препаратами с очень непростой судьбой. Несмотря на то, что статины представляют собой одну из наиболее изученных групп препаратов, а ключевые исследования в области гиполипидемической терапии (ASCOT-LLA, TNT, PROVE-IT, JUPITER и др.) были завершены более десяти лет назад, эти препараты по-прежнему окружены множеством мифов и легенд. С учетом того, что статины доказано улучшают прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ошибки в применении этих препаратов (неназначение, применение недостаточных доз, отмена по надуманным показаниям) могут в прямом смысле стоить больным жизни.

Рассмотрим основные заблуждения, связанные с применением статинов в клинической практике.

Миф №1.

Статины вызывают осложнения со стороны печени (повышение АСТ и АЛТ).

Когда мы в очередной раз слышим реплики коллег на тему «я боюсь назначать статины, потому что они разрушают печень», складывается впечатление, что печень – это самый главный орган нашего пациента. Не сердце, не головной мозг, а именно печень. Между тем, такой «осторожный» врач сознательно отказывает пациенту в профилактике инфаркта миокарда и инсульта во имя мифического благополучия гепатоцитов.

На самом деле при обсуждении вопроса о влиянии статинов на функцию печени нужно принимать во внимание два ключевых аспекта:

1. Повышение АЛТ и АСТ, достоверно связанное с приемом статинов, встречается нечасто. По

данным исследований, в которых максимальную дозу аторвастатина (80 мг) назначали на протяжении 5 лет (PROVE-IT, SPARCLE, TNT, IDEAL), частота клинически значимого (т.е. >3 верхних границ нормы) повышения печеночных ферментов составляла 1,2–3,3%. При анализе рутинной клинической практики частота тяжелой печеночной недостаточности, связанной с применением статинов, составляла 0,5–1 случай на 100 000 пролеченных пациентов в год. При этом в мире не зарегистрировано ни одного случая трансплантации печени из-за лечения статинами. В рекомендации ESC по лечению дислипидемии 2019 г. рутинный мониторинг уровня трансаминаз более не рекомендуется.

2. Повышение трансаминаз гораздо чаще вызваны другими причинами, нежели приемом статинов. На первом месте стоит неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), за ней следуют вирусные гепатиты и алкогольная болезнь печени. Очень важно своевременно выявлять эти заболевания и назначать соответствующее лечение. Более того, в исследовании GREACE на фоне приема аторвастатина 20–30 мг в сутки произошло снижение исходно повышенного уровня трансаминаз у пациентов с НАЖБП, что сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистых событий на 68%.

Согласно рекомендациям, точка принятия решения о неназначении статинов, снижении их дозы либо отмене – 3 верхних границы нормы. «Мягкая» гиперферментемия не препятствует назначению гиполипидемических препаратов и даже не всегда требует коррекции дозы. Имеются данные о том, что терапия статинами хорошо переносится пациентами с неалкогольным стеатогепатитом, первичным билиарным циррозом и вирусным гепатитом С.

Таким образом, наличие у пациента заболевания печени с небольшим повышением АСТ и АЛТ требует более тщательного мониторинга безопасности (контроль ферментов через 1 месяц), но в целом не препятствует назначению статинов.

Миф №2.

Статины нельзя назначать пациентам, у которых есть заболевания почек.

Наоборот – не только можно, но и, как правило, нужно. Статины – это группа препаратов, обладающих доказанным нефропротективным действием. Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) входят в группы высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, а, следовательно, нуждаются в интенсивном снижении ЛНП (до 1,8 ммоль/л и 1,4 ммоль/л, соответственно [рекомендации ESC 2019]). Применение статинов у пациентов с ХБП 3 стадии позволяет замедлить прогрессирование почечной недостаточности – в этом единодушны и кардиологи, и нефрологи. Особенно это касается тех случаев, когда ХБП обусловлена артериальной гипертензией, сахарным диабетом и атеросклерозом. Необходимость применения гиполлипидемической терапии отмечается не только в рекомендациях Европейского общества кардиологов, но и в рекомендациях международной нефрологической ассоциации KDIGO.

Важную роль в статинотерапии у пациентов с ХБП играет правильный выбор препарата. Так, в серии исследований PLANET у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией на фоне применения аторвастатина 80 мг продемонстрировано достоверное снижение микроальбуминурии и сохранение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), тогда как в группах пациентов, получавших розувастатин 10 и 40 мг, отмечалось сохранение микроальбуминурии и снижение СКФ. Кроме того, у пациентов, получавших розувастатин, частота удвоения уровня креатинина и развития острой почечной недостаточности была выше, чем в группе аторвастатина. Таким образом, у больных с почечной недостаточностью предпочтительно применение аторвастатина, что связано с его преимущественно внепочечным путем элиминации.

Миф №3.

Статины вызывают развитие сахарного диабета 2 типа.

Вызывают ли статины сахарный диабет? Формально, да. Однако число больных, которых необходимо пролечить для того, чтобы развился один новый случай сахарного диабета (number need to harm, NNH), составляет 255 пролеченных пациентов в течение 4 лет. Эти данные были получены и в исследованиях JUPITER и PROVE-IT и впоследствии подтверждены в ряде мета-анализов.

Можно ли считать этот статистический феномен клинически значимым? Очевидно, нет. Соотношение риск-польза явно смещается в сторону продолжения терапии: на 1 экстра-случай сахарного диабета приходится 5–6 спасенных жизней или предотвращенных сердечно-сосудистых катастроф. В 2016 году выявлены основные предикторы диабетогенности статинов – это гипертриглицеридемия, увеличение индекса массы тела (ИМТ >27 кг/м²) и гипергликемия натощак, т.е. фактически портрет пациента, предрасположенного к развитию сахарного диабета, – это «метаболический синдром». Впрочем, и это не означает, что пациентам с метаболическим синдромом, нуждающимся в гиполлипидемической терапии, следует отказываться в назначении статинов. Это лишь свидетельствует о необходимости более тщательного фокуса на немедикаментозную модификацию факторов риска у таких больных.

Гораздо более странным выглядит утверждение, что «препарат с диабетогенным действием» противопоказан пациентам с уже имеющимся сахарным диабетом. По-видимому, эта идея восходит к практике применения старых бета-блокаторов и высоких доз тиазидных диуретиков. Подобная аналогия совершенно неуместна, поскольку статины не только не ухудшают гликемический контроль, но и жизненно необходимы каждому больному сахарным диабетом 2 типа. На сегодняшний день консолидированное мнение Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению сахарного диабета заключается в том, что каждый пациент, страдающий диабетом, должен получать статины (как правило, высокодозовую терапию) до достижения целевого уровня ЛНП <1,4–1,8 ммоль/л в зависимости от группы риска.

Миф №4.

Статины при длительном применении могут вызвать деменцию и болезнь Альцгеймера.

Этот миф основан на патофизиологических представлениях о том, что статины якобы нарушают миелинизацию нервных волокон. Как правило, этот миф активно поддерживается неврологами, которые вст чаще видят очень пожилых пациентов, которые доживают до возраста 80+ благодаря активной фармакотерапии, в т.ч. с применением гиполлипидемических препаратов. Однако многочисленные субанализы и мета-анализы клинических исследований не выявили достоверной связи между гиполлипидемической терапией и деменцией.

В 2016 г. появились две серьезные публикации, которые позволяют прекратить споры на эту тему. Во-первых, это результаты американского проспективного наблюдения за 400 000 пациентами старше 65 лет, получавшими терапию статинами в период 2006–2013 гг., в котором не только не выявлено уве-

лечения частоты болезни Альцгеймера у пациентов, получавших статины, но даже отмечено небольшое ее снижение. Во-вторых, опубликованы данные суб-анализа исследования HOPE-3 по влиянию низких доз розувастатина на когнитивную функцию, в котором также не выявлено увеличения частоты деменции у пациентов пожилого возраста.

Миф №5. Статины провоцируют развитие онкологических заболеваний.

Миф о канцерогенности статинов уходит корнями в глубокую древность; трудно сказать, в каком из наблюдательных исследований 90-х годов впервые прозвучала эта идея. Несмотря на то, что ни в одном из крупных исследований 2000-х гг. по аторвастатину и розувастатину не было отмечено роста частоты онкологических заболеваний, тем не менее, эти соображения время от времени звучат из уст коллег.

В мета-анализе 2013 г., в который включено 174 149 пациентов из 27 рандомизированных клинических исследований с медианой продолжительности 4,9 лет, повышения смертности от онкологических заболеваний не выявлено.

В середине 2016 г. британские исследователи представили результаты 14-летнего исследования ASCALM, в которое включено 929 552 (!) пациентов. Среди них выделены группы пациентов с раком легких, раком молочной железы, раком предстательной железы и раком кишечника. Показано, что смертность среди пациентов с этими онкологическими заболеваниями, получавших статины по поводу дислипидемии, была достоверно ниже, чем у пациентов, которые не получали гиполипидемическую терапию.

Таким образом, на сегодняшний день нет оснований, что статины могут провоцировать злокачественные новообразования, равно как и онкологические заболевания не рассматриваются как противопоказание к терапии статинами.

Миф №6. Статины могут вызывать эректильную дисфункцию.

Среди причин эректильной дисфункции (ЭД) атеросклероз занимает второе место, уступая лишь психогенной ЭД. Существует представление, что ИБС и ЭД – это практически равноценные проявления атеросклероза различных сосудистых бассейнов, в основе которых лежит воспаление и эндотелиальная дисфункция. Однако пенильная артерия имеет меньший диаметр, нежели коронарные, церебральные и периферические артерии, поэтому атеросклероз в этом бассейне проявляется гораздо раньше, нежели традиционные сосудистые заболевания. Логично предпо-

ложить, что все традиционные методы профилактики атеросклероза, включая гипотензивную и гиполипидемическую терапию, будут благотворно влиять на течение ЭД, что подтверждается соответствующим мета-анализом клинических исследований, в которых статины достоверно улучшали эректильную функцию по сравнению с плацебо.

Миф №7. И все же назначать высокие дозы статинов как-то страшновато...

Внедрение информационных технологий в мировую медицинскую практику привело к тому, что теперь исследователи могут получать статистический анализ реальной клинической практики практически «одним нажатием клавиши». В конце 2016 г. в журнале JAMA опубликованы данные проспективного наблюдения в реальной клинической практике под названием «Взаимосвязь между интенсивностью статинотерапии и смертностью больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями», в которое вошли более полумиллиона пациентов с клинически выраженным атеросклерозом (>80% выборки – пациенты с ИБС). Авторы пришли к довольно очевидному выводу: чем выше доза статинов, тем ниже общая смертность, т.е. продолжительность жизни пациентов, получавших 40–80 мг аторвастатина в итоге была выше, чем у пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 10–20 мг.

Клиническая практика свидетельствует о том, что у пациентов очень высокого риска, на протяжении многих лет получающих максимальные дозы статинов (80 мг аторвастатина, 40 мг розувастатина), в большинстве случаев терапия переносится хорошо, а необходимость в снижении дозы или отмене препаратов по соображениям безопасности не превышает 5%.

Подводя итоги, следует вспомнить, что именно активная гиполипидемическая терапия на рубеже веков позволила значительно снизить смертность от ИБС в развитых странах. Четкое следование клиническим рекомендациям, использование препаратов в адекватных дозировках и достижение целевых значений ЛНП в зависимости от степени риска позволит существенно улучшить прогноз пациентов с множественными факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликта интересов при подготовке публикации. ■

Впервые опубликовано в журнале «Современная Кардиология», №1 (03), 2017 г., с авторской правкой 2019 год.



ЛИПРИМАР®
аторвастатин/atorvastatin



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

- снижение риска инфаркта миокарда;
 - снижение риска инсульта;
 - снижение риска процедур ревааскуляризации и стенокардии.
- У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и без клинически выраженной коронарной болезни сердца, но с наличием нескольких факторов риска ее развития, таких как ретинопатия, альбуминурия, курение или артериальная гипертензия, Липримар® показан к применению в следующих целях:
- снижение риска инфаркта миокарда, снижение риска инсульта

Гиперлипидемия

для снижения повышенных уровней общего холестерина, ХС-ЛПНП, триглицеридов и повышения уровня ХС-ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной наследственной и ненаследственной) и Смешанной дислипидемией

- для снижения уровней общего холестерина и ХС-ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Гиперлипидемия и смешанная дислипидемия - рекомендуемая начальная доза Липримар® составляет 10 мг или 20 мг один раз в сутки. Пациенты, нуждающиеся в значительном снижении уровня ХС-ЛПНП (более 45 %), могут начинать лечение с дозы 40 мг один раз в сутки. Диапазон доз Липримар® составляет от 10 мг до 80 мг один раз в сутки. Липримар® можно принимать в однократной дозе в любое время суток независимо от приема пищи.

После начала терапии и/или во время подбора дозы Липримар® следует проводить анализ уровней липидов в течение 2-4 недель и соответствующим образом корректировать дозу.

Гетерозиготная наследственная гиперхолестеринемия у пациентов детского возраста (10-17 лет) - рекомендуемая начальная доза Липримар® составляет 10 мг/сут.; максимальная рекомендуемая доза - 20 мг/сут. Коррекцию дозы следует проводить с интервалами 4 недели или более.

Пациенты с нарушением функции почек
Заболевания почек не влияют на концентрации Липримар® в плазме крови или снижение уровней ХС-ЛПНП; поэтому коррекция дозы у пациентов с дисфункцией почек не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Часто (от ≥ 1/100 до < 1/10): головная боль, назофарингит, гипергликемия боль в глотке и гортани, носовое кровотечение, диспепсия, тошнота, запор, метеоризм, диарея, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, миалгия, опухание суставов, боль в спине, отклонение от нормы биохимических показателей функции печени, повышенный уровень креатинкиназы в крови, аллергические реакции. У пациентов детского возраста (часто): головная боль, боль в животе, повышение уровней аланинаминотрансферазы и сывороточной креатинфосфокиназы (КФК).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, активное заболевание печени, включая повышение активности трансаминаз сыворотки неясного генеза, беременность и период лактации, а также у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции, наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактозы Лаппа, мальабсорбция глюкозы-галактозы.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Риск развития миопатии во время лечения статинами повышается при одновременном применении производных фиброевой кислоты, ниацина в дозах, модифицирующих уровни липидов, циклоспорина или сильных ингибиторов CYP 3A4 (например, кларитромицина, ингибиторов протеазы ВИЧ и итраконазола). В случае применения Липримара® в комбинации с ниацином может повышаться риск влияния на скелетные мышцы; в этом случае следует рассмотреть возможность снижения дозы Липримара®.

В связи с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза при одновременном приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с гемфибрилолом следует избегать их одновременного приема.

Липримар® следует применять с осторожностью одновременно с другими фибратами. При приеме пациентами, проходящими долгосрочное лечение варфарином, Липримар® не оказывал клинически значимого влияния на протромбиновое время.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Терапию Липримара® следует временно или полностью прекратить у любого пациента с острым серьезным состоянием, которое может соответствовать миопатии, или у пациента с факторами риска, предрасполагающими к развитию почечной недостаточности, вызванной рабдомиолизом.

Если при лечении Липримаром® возникает серьезное поражение печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией либо желтухой, немедленно прервите терапию.

Особые указания в отношении детей, беременных женщин, а также в период кормления грудью. Липримар® противопоказан беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть.

Липримар® следует назначать женщинам, способным к деторождению, только при чрезвычайно малой вероятности наступления у них беременности и их осведомленности о потенциальных опасностях.

Период лактации. Способность аторвастатина проникать в женское грудное молоко не установлена. Женщинам, нуждающимся в лечении Липримаром®, следует рекомендовать не кормить младенцев грудью.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту.

АДРЕС ОРГАНИЗАЦИИ, ПРИНИМАЮЩЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПО КАЧЕСТВУ ДАННОГО ПРОДУКТА И ОТВЕТСТВЕННОЙ ЗА ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА:

Представительство компании «Пфайзер Эйч Си Пи Корпорэйшн» (США)
г. Алматы, ул. Фурманова, 100/4
Тел.: (727) 250-09-16
Факс: (727) 250-42-09
Электронная почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

РЕГИСТРАЦИОННЫЕ УДОСТОВЕРЕНИЯ:

Липримар 10 мг РК-ЛС-5N®-018154,
Липримар 20 мг РК-ЛС-5N®-018155,
Липримар 40 мг РК-ЛС-5N®-018156,
Липримар 80 мг РК-ЛС-5N®-018157
от 29.08.2016 г. без ограничения срока действия

Регистрационный номер в НЦЭЛС №2543 от 13.09.2019 г.

**САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ОПАСНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.**

DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10043

Современные особенности клинической картины инфекционного эндокардита



А.И. Данилов – к.м.н., ассистент,
Т.А. Осипенкова – ассистент, И.Н. Нанкевич – к.м.н., ассистент
Смоленский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Смоленск

Клиническая картина и течение инфекционного эндокардита полиморфны и зависят от этиологического агента, сроков начала антимикробной терапии, наличия предшествующей патологии сердца и других органов-мишеней.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, клиническая картина, этиологическая структура.

A.I. Danilov, T.A. Osipenkova, I.N. Nankevich
Smolensk State Medical University, Smolensk

Modern Features of the Clinical Picture of Infective Endocarditis

The clinical picture and the course of infective endocarditis are polymorphic and depend on the etiological agent, the timing of the beginning of antimicrobial therapy, the presence of previous pathology of the heart and other target organs.

Keywords: infective endocarditis, clinical picture, aetiology structure.

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) актуальна во многих странах мира. Согласно данным многочисленных исследований, заболеваемость ИЭ составляет 3–10 случаев на 100 тыс. человек в год [1].

В течение долгого времени ведущие позиции в этиологической структуре ИЭ занимал *Streptococcus viridans*, на долю которого приходилось до 90% случаев. С начала 70-х годов прошлого века в связи с увеличением числа инвазивных диагностических и лечебных манипуляций, интенсивным развитием кардиохирургии, распространением потребления наркотиков существенно повысилась этиологическая роль *Staphylococcus aureus*, являющегося на сегодняшний день ведущим возбудителем ИЭ [2, 3].

Клиническая картина ИЭ отличается большим многообразием симптомов. Помимо типичных клинических проявлений, ИЭ может протекать атипично, под маской других заболеваний, обусловленных иммуннопатологическим поражением органов или тромбоэмболическими осложнениями.

Общий осмотр

В соответствии с современными данными, лихорадка и интоксикация являются наиболее ранними и постоянными симптомами ИЭ, которые наблюдаются почти у всех больных [3, 4]. Так, согласно результатам многоцентрового исследования МАЭСТРО, включившем 406 случаев определенного и вероятного ИЭ из 9 регионов Российской Федерации, лихорадка была отмечена в 93,8% случаев (рис. 1).

Характер повышения температуры тела может быть самым разнообразным. При подостром течении ИЭ чаще начинается с субфебрильной температуры, общей слабости, быстрой утомляемости, снижения аппетита. Субфебрильная температура, как правило, сопровождается познабливанием и потливостью.

В случае острого течения ИЭ, температура тела повышается обычно до 38–39°C и сопровождается выраженными ознобами и потливостью. Иногда подъемы температуры сменяются короткими периодами ее снижения до субфебрильных или нормальных цифр.

У пожилых больных из-за ареактивности организма температура тела может оставаться нормальной [5].

На фоне нарастающей интоксикации и повышения температуры тела могут появляться и постепенно прогрессировать следующие симптомы: одышка при небольшой физической нагрузке или в покое; боли в области сердца, чаще длительные, умеренной интенсивности; стойкая синусовая тахикардия, не зависящая от степени повышения температуры тела [4].

При классическом течении ИЭ общий осмотр позволяет выявить многочисленные неспецифические симптомы: бледность кожных покровов с серовато-желтым оттенком, объясняющаяся характерной для ИЭ анемией с потенциальным вовлечением в патологический процесс печени и гемолизом эритроцитов; похудение, развивающееся очень быстро, в течение нескольких недель; изменения концевых фаланг пальцев в виде «баранных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол», выявляющиеся при длительном



Рисунок 1. Частота клинических проявлений инфекционного эндокардита (исследование МАЭСТРО)



Рисунок 2. Частота поражения клапанов сердца при инфекционном эндокардите (исследование МАЭСТРО)

течении заболевания (несколько месяцев) [6].

Вследствие развития системного васкулита на коже передней верхней поверхности грудной клетки и на ногах могут отмечаться петехиальные геморрагические высыпания (небольших размеров, не бледнеют при надавливании, безболезненны при пальпации). Со временем данные высыпания приобретают коричневый оттенок и исчезают. Иногда петехиальные геморрагии локализуются на переходной складке конъюнктивы нижнего века – пятна Лукина или на слизистых оболочках полости рта. В центре мелких кровоизлияний в конъюнктиву и слизистые оболочки имеется характерная зона побледнения. Пятна Рота, аналогичные пятнам Лукина, мелкие кровоизлияния в сетчатку глаза, в центре также имеющие зону

побледнения, которые выявляются при специальном исследовании глазного дна [7, 8].

Линейные геморрагии под ногтями (узелки Ослера) – болезненные красноватые напряженные образования размером с горошину, располагающиеся в коже и подкожной клетчатке на ладонях, пальцах, подошвах. Узелки Ослера представляют собой небольшие воспалительные инфильтраты, обусловленные тромбоваскулитом или эмболией в мелкие сосуды. Появившись в коже или подкожной клетчатке, они достаточно быстро исчезают.

Еще одним из кожных проявлений ИЭ являются пятна Дженеуэя, представляющие собой красные или красно-фиолетовые безболезненные пятна диаметром до 5 мм на коже ладоней и ступней [6, 8].

Поражение сердечно-сосудистой системы

Ведущими в клинической картине ИЭ, наряду с лихорадкой и симптомами интоксикации, являются сердечные проявления заболевания, обусловленные формированием порока сердца, миокардитом и (иногда) поражением коронарных сосудов (эмболии, васкулит). При остром течении ИЭ, внезапном разрыве сухожильных нитей митрального или трикуспидального клапанов развивается острая левожелудочковая или правожелудочковая недостаточность [9].

Согласно данным современных исследований, в общей популяции наиболее часто поражаются митральный и аортальный клапаны, у инъекционных наркоманов – трехстворчатый клапан (рис. 2) [10].

Данные пальпации и перкуссии сердца определяются локализацией инфекционного поражения (аортальный, митральный, трикуспидальный клапаны), а также наличием сопутствующей патологии, на фоне которой развился ИЭ. В большинстве случаев наблюдаются признаки расширения левого желудочка и его гипертрофии: смещение влево верхушечного толчка и левой границы относительной тупости сердца, разлитой и усиленный верхушечный толчок [11].

Аускультативные признаки формирующегося порока сердца обычно начинают проявляться в течение нескольких недель с момента повышения температуры.

При поражении аортального клапана постепенно начинают ослабевать I и II тоны сердца. Во II межреберье справа от грудины, а также в точке Боткина-Эрба появляется тихий диастолический шум, начинающийся сразу за II тоном. Шум имеет характер *decrecendo* и проводится на верхушку сердца.

При поражении митрального клапана происходит постепенное ослабление I тона сердца и появляется грубый систолический шум на верхушке, проводящийся в левую подмышечную область.

Поражение трехстворчатого клапана характеризуется появлением

систолического шума трикуспидальной недостаточности, максимум которого локализуется в V межреберье слева от грудины. Особенность этого шума – усиление его на высоте вдоха (симптом Риверо-Корвалло).

Клапан легочной артерии поражается крайне редко, в основном у инъекционных наркоманов и лиц с врожденным пороком сердца. Недостаточность клапана легочной артерии характеризуется диастолическим шумом во втором межреберье слева от грудины [9, 10].

При вторичном процессе наряду с ранее существовавшими проявлениями ревматического или врожденного порока сердца выявляются признаки текущего повреждения клапана: формирование нового порока или отчетливая динамика аускультативной симптоматики.

Крайне редко вегетации могут располагаться на пристеночном эндокарде, что затрудняет диагностику ввиду отсутствия симптоматики поражения клапанов сердца.

В ряде случаев воспаление эндокарда может сочетаться с воспалительным поражением миокарда, что может сопровождаться появлением тахикардии, глухости тонов, ритма галопа. Кроме того, развитие миокардита способствует прогрессированию сердечной недостаточности.

Реже возможно развитие перикардита. При этом количество жидкости в полости перикарда, по данным ультразвукового исследования, может достигать 1 л [12].

Экстракардиальные повреждения

Одними из наиболее значимых осложнений, определяющих прогноз и тактику лечения, являются тромбоэмболические осложнения, частота которых при ИЭ может превышать 50%. Согласно многочисленным источникам, наибольший риск развития тромбоэмболических осложнений отмечается при стафилококковой и грибковой этиологии инфекционного процесса, размерах вегетаций на клапанах сердца более 10 мм [9].

Крайне опасной локализацией является поражение церебраль-

ных сосудов с потенциальным развитием нарушений мозгового кровообращения, разрывов микотических аневризм сосудов с кровоизлиянием в вещество мозга. Следует подчеркнуть, что при подостром течении ИЭ изначально может ставиться диагноз нарушения мозгового кровообращения на фоне атеросклеротического поражения церебральных сосудов и лишь затем диагностироваться ИЭ. Имеются сообщения о возможном развитии тромбоэмболии центральной артерии сетчатки с внезапно наступающей слепотой [13, 14].

Вовлечение в патологический процесс легких наиболее часто отмечается при локализации ИЭ в правых отделах сердца. В данном случае характерно развитие тяжелых «септических» пневмоний, тромбоэмболии ветвей легочной артерии инфицированными тромбами с клапанов сердца и абсцессов [11].

Поражение селезенки является одним из важнейших симптомов ИЭ. Обычно наблюдается умеренно выраженная спленомегалия. Селезенка выходит на 2–3 см из-под края реберной дуги, первоначально довольно мягкая, болезненная при пальпации. При инфаркте селезенки наблюдается резкая боль в левом подреберье с потенциальной возможностью иррадиации в левую половину грудной клетки, в нижнюю часть левой подмышечной или в левую поясничную область [11, 12].

Тромбоэмболия ветвей почечной артерии с развитием инфаркта почек происходит значительно реже по сравнению с поражением селезенки. Клиническим ее проявлением является гематурия и внезапные односторонние боли в поясничной области. Кроме того, поражение почек может происходить вследствие гломерулонефрита, частота развития которого при ИЭ в последние годы существенно снизилась [12].

Поражение суставов наиболее характерно для «иммунологического варианта» ИЭ. Наиболее часто поражаются мелкие суставы кистей рук и стоп, а также голеностопный и коленный суставы [11].

Заключение

Проблема ИЭ приобрела особую актуальность в течение последних десятилетий. На сегодняшний день появилось много новых форм ИЭ с характерными особенностями клиники, диагностики и лечения.

Следует отметить, что с большим ИЭ может встретиться врач любой специальности. Вместе с тем, в связи с меньшей распространенностью ИЭ по сравнению с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, внебольничной пневмонией и другими социально-значимыми заболеваниями врачи недостаточно знакомы с особенностями клиники, лечения и профилактики описываемой в данной статье патологией.

В случае стафилококковой и грибковой этиологии, ИЭ протекает в форме острой, быстро прогрессирующей инфекции. При этом отмечаются высокий подъем температуры тела, резкое снижение физической активности и прогрессирование одышки, а также наибольший риск тромбоэмболических осложнений с развитием функциональной недостаточности в зоне повреждения.

При стрептококковой и энтерококковой этиологии ИЭ протекает в подострой форме с нормальной или субфебрильной температурой тела и неспецифическими симптомами, которые могут скрыть истинную картину. В связи с уменьшением значения стрептококков в этиологии ИЭ и ассоциированной с ними иммунологической реактивности организма значительно сократилось количество иммунологических проявлений (симптом Лукина, пятна Рота, узелки Ослера, пятна Джейнуэя, гломерулонефрит).

Высокие цифры смертности при ИЭ во многом обусловлены развитием потенциальных осложнений, среди которых наиболее часто отмечаются развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, тромбоэмболические проявления, развитие инфекционных аневризм, а также поражение внутренних органов различной локализации.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов в рамках написания данной статьи. ■

Список литературы

1. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации. Антибиотики и химиотер. – 2017. – Т. 62. – №1–2. – С. 30–34. / Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Decnich A.V. Praktika vedeniya pacientov s infekcionym ehndokarditom v Rossijskoj Federacii. Antibiotiki i khimioter. – 2017; 62 (1–2): 30–34. [in Russian]
2. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и др. Этиология инфекционного эндокардита в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17. – №1. – С. 4–10. / Danilov A.I., Alekseeva I.V., Asner T.V. i dr. Jetiologija infekcionnogo jendokardita v Rossii. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. – 2015; 17 (1): 4–10. [in Russian]
3. Моисеев В.С., Котова Е.О., Караулова Ю.Л. Эпидемиология и клиническое течение современного инфекционного эндокардита (по данным муниципальной больницы). Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т. 23. – №3. – С. 62–66. / Moiseev V.S., Kotova E.O., Karaulova Ju.L. Jepidemiologija i klinicheskoe techenie sovremennogo infekcionnogo jendokardita (po dannym municipal'noj bol'nicy). Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. – 2014; 23 (3): 62–66. [in Russian]
4. Jackson G., Camargo C., Linq L.F. et al. The clinical picture: fever dyspnea, and a new heart murmur. Cleveland Journal of Medicine. – 2013; 80 (9): 559–561.
5. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Чаус Е.А., Смирнова А.С. Инфекционный эндокардит у пожилых: от этиологических особенностей до лечения и профилактики. Российский кардиологический журнал. – 2016. – №1 (129). – С. 80–89. / Vatutin N.T., Taradin G.G., Chaus E.A., Smirnova A.S. Infekcionnyj ehndokardit u pozhilyh: ot ehtiologicalicheskikh osobennostej do lecheniya i profilaktiki. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2016; 1 (129): 80–89. [in Russian]
6. Chong Y., Han S.J., Rhee Y.J. et al. Classic peripheral signs of subacute bacterial endocarditis. Korean Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery. – 2016; 49 (5): 408–412.
7. Keynan Y., Rubinstein E. Pathophysiology of infective endocarditis. Current Infectious Disease Repots. – 2013; 15 (4): 342–346.
8. Gomes R.T., Tiberto L.R., Bello V.N. et al. Dermatologic manifestations of infective endocarditis. Anais Brasileiros De Dermatologia. – 2016; 5 (1): 92–94.
9. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B. et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. Archives Internal Medicine. – 2009; 169 (5): 463–473.
10. Данилов А.И., Абраменкова Н.Ю., Мильягин В.А., Осипенкова Т.А. Эхокардиографическое исследование пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18. – №1. – С. 95–98. / Danilov A.I., Abramenkova N.Yu., Milyagin V.A., Osipenkova T.A. Ehkhokardiograficheskoe issledovanie pacientov s infekcionnym ehndokarditom v Rossijskoj Federacii. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. – 2019; 18 (1): 95–98. [in Russian]
11. Cancan Gursul N., Vardar I., Demirdal T. et al. Clinical and microbiological findings of infective endocarditis. Journal of Infection in Developing Countries. – 2016; 10 (5): 478–487.
12. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). European Heart Journal. – 2015; 36 (44): 3075–3128.
13. Glucksman A., Naut E. Cerebral aneurysm from cardiobacterium hominis endocarditis. Connecticut Medicine. – 2016; 80 (5): 297–300.
14. Morotti A., Gamba M., Costa P. Infective endocarditis presenting with intracranial bleeding. Journal of Emergency Medicine. – 2016; 51 (1): 50–54.

Новые возможности медикаментозной профилактики сахарного диабета



И.В. Мисникова – д.м.н.
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Предотвращение развития сахарного диабета 2 типа (СД2) является приоритетной задачей для служб здравоохранения большинства стран. Предиабет многократно увеличивает риск развития СД, а также риск сердечно-сосудистых заболеваний и некоторых видов рака. Наряду с изменением образа жизни медикаментозная профилактика СД2 значительно снижает риск его развития у лиц с предиабетом. В настоящее время ведущие национальные и международные алгоритмы рекомендуют метформин в качестве препарата первого выбора для медикаментозной профилактики СД2 для пациентов высокого риска. Для улучшения переносимости метформина у пациентов с предиабетом в целях профилактики СД2 может быть использована форма метформина пролонгированного действия. Однократный прием препарата в сутки и меньший риск побочных эффектов со стороны ЖКТ способствуют приверженности длительной медикаментозной профилактике СД2 метформином.

Исходя из механизма действия метформина и доказательной базы по его эффектам в различных популяциях пациентов с СД2 и предиабетом, можно сделать вывод, что потенциальное преимущество применения метформина пациентами с избыточным весом и ожирением, метаболическим синдромом и предиабетом не ограничивается гипогликемическим действием, а заключается в восстановлении метаболических поломок на различных уровнях.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диагностика, профилактика, предиабет, метформин пролонгированного действия.

I.V. Misnikova

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow

New possibilities of drug prophylaxis in diabetes mellitus

Preventing type 2 diabetes mellitus (DM2) development is a priority for health services in most countries. Pre-diabetes greatly increases the risk of developing diabetes, as well as the risk of cardiovascular diseases and certain types of cancer. Along with lifestyle changes, DM2 drug prophylaxis significantly reduces its risk in people with pre-diabetes. Currently, leading national and international guidelines recommend metformin as the first-line drug for the DM2 prophylaxis for high-risk patients. To improve the metformin tolerance in patients with pre-diabetes for DM2 prevention, metformin of prolonged action can be used. A single dosage per day and a lower risk of adverse effects from the gastrointestinal tract contributes to the adherence to the long-term medication DM2 prophylaxis with metformin. Based on the metformin action mechanism and the evidence base on its effects in various patient populations with DM2 and pre-diabetes, it can be concluded that the potential benefit of using metformin in patients with overweight/obesity, metabolic syndrome, and pre-diabetes is not limited to hypoglycemic effect. It helps to restore metabolic breakdowns at various levels.

Keywords: type 2 diabetes, diagnosis, prophylaxis, pre-diabetes, metformin of prolonged action.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – серьезное, социально значимое заболевание, ассоциированное с повышением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также повышенным риском развития хронической почечной недостаточности, потери зрения и ампутации нижних конечностей. Предотвращение развития СД2 является приоритетной задачей

для служб здравоохранения большинства стран. Хорошо известны факторы риска развития СД2, наиболее значимыми из которых являются ранние нарушения углеводного обмена, объединяемые понятием «предиабет», к которому относят нарушенную гликемию натощак (НГН) и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ). Также о повышении риска СД2 свиде-

тельствует увеличение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови. НТГ и НГН развиваются задолго до диагностики СД2.

Предиабет как фактор риска СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний

Диагностика ранних нарушений углеводного обмена проводится на основании определения глюкозы

плазмы натощак (ГПН) для выявления НГН и орального глюкозотолерантного теста для выявления НТГ. ВОЗ [1] и Американская диабетическая ассоциация (АДА) [2] используют разные пороговые значения ГПН для диагностики НГН (ВОЗ: 6,1–6,9 ммоль/л; АДА: 5,6–6,9 ммоль/л) и одинаковые значения глюкозы плазмы (ГП) через 2 ч. после нагрузки 75 г глюкозы для диагностики НТГ: 7,8–11,0 ммоль/л. В РФ придерживаются критериев ВОЗ.

Несмотря на то, что в современной классификации ВОЗ отдельно не выделено сочетание НТГ и НГН (оно входит в определение НТГ), многие авторы выделяют его как наиболее неблагоприятное в плане быстрой трансформации в СД2. Поэтому пациенты, у которых ГПН находится в пределах 6,1–6,9 ммоль/л, а ГП через 2 ч. после нагрузки глюкозой в пределах 7,8–11,0 ммоль/л, должны входить в особую группу диспансерного контроля с наиболее активной тактикой профилактических мероприятий.

Большая вероятность развития СД2 также отмечена у лиц с повышенным уровнем HbA_{1c} , поэтому пограничные значения этого показателя иногда рассматривают как проявление предиабета [3]. АДА относит повышение HbA_{1c} от 5,7 до 6,4% к категории предиабета. Согласно рекомендациям Национального института здравоохранения и передового опыта Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence), Международной группы по изучению HbA_{1c} , а также российским национальным «Алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом» уровень HbA_{1c} 6,0–6,4% связан с повышенным риском СД2 [4–6].

Следует заметить, что в ряде случаев пациенты с НТГ и НГН могут иметь нормальные значения HbA_{1c} , поэтому для диагностики предиабета «золотым стандартом» остаются определение ГПН и оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), которые могут быть

дополнены анализом на HbA_{1c} .

Предиабет многократно увеличивает риск развития СД2. Кохрейновский мета-анализ 103 проспективных исследований по оценке риска развития СД2 при различных вариантах предиабета установил, что при НГН с нижней границей 5,6 ммоль/л риск увеличивается в 4,3 раза, при НГН с нижней границей 6,1 ммоль/л – в 5,5 раза, при НТГ – в 3,6 раза, при сочетании НТГ и НГН – в 6,9 раза, при HbA_{1c} 5,7–6,4% – в 5,6 раза, при HbA_{1c} 6–6,4% – в 10 раз [7, 8]. Около 70% пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена заболевают СД2 в течение жизни [9].

Есть убедительные свидетельства, что НТГ и НГН не только повышают риск развития СД2, но и риск сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы мета-анализа 2016 г., включавшего 53 проспективных исследования с более 1,5 млн. участников, обнаружили, что предиабет связан с повышенным риском развития ишемической болезни сердца, инсульта и других причин сердечно-сосудистой смертности и смерти от всех причин [10].

В проспективном исследовании было показано, что у лиц с предиабетом риск артериальной гипертензии (АГ) возрастает почти в 2 раза по сравнению с лицами с нормогликемией [11]. Особое значение имеет НГН, т.к. риск АГ возрастает в 2 раза у пациентов с НГН и нормальным уровнем HbA_{1c} , при повышении обоих параметров риск возрастает в 2,6 раза.

Исследования последних лет доказывают, что патофизиология НГН и НТГ имеет определенные различия, которые необходимо учитывать при выборе программы профилактики СД2 [12]. НГН возникает вследствие снижения чувствительности к инсулину в печени, дисфункции и/или уменьшения массы β -клеток, изменения секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и повышенной секреции глюкагона. При НТГ от-

мечается преимущественное снижение чувствительности к инсулину периферических тканей, при этом чувствительность к инсулину на уровне печени сохранена, наблюдается прогрессирующая потеря функции β -клеток, снижение секреции глюкозозависимого инсулинотропного полипептида. Другими словами, НГН возникает вследствие нарушения регуляции метаболизма глюкозы, что приводит к повышению уровня глюкозы в крови даже после ночного голодания, в то время как НТГ обусловлена нарушением реакции на глюкозу, поступающую с пищей, что приводит к повышению постпрандиальной гликемии [13]. При выявлении сочетания НТГ и НГН уже имеется серьезный дефект в чувствительности к инсулину как на периферии, так и в печени.

К сожалению, в реальной клинической практике некоторое повышение гликемии или содержание HbA_{1c} выше нормы, не достигающее критериев СД2, иногда расцениваются врачом как изменения, не имеющие клинической значимости, и пациент остается без профилактического лечения.

Методы профилактики СД2

Учитывая огромный потенциальный риск предиабета для здоровья, при выявлении этого состояния необходимы незамедлительные меры для профилактики СД2 и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Основой профилактики СД2 является соблюдение здорового образа жизни: низкокалорийное питание, физическая нагрузка не менее 150 мин в неделю и снижение массы тела при избыточном весе.

Крупные исследования, доказавшие эффективность изменения образа жизни в целях профилактики СД2, были проведены в Америке, Китае, Индии, Финляндии. В исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) риск СД2 при интенсивном изменении образа жизни снизился на 58%

[14]. В исследовании, проведенном в Da Qing (Китай), через 6 лет наблюдения у пациентов, исходно имевших предиабет, СД2 развился в 46% в группе, выполнявшей комплекс физических упражнений и соблюдавшей диету, в то время как в группе контроля этот показатель составил 67,7% [15]. Это было расценено как несомненное доказательство эффективности изменения образа жизни. Стоит отметить, что, несмотря на здоровое питание и расширение физической активности, СД2 развился почти в половине случаев. Это заставляет задуматься о необходимости проведения дополнительных профилактических мероприятий у лиц с предиабетом. Изменение образа жизни достаточно затратно, т.к. требует занятий с диетологом, специалистом по лечебной физкультуре. Кроме того, исследования доказывают, что эффективность изменения образа жизни для предотвращения СД2 различна при разных вариантах предиабета. Исследование Saito показало, что диета и физические упражнения не снижали риск развития СД2 у пациентов с изолированной НГН в отличие от пациентов с НТГ [16].

Медикаментозная профилактика существенно расширяет возможности по снижению риска возникновения СД2 и связанных с ним осложнений. В настоящее время ведущие национальные и международные алгоритмы рекомендуют метформин в качестве препарата первого выбора для медикаментозной профилактики СД2 у пациентов высокого риска. АДА советует назначение метформина при наличии предиабета (НГН, НТГ или HbA_{1c} 5,7–6,4%), особенно людям с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м², в возрасте моложе 60 лет и женщинам с гестационным СД в анамнезе [17].

В российских «Алгоритмах специализированной помощи больным сахарным диабетом» 2019 г. [6] отмечено, что медикаментозная терапия в качестве профилактики СД2 возможна (при отсутствии противопоказаний), если

мероприятия по изменению образа жизни неэффективны или имеется очень высокий риск развития заболевания. Назначение метформина может быть рассмотрено у лиц с предиабетом, особенно у лиц моложе 60 лет с ИМТ >30 кг/м².

Метформин как средство профилактики СД2 Клинические эффекты

Метформин – базовый препарат в лечении СД2. Он является уникальным антидиабетическим препаратом, т.к. обладает минимальным риском гипогликемии, выраженным сахароснижающим действием и потенциалом снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Основной сахароснижающий эффект метформина связан со снижением выработки эндогенной глюкозы в печени, кроме того, метформин увеличивает поглощение глюкозы периферическими тканями за счет повышения их чувствительности к инсулину. Молекулярные механизмы действия метформина не раскрыты полностью. Известно, что действие метформина опосредуется через фермент аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу (АМПК), играющий важную регуляторную роль в клеточном энергетическом обмене. АМПК присутствует в большинстве тканей организма и активируется в результате некоторых физиологических процессов (физические упражнения, голодание, ограничение калорийности пищи), под действием ряда природных соединений (ройбуш, берберин), а также фармпрепаратов (метформин). Активированная АМПК оказывает плейотропное действие на энергетический обмен.

Снижение гиперпродукции глюкозы печенью связано в первую очередь с влиянием метформина на активность АМПК печени. После попадания в портальную вену метформин транспортируется в гепатоциты и аккумулируется в митохондриях, где частично ингибирует митохондриальную дыхательную

цепь, уменьшая запасы аденозинтрифосфата (АТФ) в печени [18]. В ответ на падение энергетических запасов клетки активируется АМПК и ингибирует транскрипцию генов глюконеогенеза. Кроме того, снижения уровня клеточного АТФ достаточно для уменьшения продукции глюкозы, т.к. глюконеогенез является высокоэнергетическим процессом. Также активированная АМПК снижает липогенез в печени и увеличивает окисление жирных кислот. Со временем метформин-индуцируемая активация АМПК уменьшает стеатоз печени, улучшает чувствительность к инсулину, в свою очередь подавляя глюконеогенез.

Предполагается, что метформин активирует также кишечную АМПК, которая через рецептор к ГПП-1 и протеинкиназу А воздействует на нейронный путь «кишечник – головной мозг», откуда уже идет сигнал через вагус в печень, что приводит к снижению продукции глюкозы печенью [19]. Целый ряд исследований доказывает, что метформин увеличивает секрецию и повышает действие ГПП-1, гормона кишечника, активно участвующего в метаболизме глюкозы. Метформин может усиливать секрецию ГПП-1 клетками кишечника за счет влияния на метаболизм желчных кислот в кишечнике. Метформин ингибирует натрий-зависимые транспортеры желчных кислот, в результате желчные кислоты накапливаются в просвете кишечника, что стимулирует G-белковый рецептор клеточной мембраны, который способствует повышению секреции ГПП-1, стимулирует экспрессию рецептора ГПП-1 в β -клетках.

Метформин влияет на состав кишечной микрофлоры. Известно, что у лиц с ожирением и лиц с нарушенным углеводным обменом состав микробиоты кишечника изменен. Прием метформина приводит к увеличению численности бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, увеличению численности *Akkermansia muciniphila* – бакте-

рия, которая играет ведущую роль в сохранении метаболического здоровья, а также *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Butyrivibrio*, *Lactobacillus*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Shewanella* [20, 21]. Эти изменения могут вести к существенному улучшению метаболизма и частично объясняют гипогликемическое действие метформина.

Результаты исследований эффективности

Выбор метформина в качестве препарата первого ряда для профилактики СД2 обоснован целым рядом перспективных клинических исследований. Результаты мультицентрового рандомизированного исследования DPP доказали, что назначение метформина в дозе 850 мг дважды в сутки приводит к снижению риска развития СД2 на 31% по сравнению с группой контроля [22]. В исследовании DPPOS (продолжение DPP) в течение 10 лет частота развития СД в последние годы составила 5,9 на 100 пациенто-лет (5,1–6,8) в группе изменения образа жизни, 4,9 (4,2–5,7) в группе метформина и 5,6 (4,8–6,5) в группе плацебо [23].

Особенно хотелось бы отметить целесообразность назначения метформина лицам с НГН и сочетанием НТГ и НГН. Как было отмечено выше, модификация образа жизни недостаточно эффективна у лиц с НГН, поэтому назначение метформина им патогенетически оправдано. У пациентов с НГН ведущим патогенетическим механизмом гипергликемии является развитие центральной инсулинорезистентности и избыточная продукция глюкозы печенью, метформин действует на основное патогенетическое звено развития СД2 и приводит к снижению синтеза глюкозы печенью и нормализации гликемии натощак. При сочетании НТГ и НГН имеется серьезный дефект в регуляции углеводного обмена и высокий риск перехода в СД2, поэтому сочетание изменения образа жизни с приемом метформина предпочтительнее только соблюдения диеты и режима физической активности.

Недавний мета-анализ Zhi Sheng, проведенный на основании 32 исследований, подтвердил снижение риска СД2 при приеме метформина и метформина в сочетании с изменением образа жизни на 27 и 38% у пациентов с предиабетом [24]. Препараты сульфонилмочевины, витамин D и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента не снижали риск развития СД2 у этой категории лиц. При применении ряда других препаратов (агонисты рецепторов ГПП-1, орлистат, глитазоны, акарбоза) отмечено достоверное снижение риска СД2. Однако следует заметить, что эти препараты имеют ряд серьезных ограничений, что делает пока невозможным включение их в первую линию профилактики СД2. Для широкого применения в профилактических целях препарат должен быть экономически доступен. Высокая стоимость агонистов рецепторов ГПП-1 существенно ограничивает возможность применения препаратов этой группы для активной длительной профилактики СД2. Серьезным препятствием для использования препарата в целях профилактики СД2 является развитие побочных эффектов. Глитазоны повышают риск развития отеков, увеличения массы тела и сердечной недостаточности. Многие пациенты плохо переносят орлистат и акарбозу из-за развития выраженных побочных явлений со стороны ЖКТ.

Помимо снижения риска возникновения СД2 у метформина есть еще некоторые потенциальные преимущества, актуальные для пациентов с предиабетом.

У пациентов с предиабетом повышается риск развития онкологии, особенно рака печени, эндометрия, желудка и кишечника [25]. Целый ряд эпидемиологических исследований подтвердил, что прием метформина может предотвратить возникновение онкологии, а также улучшить прогноз у больных раком [26, 27]. Метформин обладает как прямым (инсулин-независимым) действием на раковые клетки, так и непрямым (инсулин-зависимым).

К первому относится активация АМПК, следствием чего является ингибирование передачи сигналов mTOR (*mammalian target of rapamycin*) – основного регулятора роста и пролиферации клеток. Также метформин может действовать через АМПК-независимый механизм, стимулируя апоптоз и аутофагию раковых клеток. Благодаря инсулин-зависимому действию метформин снижает риск рака за счет снижения гиперинсулинемии, уровня инсулиноподобного фактора роста 1, уровня провоспалительных цитокинов, увеличения иммунного ответа на развитие раковых клеток [28].

Безопасность и переносимость

Одним из преимуществ метформина в качестве препарата для профилактики СД2 является его хороший профиль безопасности. Долгие годы наибольшую обеспокоенность вызывал потенциальный риск лактоацидоза на фоне приема метформина. Однако исследования последних лет продемонстрировали минимальный риск возникновения этого тяжелого состояния у пациентов, принимающих метформин. Так, Кохрейновский обзор данных 347 проспективных сравнительных или наблюдательных когортных исследований показал, что прием метформина не связан с повышенным риском лактоацидоза или с повышенным уровнем лактата по сравнению с другими антигипергликемическими препаратами. Частота лактоацидоза на 100 000 пациенто-лет составила 4,3 случая в группе метформина и 5,4 случая в группе сравнения [29].

Дефицит витамина B_{12} может возникнуть при лечении метформином. В субанализе исследования DPPOS низкий уровень витамина B_{12} (≤ 203 пг/мл) чаще встречался через 5 лет приема метформина, чем плацебо (4,3 против 2,3%; $P=0,02$), через 13 лет эта разница была недостоверна (7,4 против 5,4%; $P=0,12$). При этом приблизительно только у 50% участников с низким уровнем витамина B_{12}

одновременно повышались уровни гомоцистеина, что свидетельствует о реальном дефиците витамина В₁₂ в тканях. При этом необходимо проявлять определенную настороженность относительно развития дефицита В₁₂ у пациентов, длительно получающих метформин.

К распространенным негативным эффектам приема метформина можно отнести различные желудочно-кишечные проявления: боли в животе, тошноту, диарею и рвоту. Эти побочные эффекты возникают приблизительно у 20% пациентов, и 1,2–5,0% пациентов из-за них прекращают лечение метформином. Наиболее вероятными причинами развития побочных явлений со стороны ЖКТ являются замедление реабсорбции желчных кислот в кишечнике и накопление их в просвете кишечника, что способствует диарее, а также изменение состава кишечной микрофлоры под действием метформина. Негативные проявления со стороны ЖКТ можно уменьшить при постепенной титрации дозы метформина. Прием пробиотиков может снизить побочные эффекты со стороны ЖКТ у пациентов с плохой переносимостью метформина.

Наиболее эффективной стратегией снижения риска побочных явлений со стороны ЖКТ является применение формы метформина замедленного высвобождения (пролонгированного действия). Особенно это важно для лиц с предиабетом, у которых нет диагноза СД2, и они принимают метформин в профилактических целях. Для них важно, чтобы прием препарата не сопровождался побочными

эффектами и был максимально удобен. Прием метформина замедленного высвобождения 1 р./сут. повышает приверженность профилактике СД2 у лиц с предиабетом и способствует более длительному приему препарата.

В официальной инструкции по применению оригинальных препаратов Глюкофаж® и Глюкофаж® Лонг предиабет указан в списке показаний к приему метформина в целях профилактики СД2.

Рекомендуемые дозы у лиц с предиабетом

Целесообразно рекомендовать пациентам с предиабетом метформин в дозе 1700 мг/сут., т.к. эффективность метформина именно в этой дозе была доказана в исследовании DPP [14]. Метформин замедленного высвобождения назначают начиная с дозы 850 мг после ужина, через неделю дозу увеличивают до двух таблеток по 850 мг – после завтрака и ужина. При плохой переносимости метформина в дозе 1700 мг/сут. можно ограничиться дозой 500 мг после завтрака и после ужина [30].

Эквивалентом дозы метформина замедленного высвобождения 850 мг является доза 750 мг метформина пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг), поэтому его назначают начиная с дозы 750 мг после ужина, через неделю дозу увеличивают до 2 таблеток по 750 мг во время ужина [30].

Важные изменения в инструкции к препаратам Глюкофаж® 500, 850, 1000 мг и Глюкофаж® Лонг 500, 750, 1000 мг произошли в 2019 г.

Теперь препараты Глюкофаж® 500, 850, 1000 мг и Глюкофаж® Лонг 500, 750 можно назначать пациентам с СД и предиабетом с клиренсом креатинина более 30 мл/мин., Глюкофаж® Лонг 1000 мг – пациентам с СД с клиренсом креатинина более 30 мл/мин. [31, 32].

В целях профилактики метформин назначают длительно с периодическим контролем гликемии, при хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний прерывать профилактический прием метформина нецелесообразно. Необходимо регулярно проводить контроль состояния углеводного обмена у пациентов с предиабетом каждые 6 мес., но не реже 1 раза в год, даже если они находятся на постоянной терапии метформином. Рекомендуется определение НbA_{1c} (без отмены метформина) или проведение ОГТТ (с предварительной отменой метформина).

Заключение

Исходя из механизма действия метформина и доказательной базы по его эффектам в различных популяциях пациентов с СД2 и предиабетом, можно сделать вывод, что потенциальное преимущество применения метформина пациентами с избыточным весом и ожирением, метаболическим синдромом и предиабетом не ограничивается гипогликемическим действием, а заключается в восстановлении метаболических поломок на различных уровнях. ■

Список литературы можно найти на сайте <http://www.rmj.ru>

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



*** Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство №14418-Ж

Подписка на сайте: www.chil.kz

Контактный телефон: + 7 727 327 72 45

Моксонидин в современном лечении артериальной гипертензии



Ю.С. Рудык – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической фармакологии и фармакогенетики неинфекционных заболеваний
ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Артериальная гипертензия (АГ), будучи одним из основных независимых факторов риска развития инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС), а также сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности, относится к чрезвычайно важным проблемам здравоохранения большинства государств мира [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, неадекватный контроль артериального давления (АД) признан основной причиной смертности как в развитых, так и в развивающихся странах [3].

Несмотря на то что сегодня постановка диагноза АГ не вызывает особых трудностей, а механизм этого заболевания достаточно хорошо изучен, что в арсенале врача имеется широкий выбор эффективных фармакологических средств для лечения АГ и определены оптимальные схемы терапии в различных клинических ситуациях, контроль над уровнем АД часто остается неадекватным, а количество людей с неконтролируемым АД постоянно увеличивается во всем мире [3]. В этом заключается современный парадокс феномена АГ.

Диапазон распространенности АГ в странах Европы составляет 30–45% общей популяции; по мере старения населения частота резко возрастает. Как и во многих других странах мира, около 35% взрослого населения нашей страны страдают АГ, однако только для 14% украинцев с АГ антигипертензивная терапия оказывается эффективной [4]. Эти данные вызывают беспокойство, потому что есть строгие доказательства практической важности снижения АД, которое транслируется в уменьшение риска развития [5]:

- ИМ – на 20–25%;
- сердечной недостаточности – на 50%;
- инсульта – на 35–40%.

Неадекватное снижение АД является проблемой у всех пациентов с АГ, но особую значимость приобретает у лиц с высоким риском развития осложнений.

Следует заметить, что за истекшую четверть века обобщенный «портрет» больных с АГ претерпел определенные изменения. С одной стороны, это связано с переменой социально-экономических характеристик общества, развитием подходов к лечению и появлением новых групп гипотензивных препаратов. С другой – с тем, что в настоящее время наблюдается высокая распространенность ассоциированных заболеваний и факторов риска, большое значение приобрели метаболические нарушения.

Сегодня для пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией типичен метаболический синдром (МС), который определяется у 30–40% лиц с АГ и рассматривается как «предиабетическое» состояние [6, 7]. Лучшая стратегия предупреждения сахарного диабета (СД) у таких больных – длительное надежное поддержание целевого АД. Метаболические нарушения являются одной из ведущих причин

неэффективности антигипертензивного лечения [8].

Клиническими особенностями течения АГ при сопутствующем МС являются [9]:

- частое формирование рефрактерной АГ;
- раннее поражение органов-мишеней:
 - развитие гипертрофии левого желудочка, быстро приводящей к дисфункции миокарда;
 - развитие почечной гиперfiltrации и микроальбуминурии;
 - снижение эластичности аорты и артерий.

По данным суточного мониторинга АД, у больных АГ с метаболическими нарушениями диагностируются более выраженные нарушения суточного ритма АД, более высокие показатели нагрузки давлением в ночные часы и повышенная вариабельность по сравнению с больными АГ без метаболических нарушений [10, 11].

Таким образом, одной из причин неэффективного снижения АД является то, что зачастую у пациентов с артериальной гипертензией наблюдается метаболический синдром. Кроме того, преобладающее число больных АГ с МС от-



носятся к группе лиц с высоким и очень высоким дополнительным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому чрезвычайно важной проблемой является оптимизация фармакотерапии АГ с целью снижения сердечно-сосудистого риска, а поиск индивидуального подхода к ведению больных АГ и дифференцированный выбор лекарственных средств остаются ключевой проблемой для практикующего врача.

Согласно современной концепции лечения АГ, прогрессирующее поражение сосудов и повреждение органов-мишеней может продолжать развиваться, даже когда АД контролируется, но сохраняются нарушения липидного и углеводного обмена. Поэтому антигипертензивные препараты, способные замедлять или обращать вспять метаболические нарушения, являются более предпочтительными.

«Идеальными» средствами были бы препараты, сочетающие:

- высокую антигипертензивную эффективность;
- хорошую переносимость;
- положительное влияние на метаболизм липидов и углеводов;
- органопротективное действие.

Примером эффективной разработки антигипертензивного препарата с многофакторным действием – в частности, воздействующего на центральные патогенетические механизмы развития АГ и одновременно положительно влияющего как на обмен глюкозы, так и на липидный профиль, – является создание препарата моксонидин, обладающего высокой аффинностью к I_1 -подтипу имидазолиновых рецепторов [12, 13].

В настоящее время известно, что существуют 3 типа имидазолиновых рецепторов [14]:

- I_1 -рецепторы отвечают за снижение гиперактивности симпатической нервной системы и контроль АД;
- I_2 -рецепторы участвуют в высвобождении норадреналина и адреналина;

- I_3 -рецепторы регулируют секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Моксонидин модулирует все 3 типа имидазолиновых рецепторов, оказывая таким образом комплексное действие на уровень АД и метаболический профиль. Центральные I_1 -имидазолиновые рецепторы расположены в ростральном вентролатеральном отделе продолговатого мозга, отвечающем за тонический и рефлекторный контроль над симпатической нервной системой. Периферические I_1 - и I_2 -имидазолиновые рецепторы найдены на мембранах эпителиальных клеток почечных канальцев и хромаффинных клеток надпочечников, в окончаниях симпатических нервов, поджелудочной железе, жировой ткани, плаценте.

Механизм положительного влияния моксонидина на углеводный обмен определяется тем, что препарат, воздействуя на I_1 -рецепторы в клетках Лангерганса поджелудочной железы, усиливает секрецию инсулина в ответ на нагрузку глюкозой, а также увеличивает экспрессию β -субъединиц рецептора инсулина, способствуя усилению инсулин-стимулированного захвата глюкозы скелетной мускулатурой [15]. Стимуляция моксонидином I_1 -рецепторов на мембранах адипоцитов приводит к усилению липолиза. Имеются экспериментальные свидетельства того, что через воздействие на имидазолиновые I_1 -рецепторы в печени моксонидин тормозит синтез и секрецию триглицеридов печенью – более чем на 75% от исходного уровня [16].

Безопасность и эффективность моксонидина хорошо изучены в клинической практике и эксперименте [17, 18]. Поиск в базе данных PubMed индексирует более 500 статей, в которых он упоминается, причем эти работы освещают более 100 клинических исследований и множество экспериментальных. Накоплен опыт применения моксонидина у более чем 500 тыс. пациентов разных стран по различным показаниям, среди которых: «чистая» артериальная гипертензия; АГ с МС; АГ и климактерический син-

дром; гиперлипидемия; сердечная недостаточность и др. В клинике и эксперименте изучалось его влияние на функцию почек при норме и патологии, состояние тромбоцитов, пролиферацию эндотелия, возникновение и течение СД, микроциркуляцию и т.д. Из литературных данных известно, что моксонидин снижает уровень ренина, ангиотензина II и альдостерона в плазме крови. Данные эффекты у пациентов с АГ имеют особое значение, так как уменьшение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) предупреждает развитие и прогрессирование ремоделирования сердца и сосудов. Моксонидин активно исследуется в экспериментальных моделях артериальной гипертензии, атеросклероза, ожирения [19].

При совокупном анализе результатов 14 постмаркетинговых исследований выживаемости, проведенных с участием 91 170 пациентов, была продемонстрирована хорошая переносимость моксонидина, назначаемого, как правило, в дозе 0,2–0,4 мг в день пациентам с АГ [20, 21]. Более двух третей пациентов получали моксонидин в виде монотерапии, примерно 30 000 пациентов – в составе комбинированной терапии. Наиболее часто в качестве дополнительных антигипертензивных препаратов использовались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), антагонисты кальция, диуретики или β -блокаторы. Продолжительность исследований в основном составляла 31–90 дней. В исследования были включены более 8000 пациентов с ИБС и свыше 15 000 пациентов (16,5%) с СД. В настоящее время отсутствуют прямые надежные доказательства того, что на фоне лечения моксонидином происходит снижение сердечно-сосудистой смертности или заболеваемости, что было доказано для иАПФ, АРА II, β -блокаторов, антагонистов кальция и диуретиков и что является основной целью антигипертензивной терапии. И до тех пор, пока не появятся результа-



ты долгосрочных проспективных исследований, четко подтверждающих наличие аналогичных эффектов у моксонидина, предпочтение при выборе препарата первого ряда будет отдаваться жизнеспасующим антигипертензивным средствам.

Побочные эффекты наблюдались у 9,4% пациентов, что соответствует результатам рандомизированных контролируемых исследований [20]. Так, сухость во рту зарегистрирована у 3,6%, а такие побочные эффекты, как головная боль, астения и головокружение – у 1–2% пациентов. Побочные эффекты, в том числе серьезные нежелательные явления, не были связаны с дозировкой, продолжительностью лечения, полом или возрастом. В целом моксонидин хорошо переносился больными АГ. Следует заметить, что сухость во рту и слабость могут уменьшаться при назначении на ночь амлодипина. Поскольку антагонизм по отношению к α -адренорецепторам не является основным механизмом действия моксонидина, препарат, в отличие от клонидина, не вызывает рикошетной гипертензии. Помимо этого, у большинства пациентов, получающих моксонидин, отсутствует седативный эффект, особенно при назначении препарата на ночь. Предварительные результаты позволяют предположить, что моксонидин может уменьшать кашель у пациентов, получающих иАПФ. Как и у других центрально действующих ингибиторов симпатической нервной системы, у моксонидина есть некоторые антигипертензивные преимущества перед препаратами с периферическим механизмом действия. В сочетании с периферическими вазодилаторами, например антагонистами кальция, моксонидин позволяет преодолеть развитие рефлекторной симпатической стимуляции, вызванной периферической вазодилатацией и являющейся причиной сердцебиения и тахикардии.

В хорошо спланированных исследованиях показано, что моксонидин при монотерапии в дозе 0,2–0,4 мг в сутки снижает АД у

больных мягкой и умеренной АГ и, по разным данным, позволяет достичь целевых значений АД у 52–70% больных. Высокая клиническая эффективность моксонидина была показана в исследовании TOPIC (Trial Of Physiotens In Combination) [22]. В целом его эффективность сходна с таковой иАПФ (эналаприла, рамиприла), диуретиков (гидрохлортиазида), β -блокаторов (атенолола) и антагонистов кальция (нифедипина). Применение моксонидина у пожилых пациентов с резистентной АГ не только приводило к мягкому постепенному снижению АД, но и хорошо переносилось. Следует отметить, что не было отмечено существенных различий в эффективности и числе побочных эффектов по сравнению с применением у более молодых пациентов [20].

В соответствии с современными рекомендациями, главная цель гипотензивной терапии – это не просто снижение АД, а влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, а также возможность предотвращать поражение органов-мишеней.

Несколько исследований продолжительностью 6–12 мес. показали, что, по данным эхокардиографического исследования, моксонидин значительно снижал гипертрофию левого желудочка; при этом отмечено возрастание конечно-диастолического объема (и, следовательно, улучшение диастолической функции); фракция выброса практически не менялась. Степень изменений зависела от выраженности гипотензивного эффекта и продолжительности курса лечения. Монотерапия моксонидином в дозе 0,2–0,4 мг/день в течение 12 недель способствовала небольшому, но достоверному уменьшению частоты сердечных сокращений в покое. В исследовании с участием 293 пациентов с АГ на фоне приема моксонидина в дозе 0,2–0,8 мг/день и эналаприла в дозе 5–20 мг/день через 48 недель было выявлено достоверное снижение массы миокарда левого желудочка [23].

В нескольких открытых исследованиях было показано, что моксонидин уменьшает выраженность микроальбуминурии, демонстрируя отчетливый нефропротективный эффект. Так, при достижении контроля АД на фоне приема моксонидина у 58 пациентов с АГ и без ожирения через 6 месяцев было выявлено снижение суточной экскреции альбумина с мочой с 32,3 до 24,5 мкг/мин. ($p < 0,001$). В перекрестном исследовании под наблюдением находились 15 пациентов с нормальным уровнем АД и хорошим контролем СД 1-го типа, у которых средний уровень экскреции альбумина в исходном состоянии составлял 42,2 мкг/мин. Через 3 недели лечения моксонидином в дозе 0,2 мг/день был зарегистрирован достоверно более низкий средний уровень экскреции альбумина по сравнению с группой плацебо (29,0 по сравнению с 39,8 мкг/мин, $p = 0,006$) при отсутствии изменений уровня АД. В качестве наиболее вероятного механизма данного эффекта рассматривалось снижение активности эфферентной симпатической нервной системы, а не прямой почечный эффект моксонидина [24, 25].

Применение моксонидина в дополнение к амлодипину, гидрохлортиазиду, эналаприлу или другой предшествующей терапии также приводило к достоверному улучшению показателей АД, динамика которого при измерении оказывалась более выраженной по сравнению с динамикой на фоне монотерапии [26, 27, 28]. В сравнительном исследовании показано, что моксонидин в сочетании с амлодипином снижает АД в большей степени, чем в сочетании с эналаприлом или гидрохлортиазидом. Преимуществами моксонидина в комбинированной терапии являются низкая частота лекарственных взаимодействий и возможность применять его у большинства пациентов один раз в день.

К настоящему времени накоплена большая доказательная база, свидетельствующая о высокой антигипертензивной эффективности и безопасности применения моксонидина у разных категорий боль-



ных АГ. Благодаря благоприятному влиянию на метаболизм глюкозы и липидов моксонидин особенно полезен больным с АГ и МС, число которых неуклонно растет с каждым годом [8, 16]. Известно, что при АГ на фоне МС выявляются: выраженная дисфункция эндотелия сосудов (избыток вазоконстрикторов и дефицит вазодилататоров, прежде всего оксида азота); повышение активности РААС и симпатической нервной системы (СНС); спазм сосудов на фоне увеличения сердечного выброса; усиление реабсорбции натрия в канальцах нефрона (за счет гиперинсулинемии и сдавления почек жировой тканью); задержка жидкости и гиперволемия; повышенное содержание натрия и кальция в стенках сосудов; ночное обструктивное апноэ. У подавляющего числа пациентов имеется инсулинорезистентность. У них наблюдается раннее поражение органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, быстро приводящая к диастолической дисфункции миокарда; повышение жесткости крупных артерий; гипофльтрация в почках и микроальбуминурия). Типичными метаболическими нарушениями при АГ являются: нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня триглицеридов, холестерина (ХС) и мочевой кислоты [29].

Абдоминальное ожирение является не только определяющим критерием МС, но и важнейшим фактором развития и прогрессирования сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, ассоциированных с этим синдромом [14, 30]. В этом контексте центральную роль играет гиперактивность СНС. Особенно наглядно проявляется взаимодействие между ожирением, высокой активностью СНС и гипертензивным повреждением органов-мишеней у молодых лиц с избыточным весом и ожирением [31]. Повышение АД, так же, как и метаболические изменения, рост провоспалительного потенциала и повреждение органов-мишеней, может возникать и удерживаться при хронической гиперактивации СНС.

Поэтому логически обоснованным является прямое воздействие на СНС, поскольку оно позволяет одновременно оказывать влияние на все ключевые элементы МС и, следовательно, снижать кардиоваскулярный риск. При этом снижение риска более выражено, чем его можно было бы ожидать от простого снижения АД. Кроме того, увеличение индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с МС сопровождается нарастанием инсулинорезистентности.

Существуют неоспоримые доказательства того, что увеличение массы тела является независимым фактором риска развития СД 2-го типа. Ассоциация ожирения, диабета и АГ широко распространена и стремительно нарастает с возрастом, по данным эпидемиологических исследований, эта триада встречается особенно часто после 50 лет. Общим этиопатогенетическим фактором, ведущим к манифестации указанных проявлений и лежащим в основе их патологической взаимосвязи, является гиперинсулинизм и нечувствительность периферических тканей к инсулину.

Среди главных причин инсулинорезистентности и гиперинсулинизма рассматриваются хроническая активация РААС и СНС [32, 33]. Все эти особенности существенно влияют на выбор гипотензивного препарата для коррекции АД у больных с МС. Многие компоненты МС – независимые факторы риска развития атеросклероза [34]. Ранее предполагалось, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия ответственны за развитие всех компонентов МС. Однако в настоящее время установлено, что наряду с важной ролью инсулина существуют и другие механизмы, приводящие к увеличению количества жировой ткани в организме и повышающие риск развития атеросклероза. Жировая ткань секретирует большое количество адипоцитокінов, которые влияют на чувствительность тканей к инсулину, воспаление и тромбогенез [31].

Поскольку метаболические нарушения являются одной из главных причин неэффективности антигипертензивного лечения, достижение целевых уровней АД у таких пациентов сложно даже при использовании комбинированной антигипертензивной терапии. Высокая гипотензивная эффективность моксонидина в виде монотерапии и в составе комбинированной антигипертензивной терапии у больных с МС или СД 2-го типа была показана в постмаркетинговом обзорном исследовании SAMUS [35]. По его результатам, применение моксонидина, помимо гипотензивного эффекта, сопровождалось достоверным уменьшением массы тела пациентов, зависевшим от исходного ИМТ. Максимальное уменьшение было отмечено в группе больных с ожирением III степени, оно составило в среднем 4 кг. В этом же исследовании получены данные о том, что моксонидин уменьшает гипертрофию левого желудочка. Применение у таких пациентов моксонидина представляется обоснованным, поскольку его действие напрямую связано с механизмами развития АГ у таких пациентов. Этот препарат снижает часто встречающуюся у пациентов с ожирением периферическую инсулинорезистентность, способствующую поддержанию высокого АД.

На сегодняшний день накоплены неоспоримые данные, свидетельствующие о положительном влиянии моксонидина на чувствительность к инсулину [36]. Влияние моксонидина и метформина на гликемический контроль у пациентов с избыточной массой тела, АГ 1-й степени, резистентностью к инсулину и нарушением толерантности к глюкозе или СД 2-го типа, контролируемым диетой, было продемонстрировано в исследовании ALMAZ [37]. Основные результаты, полученные в исследовании ALMAZ, такие:

- моксонидин повышает чувствительность к инсулину, определяемую при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе;



- повышение чувствительности к инсулину при приеме моксонидина происходит вследствие снижения уровня инсулина в плазме крови; уровни глюкозы и липидов натощак не изменялись;
- наиболее выраженное снижение уровня инсулина в крови при приеме моксонидина отмечалось у больных с большей средней частотой сердечных сокращений (>80 ударов/мин.);
- способность моксонидина улучшать чувствительность к инсулину может способствовать профилактике СД и тем самым препятствовать развитию сердечно-сосудистых и почечных осложнений этого заболевания, ухудшающих прогноз больных;
- моксонидин, как и метформин, способствует достоверному снижению ИМТ;
- терапия как моксонидином, так и метформином хорошо переносится.

Целью завершившегося в 2008 г. крупного многоцентрового международного исследования MERSY была оценка долгосрочной безопасности и эффективности моксонидина, назначаемого для снижения артериального давления пациентам с АГ и МС (в общей группе и подгруппе пациенток в постменопаузе) [38]. В целом результаты этого проекта согласуются с предыдущим опытом использования моксонидина для лечения пациентов с АГ, полученным в исследовании SAMUS [35]. Антигипертензивная эффективность моксонидина, продемонстрированная в исследовании MERSY, была сопоставима с таковой препаратов первого выбора, относящихся к другим классам (например, диуретиков). Терапия моксонидином сопровождалась улучшением показателей липидного обмена – снижением уровня общего ХС на 8%, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – на 9% и триглицеридов – на 24%. Хотя воздействие моксонидина на отдельные лабораторные показатели в

исследовании MERSY можно расценивать как скромное, в целом снижение общего сердечно-сосудистого риска было очевидным, особенно у пациентов с дополнительными неблагоприятными факторами (представители старшей возрастной группы, женщины в постменопаузе, пациенты с резистентной АГ). Среднее снижение массы тела на 3,6 кг, зарегистрированное в исследовании MERSY, согласуется с результатами более ранних исследований применения моксонидина у пациентов с АГ и МС. Недавний запрет на применение сибутрамина и других лекарственных средств для снижения массы тела у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями делает привлекательным назначение моксонидина пациентам с избыточной массой тела и ожирением. В некоторых исследованиях было показано, что симпатическая гиперактивация играет особую роль на более ранних стадиях генеза АГ. Данные исследования MERSY косвенным образом подтверждают это предположение, так как антигипертензивный эффект моксонидина был значительно более выражен у пациентов младшей возрастной группы (≤65 лет) по сравнению с пожилыми пациентами. Снижение уровней ХС ЛПНП, триглицеридов и увеличение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) также были сильнее выражены у более молодых пациентов.

Таким образом, согласно результатам исследования MERSY, моксонидин уверенно попадает в категорию препаратов с доказанной высокой эффективностью в отношении снижения АД и благоприятным влиянием на метаболические параметры.

Данные проекта US Physicians Health Study продемонстрировали, что терапия моксонидином у больных АГ с избыточным весом или СД 2-го типа позволяет снизить ИМТ на 1 ед., что уменьшает относительный риск развития инсульта на 6% [39]. Важно отметить, что женщины в постменопаузе особенно предрасположены к развитию МС и его сер-

дечно-сосудистых последствий, они чаще резистентны к антигипертензивной терапии. Моксонидин может быть очень полезен в таких клинических ситуациях. У 40% женщин с АГ и МС в постменопаузе на фоне лечения моксонидином был достигнут уровень АД ниже 130/80 мм рт.ст. [40].

Традиционный подход к лечению АГ заключается в назначении на первом этапе монотерапии. Однако течение АГ у больных с метаболическими нарушениями отличается рефрактерностью к проводимой терапии. Достижение целевых значений АД у этих пациентов при монотерапии часто не представляется возможным. В связи с этим у пациентов с МС лечение следует начинать сразу с комбинированной терапии. Европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension) декларируют, что поскольку МС часто расценивается как «предиабетическое» состояние, то предпочтение отдается блокаторам РААС и антагонистам кальция, т.к. они потенциально могут улучшать или, по крайней мере, не ухудшать чувствительность к инсулину, в то время как β-блокаторы (за исключением β-блокаторов с вазодилатирующими свойствами) и диуретики должны рассматриваться как дополнительные препараты, использовать которые предпочтительно в низких дозах [1]. В то же время особое внимание следует уделить тактике проведения комбинированной терапии, а не выбору препарата первого ряда из того или иного класса антигипертензивных средств. Важное значение приобретает умение врача правильно комбинировать антигипертензивные препараты. Нередко именно антигипертензивные препараты второго-третьего выбора позволяют решить проблему неэффективности лечения, в том числе через воздействие на ранее не учтенные механизмы развития АГ у пациентов с МС.

Оптимально подобранная **комбинированная терапия** воздей-



Таблица. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме (цитируется из [29] с изменениями)

	АГ и ожирение	АГ и гиперлипидемия	АГ и гиперурикемия	АГ и нарушение толерантности к глюкозе/СД 2-го типа
Шаг 1	иАПФ/АРА II	иАПФ/АРА II	АРА II (лозартан)	иАПФ/АРА II
Целевое АД (<140/90 мм рт.ст.) не достигнуто				
Шаг 2	+Индапамид/ моксонидин (комбинация двух препаратов)	+Антагонисты кальция (амлодипин) (комбинация двух препаратов)	+Антагонисты кальция (амлодипин) (комбинация двух препаратов)	+Индапамид/ моксонидин (комбинация двух препаратов)
Целевое АД (<140/90 мм рт.ст.) не достигнуто				
Шаг 3	иАПФ/АРА II + индапамид/ моксонидин + антагонист кальция (комбинация трех препаратов)	иАПФ/АРА II + индапамид/ моксонидин + антагонист кальция (комбинация трех препаратов)	АРА II (лозартан) + индапамид/ моксонидин + антагонист кальция (комбинация трех препаратов)	иАПФ/АРА II + индапамид/ моксонидин + антагонист кальция (комбинация трех препаратов)
Целевое АД (<140/90 мм рт.ст.) не достигнуто				
Шаг 4	+ α -Блокатор, или АМР, или β -блокатор (карведилол или небиволол)			

Примечания: АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; АРА II – антагонист рецепторов ангиотензина II; АМР – антагонист минералокортикоидных рецепторов; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; СД – сахарный диабет.

ствует на разные звенья патогенеза АГ и, следовательно:

- более эффективна;
- позволяет использовать меньшие дозы лекарственных средств для достижения целевого АД;
- уменьшает побочные эффекты некоторых препаратов.

Поэтому предпосылкой к назначению агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина пациентам с АГ и МС или ожирением является прежде всего его способность повышать чувствительность тканей к инсулину и улучшать углеводный обмен, а также органопротективные свойства препарата.

В результате анализа данных клинических исследований, доказательной базы и особенностей клинической фармакологии антигипертензивных препаратов в одной из работ практическому врачу предложен алгоритм дифференцированного их применения при АГ и МС (таблица) [29]. По мнению авторов, использование предложенного алгоритма лечения пациентов с МС позволит оптимизировать их лечение с целью предупреждения дальнейшего развития заболевания и

сердечно-сосудистых осложнений. С точки зрения исследователей, влияя только на один из компонентов МС, можно добиться заметного улучшения за счет компенсации изменений в других звеньях его патогенеза. Например, снижение веса вызовет снижение АД и нормализацию метаболических нарушений, а гипогликемическая терапия наряду с компенсацией углеводного обмена приведет к снижению АД и улучшению показателей липидного обмена. Гиполипидемическая терапия может способствовать повышению чувствительности тканей к инсулину и улучшению показателей углеводного обмена.

Грамотно подобранная гипотензивная терапия с использованием моксонидина, помимо основного действия, может способствовать снижению веса пациента, а также улучшить показатели углеводного, липидного обмена и повысить чувствительность тканей к инсулину. Поэтому эффективность лечения во многом зависит от глубокого понимания врачом природы МС и знания основных и дополнительных

механизмов действия лекарственных препаратов, применяемых для его лечения.

Моксонидин, который применяется в клинической практике более 20 лет, в настоящее время является наиболее часто используемым гипотензивным препаратом центрального механизма действия. Это обусловлено не только его выраженным влиянием на АД, но и благоприятными метаболическими эффектами и хорошей переносимостью. Несмотря на то что моксонидин не входит в первую линию гипотензивных препаратов, имеется определенная категория пациентов, для которых этот препарат является препаратом выбора. Это прежде всего пациенты с **артериальной гипертензией** и метаболическим синдромом или ожирением. Для таких пациентов моксонидин рассматривается как приемлемый вариант для проведения комбинированной терапии в сочетании с иАПФ, АРА II, антагонистами кальция, диуретиками, а при лечении пациентов с рефрактерностью к препаратам первого ряда или их непереносимостью может быть альтернативой этим препаратам. ■

Список литературы

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2159–2219.
2. Redon J., Olsen M.H., Cooper R.S. et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 1424–1431.
3. WHO: A Global Brief on Hypertension. Geneva: World Health Organization. – 2013.
4. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах (посібник) / Під ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М. – К., 2016. – 261 с.
5. Карпов Ю.А., Деев А.Д. Неконтролируемая артериальная гипертония – новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения // *Кардиология.* – 2012. – №2. – С. 29–35.
6. Eckel R.H., Alberti K.G., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // *Lancet.* – 2010. – Vol. 16. – P. 181–183.
7. Zimmet P., Magliano D., Matsuzawa Y. et al. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition // *J. Atheroscl. Thromb.* – 2005. – Vol. 12. – P. 295–300.
8. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями // *Кардиологический вестник.* – 2014. – Т. 9, №1. – С. 3–57.
9. Чернавский С.В. Метаболический синдром: прогнозирование вариантов течения и развития кардиоцеребральных осложнений // *Новости медицины и фармации.* – 2012. – №1 (41).
10. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Олимпиева С.П. и др. Показатели суточного мониторирования артериального давления в зависимости от числа одновременно встречающихся компонентов метаболического синдрома // *Рос. кардиол. журн.* – 2011. – №6 (92). – С. 25–30.
11. Иевлева Г.И., Тесля Е.Ф., Биктимирова Д.М. и др. Показатели суточного артериального давления у больных с метаболическим синдромом // *Клиническая медицина.* – 2009. – №6. – С. 15–19.
12. Ziegler D., Naxhiu M.A., Kaan E.C. et al. Pharmacology of moxonidine, an I₁-imidazoline receptor agonist // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 27 (Suppl. 3). – S. 26–37.
13. Karlaft E.F., Hatzitolios A.I., Karlaftis A.F. et al. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: An update on metabolism, cardio, and other target-organ protection // *J. Pharm. Bioallied. Sci.* – 2013. – Vol. 5. – P. 253–256.
14. Косарев В.В., Бабанов С.А. Фармакотерапия метаболического синдрома и артериальной гипертензии: место агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов // *РМЖ.* – 2012. – №33. – С. 16–29.
15. Ernsberger P., Ishizuka T., Liu S. et al. Mechanisms of antihyperglycemic effects of moxonidine in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat (SHROB) // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999. – Vol. 288. – P. 139–1347.
16. Velliquette R.A., Kossover R., Previs S.F. et al. Lipid-lowering actions of imidazoline antihypertensive agents in metabolic syndrome X // *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 2006 Jan. – 372 (4). – 300–312. Epub 2006 Jan 17.
17. Михайлов А.А., Шилов А.М., Спасский А.А. Отечественный и зарубежный опыт применения препарата Физиотенз[®] в лечении «заболеваний цивилизации» // *Архив внутр. мед.* – 2012. – №1 (3). – С. 41–45.
18. Martin U., Hill C., O'Mahony D. Use of moxonidine in elderly patients with resistant hypertension // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2005. – Vol. 30. – №5. – P. 433–437.
19. Алексанян Л.А., Полосьянец О.Б. Моксонидин в современном лечении кардиоваскулярных заболеваний // *Почки.* – 2013. – №1 (3).
20. Fenton C., Keating G.M., Lyseng-Williamson K.A. Moxonidine: a review of its use in essential hypertension // *Drugs.* – 2006. – Vol. 66. – P. 477–496.
21. Купко Н. Применение моксонидина при ведении пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими метаболическими нарушениями // *Рациональна фармакотерапія.* – 2015. – №3 (36). – С. 32–42.
22. Waters J., Ashford J., Jager B. et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension – results of the TOPIC (Trial Of Physiotens In Combination) Study // *J. Clin. Basic Cardiol.* – 1999. – Vol. 2. – P. 219–224.
23. Schafers R.F., Holzgreve H., Distler A. et al. Double blind, multicentre comparison of moxonidine and enalapril and their effects on blood pressure and left ventricular mass: results of the MOXENA study // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20 (Suppl. 4). – P. 249.
24. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N. et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 1998. – Vol. 12 (5). – P. 463–467.
25. Strojek K., Grzeszczak W., Gorska J. et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 602–605.
26. Sica D.A. Centrally acting antihypertensive agents: An update // *J. Clin. Hypertens.* – 2007. – Vol. 9. – P. 399–405.
27. Prichard B.N., Jager B.A., Lusick J.H. et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild to moderate essential hypertension // *Blood Press.* – 2002. – Vol. 11. – №3. – P. 166–172.



28. Frei M., Kuster L., Gardosch von Krosigk P.P. et al. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1994. – №24. – Suppl. 1. – P. 25–28.
29. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Саласюк А.С. и др. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии // *Медицинский совет.* – 2013. – №9. – С. 56–64.
30. Mendis S., Davis S., Norrving B. Organization alupdate: the world health organization global status report on non-communicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46. – e121–e122. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008097.
31. Moreira M.C., Pinto I.S., Mourao A.A. et al. Does the sympathetic nervous system contribute to the pathophysiology of metabolic syndrome? // *Front. Physiol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 1–11.
32. Kamide K., Hori M., Zhu J. et al. Insulin-mediated growth in aortic smooth muscle and the vascular rennin-angiotensin system // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 32. – P. 482–487.
33. Tentolouris N., Liatis S., Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1083. – P. 129–152.
34. De Michele M., Panico S., Iannuzzi A. et al. Association of obesity and central fat distribution with carotid artery wall thickening in middleaged women // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33, №12. – P. 2923–2928.
35. Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with metabolic syndrome: A postmarketing surveillance study // *J. Hum. Hypertens.* – 2004. – Vol. 18. – P. 669–675.
36. Jacob S., Klimm H.J., Rett K. et al. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2004. – Vol. 112 (6). – P. 315–322.
37. Chazova I.E., Almazov V.A., Shlyakhto E.V. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin (ALMAZ) // *Diabetes Obes. Metab.* – 2006. – Vol. 8. – P. 456–65.
38. Chazova I.E., Schlaich M.P. Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY study // *Inter. J. Hyper.* – 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/541689>
39. Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ использования Физиотенза у пациентов с артериальной гипертензией, избыточным весом и сахарным диабетом второго типа // *Фармакоэкономика.* – 2009. – №1. – С. 19–23.
40. Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А. и др. Опыт применения моксонидина у больных метаболическим синдромом // *Артериальная гипертензия.* – 2014. – Т. 20, №2. – С. 129–135.

Впервые опубликовано в журнале «Рациональная фармакотерапия», №3 (44), 2017 г., стр. 5–12.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Физиотенз®

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
РГУ «Комитет контроля качества
и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «22» октября 2019 г.
№N024339, №N024340

Торговое название

Физиотенз®

Международное непатентованное название

Моксонидин

Лекарственная форма

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

Состав

Одна таблетка содержит активное вещество – моксонидин 0,2 мг или 0,4 мг, вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон K25, кросповидон, магния стеарат, состав оболочки: гипромеллоза 6 mPas, этилцеллюлоза 30% водная дисперсия (в пересчете на сухое вещество), макрогол 6000, тальк, железа (III) оксид красный (E172), титана диоксид (E171).

Описание

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

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

Фармакотерапевтическая группа

Гипотензивные препараты. Адреностимуляторы центральные. Альфа 2-адреномиметики центральные, производные имидазолина. Моксонидин.

Код АТХ C02AC05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

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

Биотрансформация. В крови выявляется только один метаболит моксонидина –

дегидромоксонидин. Его фармакологическая активность в 10 раз меньше, чем моксонидина.

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

Фармакокинетика у пациентов с артериальной гипертензией

У пациентов с артериальной гипертензией не выявлено изменений фармакокинетики.

Фармакокинетика у пожилых

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

Фармакокинетика у детей и подростков до 18 лет

Исследования фармакокинетики у детей и подростков не проводились.

Фармакокинетика при почечной недостаточности

Выведение моксонидина в значительной степени коррелирует с клиренсом креатинина (КК). У больных с почечной недостаточностью средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30–60 мл/мин.) равновесные концентрации в плазме крови и конечный период полувыведения, соответственно, в 2 и 1,5 раза выше, чем у больных гипертензией с нормальной функцией почек (СКФ >90 мл/мин.). Более того, максимальные концентрации моксонидина в плазме крови в 1,5–2 раза выше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. У больных с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин.) равновесные концентрации в плазме крови и конечный период полувыведения приблизительно в 3 раза выше, чем у больных артериальной гипертензией с нормальной функцией почек. Прием многократных доз не приводит к кумуляции моксонидина в организме больных данной группы. У больных в терминальной стадии почечной недостаточности (СКФ <10 мл/мин.) на диализе, площадь под кривой (AUC) и терминальный период полувыведения в 6 и 4 раза, соответственно, выше, чем у больных с нормальной функцией по-

чек. Следовательно, дозу моксонидина у больных с почечной недостаточностью необходимо титровать в соответствии с индивидуальными потребностями. Моксонидин в незначительной степени выводится при проведении гемодиализа.

Фармакодинамика

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

Моксонидин отличается от других симпатолитических антигипертензивных средств низким сродством к α_2 -адренорецепторам в сравнении с имидазолиновыми рецепторами. Этим может объясняться низкая вероятность седативного эффекта и сухости во рту при приеме моксонидина.

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

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

Показания к применению

- артериальная гипертензия

Способ применения и дозы

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

В большинстве случаев начальная доза Физиотенза® составляет 0,2 мг в сутки;

максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Максимальная однократная доза составляет 0,4 мг. Дозу и курс лечения подбирают индивидуально, в зависимости от клинического ответа.

У пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью начальная доза моксонидина составляет 0,2 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости у пациентов с умеренной почечной недостаточностью доза моксонидина может быть увеличена до 0,4 мг в сутки, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью – до 0,3 мг в сутки. У пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза составляет 0,2 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки.

Применение моксонидина у детей и подростков младше 18 лет не рекомендуется в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

Побочные действия

Очень часто

- сухость во рту

Часто

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

Нечасто

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

Противопоказания

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

Лекарственные взаимодействия

При совместном применении Физиотенза® с другими гипотензивными средствами происходит взаимное усиление действия.

Так как трициклические антидепрессанты могут снизить эффективность антигипертензивных средств центрального действия, не рекомендуется одновременный прием Физиотенза® с препаратами данной группы.

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

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

Физиотенз® усиливает седативный эффект бензодиазепинов при совместном приеме.

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

Особые указания

С осторожностью назначают Физиотенз® у пациентов с возможной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады и больным с атриовентрикулярной блокадой 1-й степени во избежание брадикардии.

Больные с тяжелой ишемической болезнью или нестабильной стенокардией нуждаются в тщательном наблюдении, так как опыт применения Физиотенза® у данной группы пациентов ограничен.

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

Рекомендуется соблюдать меры предосторожности при назначении Физиотенза® больным с почечной недостаточностью, так как моксонидин выводится почками. Эти пациенты нуждаются в тщательном подборе дозы, особенно в начале терапии. Начальная доза моксонидина должна составлять 0,2 мг в сутки и, при условии клинических показаний и хорошей переносимости, может быть увеличена максимум до 0,4 мг в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ >30 мл/мин., но <60 мл/мин.) и максимум до 0,3 мг в сутки у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин.). Если Физиотенз® принимают в комбинации с препаратом из группы бета-адреноблокаторов, то при необходимости отмены обоих препаратов сначала отменяют бета-адреноблокатор и лишь через несколько дней – Физиотенз®. Не наблюдается синдрома отмены при прекращении приема Физиотенза. Однако не следует резко прерывать лечение; рекомендуется постепенно, в течение двух недель, снижать дозу. Пациенты с врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать Физиотенз®.

Особенности влияния лекарственно-го средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

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

Передозировка

Симптомы: головная боль, седативный эффект, сонливость, гипотензия, головокружение, астения, брадикардия, сухость во рту, рвота, усталость и боль в желудке. В случаях серьезной передозировки возможны расстройства сознания и угнетение дыхания. Потенциально возможны

также кратковременное повышение АД, тахикардия, гипергликемия.

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

Форма выпуска и упаковка

По 14 или 28 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

1 контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C (для 0,2 мг).

Хранить при температуре не выше 30°C (для 0,4 мг).

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года (для дозировки 0,2 мг)

3 года (для дозировки 0,4 мг)

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя

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

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Абботт Лабораториз ГмБХ, Ганновер, Германия

Наименование и страна организации-упаковщика

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

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Абботт Казахстан»

050060 Республика Казахстан,

г. Алматы,

ул. Ходжанова 92, офис 90

Тел.: +7 (727) 244-75-44,

+7 (727) 244-76-44

E-mail: pv.kazakhstan@abbott.com



Изучение взаимосвязи плазменного катестатина и параметров variability сердечного ритма у мужчин среднего возраста с гипертонической болезнью



Самарский
государственный
медицинский
университет

Е.Ю. Губарева – очный аспирант,
Н.Н. Крюков – зав. кафедрой, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор,
И.В. Губарева – д.м.н., доцент
ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России,
г. Самара

Цель. Изучить особенности плазменного уровня катестатина у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) разного сердечно-сосудистого риска и оценить его взаимосвязи с показателями variability сердечного ритма (ВСР). **Материал и методы.** Обследованы 180 мужчин в возрасте 30–50 лет, распределенные на группы: 1 группа (n=28) – пациенты с ГБ среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), 2 группа (n=76) – пациенты с ГБ высокого риска ССО, группа 3 (n=31) – пациенты с ГБ очень высокого риска ССО. Группу контроля составили здоровые мужчины с нормальным артериальным давлением (АД) (n=45). Определяли плазменный катестатин (нг/мл), проводили холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ). **Результаты.** Выявлена закономерность снижения концентрации катестатина по мере возрастания риска ССО у больных ГБ, но достоверно значимых отличий между исследуемыми группами не обнаружено (p>0,05). Получены корреляции катестатина с показателями эхокардиографии: толщина задней стенки левого желудочка (r=-0,523; p=0,045) и толщина межжелудочковой перегородки (r=-0,523, p=0,045) в диастолу в группе 2; толщина задней стенки левого желудочка (r=0,258; p=0,035) и толщина межжелудочковой перегородки (r=0,254; p=0,038) в систолу в группе 3. У пациентов 2 группы выявлены прямые взаимосвязи концентраций катестатина с показателем симпатикотонии LF/HF в течение всего времени наблюдения (r=0,301; p=0,019) и во время бодрствования (r=0,308; p=0,019); обратные – с показателями парасимпатического тонуса: pHF в течение всего времени наблюдения (r=-0,318; p=0,013) и во время бодрствования (r=-0,342; p=0,007), pNN50 днем (r=-0,270; p=0,037). **Заключение.** Снижение концентраций катестатина у пациентов с ГБ ассоциировано с прогрессированием ГБ и повышением сердечно-сосудистого риска. Предполагается, что катестатин участвует в формировании ВСР у пациентов с ГБ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, катестатин, variability сердечного ритма, сердечно-сосудистый риск.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Гранты Губернатора Самарской области в области науки и техники в I полугодии 2017 и 2018 гг., Самарский областной конкурс «Молодой Ученый» 2018 года.

E.Yu. Gubareva, N.N. Kryukov, I.V. Gubareva
Samara State Medical University, Samara

The relationship of plasma catestatin and heart rate variability parameters in middle-aged men with primary hypertension

Aim. To study the catestatin plasma level in patients with primary hypertension of different cardiovascular risk and to assess its relationship with heart rate variability (HRV) parameters.

Material and methods. One hundred eighty men aged 30–50 years were divided into groups: group 1 (n=28) – hypertensive patients with medium risk of developing cardiovascular complications (CVC), group 2 (n=76) – hypertensive patients with high risk of CVC, group 3 (n=31) – hypertensive patients with very high risk of CVC. The control group consisted of healthy men with normal blood pressure (BP) (n=45). We determined plasma catestatin (ng/ml) and conducted Holter monitoring.



Results. A pattern was found to reduce the concentration of catestatin with increasing risk of CVC in hypertensive patients, but there were no significant differences between the studied groups ($p > 0,05$).

We determined correlations between catestatin levels and echocardiography thickness of left ventricular posterior wall ($r = -0,523$; $p = 0,045$) and interventricular septum ($r = -0,523$, $p = 0,045$) in diastole in group 2; thickness of left ventricular posterior wall ($r = 0,258$; $p = 0,035$) and interventricular septum ($r = 0,254$; $p = 0,038$) in systole in group 3. In patients of group 2, direct correlations of catestatin levels and sympathicotonia LF/HF were revealed during the whole observation period ($r = 0,301$; $p = 0,019$) and during wakefulness ($r = 0,308$; $p = 0,019$); inverse correlations – with parameters of parasympathetic tone: nHF during the whole observation time ($r = -0,318$; $p = 0,013$) and during wakefulness ($r = -0,342$; $p = 0,007$), pNN50 in the afternoon ($r = -0,270$; $p = 0,037$).

Conclusion. A decrease in catestatin concentrations in hypertensive patients is associated with the progression of disease and an increase in cardiovascular risk. It is assumed that catestatin is involved in the formation of HRV in patients with primary hypertension.

Keywords: hypertension, catestatin, heart rate variability, cardiovascular risk.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. Grants of the Governor of the Samara region in science and technology in the first half of 2017 and 2018, the Samara regional competition «Young Scientist» in 2018.

HF – мощность частотных составляющих в диапазоне высоких частот, LF – мощность частотных составляющих в диапазоне низких частот, nHF – нормализованная мощность в диапазоне высоких частот, pNN50 – процент последовательных интервалов NN, различающихся на 50 мс и более, АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление, ВНС – вегетативная нервная система, ВСР – вариабельность сердечного ритма, ГБ – гипертоническая болезнь, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ХМ ЭКГ – Холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЭхоКГ – эхокардиография.

Симпатикотония является одним из путей регуляции сосудистого тонуса и способствует развитию гемодинамических, метаболических и реологических изменений, приводящих к развитию артериальной гипертонии (АГ), структурному ремоделированию органов-мишеней и развитию ССО [1, 2]. Неоднократно доказана зависимость частоты возникновения жизнеопасных аритмий от повышения симпатического тонуса и угнетения парасимпатического, поэтому были разработаны новые методы оценки состояния регуляции вегетативной нервной системы (ВНС), среди которых особое место занимает вариабельность сердечного ритма (ВСР).

Главная диагностическая ценность ВСР у больных ГБ состоит в том, что метод является независимым предиктором риска развития осложнений и вне зависимости от наличия или отсутствия поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний позволяет определить тактику ведения пациентов [3, 4].

Основными методами оценки ВСР являются спектральный и временной анализ электрокардиограммы, используемые сегодня во всех серийных системах ХМ ЭКГ. Математические подхо-

ды временного анализа отражают степень выраженности синусовой аритмии. Повышение параметров временного анализа ВСР связано с усилением парасимпатических влияний, а их снижение – с активацией симпатического тонуса. Спектральный анализ использует мощности разного диапазона частот, позволяя оценить степень вагосимпатического баланса [4].

В 1997 г. в хромаффинных клетках мозгового вещества надпочечников был идентифицирован пептид, обладающий ингибиторным по отношению к катехоламинам действием, в честь которого был назван катестатином [5–7].

Катестатин состоит из 21 аминокислотного остатка, образуется в результате взаимодействия эндогенных протеаз с С-концом гликопротеина хромогранина А и выбрасывается везикулами хромаффинных клеток совместно с АТФ, хромогранином А, катехоламинами и нейропептидом Y в результате экзоцитоза, стимулированного эфферентными влияниями [5–7]. Он рассматривается клиническими исследованиями [6, 7] в качестве буфера, действие которого направлено против повреждения органов сердечно-сосудистой системы до начала заболевания.

Катестатин обладает антигипертензивным, вазодилаторным, ангиогенным и антиапоптотическим действием [5, 6]. Учитывая физиологическое действие катестатина в механизмах, реализующих действие триггерных факторов и приводящих к формированию АГ, было предположено, что он участвует в патогенезе АГ, что позволяет рассматривать его в качестве патогенетического фактора ГБ и потенциального маркера риска ССО.

Цель исследования: изучить особенности плазменного уровня катестатина у пациентов с ГБ разного риска ССО и оценить его взаимосвязи с показателями ВСР.

Материал и методы

Основа работы – анализ собственных клинических и лабораторных исследований больных с ГБ, находящихся на стационарном обследовании и/или лечении. В соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями по лечению АГ ESH/ESC 2018 года [8], обследованы и включены в исследование 180 пациентов мужского пола в возрасте 30–50 лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами

надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Исследуемые были распределены на группы: 1 группа (n=28) – пациенты с ГБ среднего риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), 2 группа (n=76) – пациенты с ГБ высокого риска ССО, группа 3 (n=31) – пациенты с ГБ очень высокого риска ССО. Группу контроля составили здоро-

вые мужчины с нормальным АД (n=45).

Клиническая характеристика групп пациентов представлена в таблице 1. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего ($M \pm m$). Пациенты были однородны по гендерному признаку, сопоставимы по возрасту и получаемому лечению. У больных 3 группы длительность ГБ выше, чем у пациентов 1 и 2 группы.

Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст 30–50 лет, диагноз «ГБ» и согласие па-

циента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: пациенты моложе 30 и старше 50 лет; вторичная АГ; ишемическая болезнь сердца; острое нарушение мозгового кровообращения, перенесенный инфаркт миокарда в течение 6 месяцев перед обследованием; хроническая сердечная недостаточность; кардиомиопатии; фибрилляция предсердий; гемодинамически значимые клапанные пороки сердца (врожденные и приобретенные); хроническая болезнь почек III–V стадии

Таблица 1. Клиническая характеристика групп обследованных

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа контроля
Количество пациентов, n	28	76	31	45
Возраст, годы	35,72±5,43	43,11±6,05***	44,13±5,36*#	38,71±6,09
Курение, %	38,8	47,4	45,2	42,2
Отягощенная наследственность, %	27,8	40,8	41,9	35,6
ИМТ, кг/м ²	27,75±3,89*	28,70±3,94*	30,06±5,65*	25,39±3,71
САД ср., мм рт.ст.	126,67±7,35*	126,03±10,36*	137,29±14,13*#,#	116,93±6,71
ДАД ср., мм рт.ст.	78,89±8,46	82,15±8,31	87,43±8,99#,#	76,44±7,32
ИММЛЖ, г/м ²	92,59±18,04	117,06±31,86***	123,25±30,86*#	89,80±19,41
ИОТ ЛЖ	0,35±0,05	0,40±0,07***	0,44±0,07*#,#	0,35±0,05
ТКИМ ОСА справа, мм	0,76±0,10*	0,96±0,21***	1,01±0,20*#	0,88±0,21
ТКИМ ОСА слева, мм	0,78±0,11	1,00±0,23***	1,01±0,24*#	0,88±0,21
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	102,47±12,38	98,88±13,53	102,35±9,80	102,56±11,25
МАУ, мг/мл	10,00±8,49	46,33±30,87	39,00±21,34	43,75±33,76
ХС общий, ммоль/л	4,72±1,13	5,36±1,06**	5,23±1,14	5,33±1,26
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,12±1,39	3,69±1,12	3,53±1,10	3,62±1,14
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,06±0,28	1,15±0,37	1,12±0,35	1,22±0,35
Триглицериды, ммоль/л	1,56±0,72	1,92±1,03	1,83±0,92	1,57±0,90
Индекс атерогенности	3,98±1,27	3,95±1,39	3,93±1,56	3,67±1,57
Глюкоза, ммоль/л	5,44±0,48	5,60±0,62	5,98±1,61*	5,43±0,50
Калий, ммоль/л	4,63±0,44	4,44±0,40	4,46±0,45	4,49±0,31
Натрий, ммоль/л	140,67±1,78	140,32±2,28	140,50±1,82	141,17±2,29
Хлориды, ммоль/л	106,75±2,77	106,88±2,22	105,75±2,43	106,34±2,61
Магний, ммоль/л	0,86±0,08	0,87±0,07	0,88±0,10	0,85±0,04
Катестатин, нг/мл	10,17±5,88	8,54±4,26	8,39±3,79	8,29±5,37

Примечание: * – достоверно значимые различия (p<0,05) между группой контроля и группами больных, # – достоверно значимые различия (p<0,05) между 1 и 3 группами, ** – достоверно значимые различия (p<0,05) между 1 и 2 группами пациентов, *** – достоверно значимые различия (p<0,05) между 2 и 3 группами пациентов.

Сокращения: ДАД ср. – средние значения диастолического артериального давления, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ – индекс массы тела, ИОТ ЛЖ – индекс относительной толщины стенок левого желудочка, МАУ – микроальбуминурия, САД ср. – средние значения систолического артериального давления, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТКИМ ОСА – толщина комплекса интим-медиа общей сонной артерии, ХС – холестерин, ХС ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ХС ЛПНП – липопротеины низкой плотности.



Таблица 2. Данные ХМ ЭКГ пациентов

Показатель	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=76)	Группа 3 (n=31)	Группа контроля (n=45)
SDNN все время, мс	170,33±55,24*	147,88±41,92	136,85±35,51 [#]	142,93±38,69
SDNN день, мс	136,33±42,34*	118,89±32,77	113,37±29,87 [#]	112,35±27,25
SDNN ночь, мс	130,81±32,08	112,56±37,98	100,85±23,70 [#]	111,02±36,85
SDANN все время, мс	145,61±54,22	127,86±38,58	118,48±32,23 [#]	124,93±37,24
SDANN день, мс	109,72±39,12*	96,91±28,79	93,63±26,29	89,42±22,47
SDANN ночь, мс	79,25±21,68	71,70±28,15	64,23±16,39 [#]	73,65±31,40
rMSSD все время, мс	45,67±19,08*	34,82±16,99**	30,56±12,55 [#]	35,14±15,76
rMSSD день, мс	38,72±16,74*	29,86±15,23**	26,85±11,74 [#]	29,51±12,63
rMSSD ночь, мс	60,50±28,65	45,06±23,24**	37,38±16,11 [#]	46,33±24,32
pNN50 все время, %	18,44±11,71*	11,35±10,70**	9,59±8,42 [#]	11,91±10,26
pNN50 день, %	13,83±10,51*	8,00±9,01**	7,04±7,35 [#]	8,35±8,14
pNN50 ночь, %	31,13±17,81	20,33±16,57**	15,77±12,93 [#]	21,49±17,77
LF все время, мс ²	2871,72±1650,03*	1783,00±1202,67**	1557,70±945,33 [#]	1930,12±1122,43
LF день, мс ²	2586,89±1701,00*	1512,74±1057,29**	1368,04±890,22 [#]	1730,21±1071,79
LF ночь, мс ²	3480,38±1947,13*	2360,18±1807,77**	1958,08±1213,00 [#]	2401,00±1618,00
HF все время, мс ²	805,00±687,60	437,43±369,07**	387,22±72,58 [#]	528,28±482,21
HF день, мс ²	618,28±597,57*	308,62±262,65**	304,00±317,34 [#]	370,93±354,56
HF ночь, мс ²	1224,63±986,36	715,16±649,64**	546,85±565,13 [#]	845,79±849,39
VLF все время, мс ²	4891,50±2307,54*	3735,79±2656,67	3151,82±1771,44 [#]	3293,72±1586,14
VLF день, мс ²	4024,56±2056,98*	3081,02±2610,16	2618,48±1671,03 [#]	2789,12±1373,15
VLF ночь, мс ²	6632,81±3391,16*	5151,97±3312,44	4282,96±2260,90 [#]	4308,37±2253,28
pHF все время, %	20,61±6,32	18,63±6,78	18,44±8,72	19,67±8,39
pHF день, %	17,61±4,80	16,12±6,33	16,70±8,56	16,44±5,79
pHF ночь, %	24,44±7,97	22,28±8,86	19,46±8,45	23,47±12,61
LF/HF все время	4,26±1,52	5,20±2,82	5,80±3,57	5,24±3,12
LF/HF день	5,05±1,68	6,20±3,15	6,65±4,31	6,07±3,02
LF/HF ночь	3,50±1,45	4,42±2,96	5,23±3,03 [#]	4,87±3,79

Примечание: * – достоверно значимые различия (p<0,05) между группой контроля и группами больных, [#] – достоверно значимые различия (p<0,05) между 1 и 3 группами, ** – достоверно значимые различия (p<0,05) между 1 и 2 группами пациентов, ^{##} – достоверно значимые различия (p<0,05) между 2 и 3 группами пациентов.

Сокращения: HF – мощность частотных составляющих в диапазоне высоких частот, LF – мощность частотных составляющих в диапазоне низких частот, LF/HF – отношение LF к HF, pHF – нормализованная мощность в диапазоне высоких частот, pNN50 – процент последовательных интервалов NN, различающихся на 50 мс и более, rMSSD – среднее квадратичное различие между продолжительностью смежных синусовых интервалов R-R, SDANN – стандартное отклонение от средних длительностей всех синусовых интервалов R-R, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ, SDNN – стандартное отклонение от средних длительностей всех синусовых интервалов R-R, VLF – мощность частотных составляющих в диапазоне очень низких частот.

и почечная недостаточность; сахарный диабет; нейроэндокринные опухоли; диффузно-токсический зоб; гиперпаратиреоз; артрит (системный ревматоидный, гигантоклеточный); синдром системно-воспалительного ответа; хронический атрофический гастрит;

панкреатит; воспалительные заболевания кишечника; синдром раздраженного кишечника; декомпенсированные заболевания печени и печеночная недостаточность; хронические заболевания легких и отказ от участия в исследовании.

Катестатин определяли методом ИФА с помощью наборов «RayBiotech» (США), концентрацию выражали в нг/мл.

В соответствии с Рекомендациями Американского эхокардиографического общества (ASE), в положении лежа, после 10-минутного

пребывания в покое проводили эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) [9].

ХМ ЭКГ выполнялось с использованием мониторной системы КР-01 «Кардиан» (Республика Беларусь). ВСП оценивалась с использованием методов анализа временной и частотной областей.

Анализ данных выполняли с помощью статистических пакетов Statistica 7,0 и SPSS 11.5. и применением методов параметрической и непараметрической статистики [10]. Оценивалась форма распределения изучаемых показателей в выборке и соответствие ее нормальному закону распределения. Большинство изучаемых показателей в выборке соответствовало нормальному закону распределения, при выявлении отклонений от которого применяли ранговые методы анализа данных.

Сравнения количественных показателей в исследуемых группах проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа и анализа Краскела-Уоллиса. U-критерий Манна-Уитни-Вилкоксона использовался для сравнения двух групп, исследование взаимосвязей выполняли с помощью корреляционного анализа Пирсона и Спирмена. Критическим значением уровня значимости принимали $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Выявлена закономерность снижения концентрации катестатина по мере возрастания риска ССО у больных ГБ, но достоверно значимых различий между исследуемыми группами не обнаружено ($p>0,05$).

Обсуждая результаты проведенного нами исследования, необходимо отметить, что известные научные публикации по изучению катестатина у больных ГБ противоречивы.

O'Connor D.T. et al. (2002) выявили снижение плазменных концентраций катестатина у па-

циентов с ГБ и у здоровых лиц с нормальным АД при наличии ГБ у их родителей ($p=0,024$). У здоровых лиц со сходными цифрами АД наблюдалась зависимость концентраций катестатина и семейного по ГБ анамнеза: у лиц с отягощенным анамнезом катестатин был ниже в сравнении с здоровыми лицами без его особенностей [11].

Meng L. et al. (2011) получили противоположный результат: у пациентов с ГБ в сравнении с группой контроля плазменные уровни катестатина были значимо выше ($p<0,01$). У пациентов с ГБ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) концентрация катестатина была ниже в сравнении с пациентами с ГБ и без ГЛЖ ($p<0,01$) [12].

Durakoğlugil M.E. et al. (2015) у не получавших ранее медикаментозную терапию пациентов с ГБ отметили статистически значимое повышение концентрации катестатина в сравнении с группой контроля ($p=0,004$). Но с учетом поправки на возраст, пол, вес и рост взаимосвязь потеряла значимость [13].

Очевидное несоответствие между исследованиями [11–13] можно объяснить изучением разных стадий ГБ (очень ранней и поздней). Низкие концентрации катестатина и потеря им физиологического действия на стадии пре-ГБ или очень ранней стадии ГБ могут способствовать повышению АД и развитию АГ в будущем. Концентрация катестатина на поздней стадии ГБ может повышаться компенсаторно за счет нейрогуморальной гиперактивации в ответ на избыточный выброс катехоламинов.

Несмотря на отсутствие достоверно значимых различий плазменного катестатина между исследуемыми группами, получена закономерность снижения концентрации катестатина по мере возрастания риска ССО у больных ГБ, подтверждающая гипотезу O'Connor D.T. et al. (2002)

о том, что снижение катестатина у пациентов с ГБ ассоциировано с прогрессированием ГБ и повышением сердечно-сосудистого риска [12].

Получены корреляции катестатина с показателями ЭхоКГ: толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) ($r=-0,523$; $p=0,045$), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ($r=-0,523$, $p=0,045$) в диастолу в группе 2; ТЗСЛЖ ($r=0,258$; $p=0,035$) и ТМЖП ($r=0,254$; $p=0,038$) в систолу в группе 3.

Данные ХМ ЭКГ во всех исследуемых группах представлены в таблице 2.

В течение всего времени наблюдения и днем пациенты 1 группы имели достоверно большие значения SDNN в сравнении с пациентами 3 группы и группой контроля, в ночное время – в сравнении с пациентами 3 группы ($p<0,05$). В течение всего времени наблюдения и ночью пациенты 1 группы имели достоверно большие значения SDANN в сравнении с пациентами 3 группы, днем – в сравнении с группой контроля ($p<0,05$).

Пациенты 1 группы имели достоверно большие значения rMSSD и pNN50 в течение всего времени наблюдения и днем в сравнении со всеми исследуемыми группами ($p<0,05$). В ночное время пациенты 1 группы имели достоверно большие значения rMSSD и pNN50 в сравнении с пациентами 2 и 3 групп. Таким образом, у пациентов исследуемых групп преобладание влияния симпатического отдела ВНС усиливалось по мере возрастания риска ССО.

Во всех исследуемых группах отмечалось отклонение данных спектрального анализа ВСП от нормальных значений: снижение параметров, характеризующих активность парасимпатического отдела (HF) и повышение значений параметров активности симпатического отдела ВНС (LF, LF/HF), что позволяет судить о



преобладании симпатического тонуса у пациентов всех исследуемых групп.

В течение всего времени наблюдения, включая отдельно взятые дневной и ночной периоды, пациенты 1 группы имели наибольшие значения LF в сравнении со всеми исследуемыми группами и группой контроля ($p < 0,05$). У пациентов 1 группы в течение всего времени наблюдения и ночью в сравнении с пациентами 2 и 3 групп, днем – в сравнении со всеми исследуемыми группами, показатели HF имели достоверно значимые большие значения ($p < 0,05$). Пациенты 1 группы имели наибольшие значения VLF ($p < 0,05$) в сравнении с пациентами 3 групп и группой контроля.

Достоверно значимых различий в исследуемых группах по показателям HF в течение всего времени наблюдения, включая отдельно взятый дневной и ночной периоды, и LF/HF в течение всего времени наблюдения и днем не выявлено ($p > 0,05$). Соотношение LF/HF в ночное время в группе пациентов 1 группы достоверно значимо меньше в сравнении с пациентами 3 групп ($p < 0,05$).

Таким образом, на основании полученных данных анализа ВСР можно сделать вывод о вкладе ВНС в патогенез ГБ, преобладании тонуса симпатического отдела ВНС во всех исследуемых группах и его увеличении по мере роста риска ССО.

Корреляционный анализ во всех исследуемых группах не обнаружил достоверно значимых взаимосвязей концентрации катестатина с параметрами ХМ ЭКГ ($p > 0,05$).

У пациентов 2 группы катестатин взаимосвязан с показателем симпатикотонии LF/HF в течение всего времени наблюдения ($r = 0,301$; $p = 0,019$) и во время бодрствования ($r = 0,308$; $p = 0,019$); и обратно взаимо-

связан с показателями парасимпатического тонуса: nHF в течение всего времени наблюдения ($r = -0,318$; $p = 0,013$) и во время бодрствования ($r = -0,342$; $p = 0,007$), $pNN50$ днем ($r = -0,270$; $p = 0,037$).

Полученные результаты объясняются физиологическими эффектами: в ответ на нарушение баланса между отделами ВНС катестатин компенсаторно выделяется избыточно, поэтому в группе 1 наблюдаются наименьшие значения отношения LF/HF, характеризующего вагосимпатический баланс ($p > 0,05$), и наибольшие значения $pNN50$ ($p < 0,05$). По мере прогрессирования ГБ происходит срыв компенсаторных механизмов: катестатин не оказывает буферного действия на ингибирование избыточного выброса катехоламинов в полной мере, поэтому у пациентов 2 и 3 групп ВСР снижена и преобладает симпатикотония, что доказывает участие катестатина в формировании ВСР у больных ГБ.

Заключение

1. Снижение концентраций катестатина у пациентов с ГБ ассоциировано с ее прогрессированием и повышением риска ССО: выявлена закономерность снижения концентрации катестатина по мере возрастания риска ССО у больных ГБ ($p > 0,05$). Получены корреляции катестатина с показателями ЭхоКГ: ТЗСЛЖ ($r = -0,523$; $p = 0,045$) и ТМЖП ($r = -0,523$, $p = 0,045$) в диастолу в группе 2; ТЗСЛЖ ($r = 0,258$; $p = 0,035$) и ТМЖП ($r = 0,254$; $p = 0,038$) в систолу в группе 3.
2. В ответ на нарушение баланса между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС катестатин компенсаторно выделяется избыточно, поэтому в группе пациентов с ГБ и средним риском ССО (группа 1) на-

блюдаются наименьшие значения отношения LF/HF, характеризующего вагосимпатический баланс ($p > 0,05$), и наибольшие значения $pNN50$ ($p < 0,05$). При прогрессировании ГБ происходит срыв компенсаторных механизмов: катестатин не оказывает буферного действия на ингибирование избыточного выброса катехоламинов в полной мере, что объясняет симпатикотонию и снижение ВСР у пациентов 2 и 3 групп и доказывает участие катестатина в формировании ВСР у больных ГБ.

3. У пациентов с ГБ высокого риска ССО (группа 2) выявлены прямые взаимосвязи концентраций катестатина с показателем симпатикотонии LF/HF в течение всего времени наблюдения ($r = 0,301$; $p = 0,019$) и во время бодрствования ($r = 0,308$; $p = 0,019$) и обратные – с показателями парасимпатического тонуса: nHF в течение всего времени наблюдения ($r = -0,318$; $p = 0,013$) и во время бодрствования ($r = -0,342$; $p = 0,007$), $pNN50$ днем ($r = -0,270$; $p = 0,037$).
4. Требуется проведение более крупных спланированных исследований с жесткими критериями включения/невключения в исследование и универсальным дизайном для подтверждения полученных нами результатов.

Финансирование. Подготовка статьи осуществлялась при поддержке Грантов Губернатора Самарской области в области науки и техники в I полугодии 2017 и 2018 гг., Самарского областного конкурса «Молодой Ученый» 2018 года.

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

Список литературы

1. Turna E.Yu., Kryuchkova O.N. Analysis of indicators of daily dynamics of blood pressure, heart rate variability and glomerular filtration rate in patients with hypertension who have had an ischemic stroke. *Young scientist*. – 2012; 562–6. (In Russ.) Турна Э.Ю., Крючкова О.Н. Анализ показателей суточной динамики артериального давления, вариабельности сердечного ритма и скорости клубочковой фильтрации пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт. *Молодой ученый*. – 2012; 12: 562–6.
2. Polupanov A.G., Cheskidova N.B., Romanova T.A. et al. The relationship of heart rate variability with the daily blood pressure profile in patients with essential hypertension. *Arterial hypertension*. – 2014; 20 (2): 113–9. (In Russ.) Полупанов А.Г., Ческидова Н.Б., Романова Т.А. и др. Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. – 2014; 20 (2): 113–9. doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-2-113-119.
3. Aleynikova T.V. Heart rate variability (literature review). *Health and environmental problems*. – 2012; 1 (31): 17–23. (In Russ.) Алейникова Т.В. Вариабельность сердечного ритма (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. – 2012; 1 (31): 17–23.
4. Shaffer F., Ginsberg J.P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. – 2017; 5: 258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
5. Zhao Y., Zhu D. Potential applications of catestatin in cardiovascular diseases. *Biomark Med*. – 2016 Aug; 10 (8): 877–88. doi: 10.2217/bmm-2016-0086.
6. Troger J., Theurl M., Kirchmair R. et al. Granin-derived peptides. *Prog Neurobiol*. – 2017 Jul; 154: 37–61. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.04.003.
7. Helle K.B., Metz-Boutigue M.H., Cerra M.C. et al. Chromogranins: from discovery to current times. *Pflugers Arch*. – 2018 Jan; 470 (1): 143–54. doi: 10.1007/s00424-017-2027-6.
8. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. – 2018; 39: 3021–104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
9. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am Soc Echocardiogr*. – 2015 Jan; 28 (1): 1–39. e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
10. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data using the software package «Statistics». – М.: Media Sphere, 2003. – P. 312 (In Russ.) Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2003. – С. 380. ISBN 5-89084-013-4.
11. O'Connor D.T., Kailasam M.T., Kennedy B.P. et al. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. *J. Hypertens*. – 2002 Jul; 20 (7): 1335–45.
12. Meng L., Ye X.J., Ding W.H. et al. Plasma catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in patients with essential hypertension. *J. Cardiovasc Med (Hagerstown)*. – 2011 Sep; 12 (9): 643–7. doi: 10.2459/JCM.0b013e328346c142.
13. Durakoğlu M.E., Ayaz T., Kocaman S.A. et al. The relationship of plasma catestatin concentrations with metabolic and vascular parameters in untreated hypertensive patients: Influence on high-density lipoprotein cholesterol. *Anatol. J. Cardiol*. – 2015; 15 (7): 577–85. doi: 10.5152/akd.2014.5536.

Впервые опубликовано в журнале «Российский кардиологический журнал», №24 (1), 2019 г., стр. 12–17.

Как увеличить эффективность антигипертензивной терапии в реальной клинической практике: результаты российской наблюдательной программы ФОРСАЖ



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

М.Г. Глезер¹ – д.м.н., профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ИПО, А.Д. Деев² – к.физ.-мат.н., руков. лаборатории биостатистики от имени участников программы ФОРСАЖ

¹ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, г. Москва

² ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, г. Москва

Цель – оценить возможность повышения эффективности антигипертензивной терапии за счет упрощения режима терапии, повышения уровня знаний и практических навыков у врачей по использованию современных тактических подходов к лечению, а также обучения пациентов методам измерения артериального давления (АД), принципам здорового образа жизни и объяснения необходимости следования назначениям врачей. **Результаты.** Постмаркетинговая наблюдательная открытая программа ФОРСАЖ проведена в 29 городах Российской Федерации. Участие в программе приняли 442 врача (терапевты и врачи общей практики), которые включили 1969 пациентов с предшествующей неэффективной комбинированной антигипертензивной терапией. Пациенты в 86% случаев принимали свободные комбинации, в 14% – фиксированные комбинации препаратов. Замена у части пациентов обычной терапии на прием препарата, содержащего фиксированную комбинацию периндоприла А/индапамида (10 мг/2,5 мг), через 3 мес. привела к снижению систолического АД в среднем на 39,5 мм рт.ст., диастолического – на 18,7 мм рт.ст. Частота достижения целевого АД <140 и 90 мм рт.ст. составила 76%. Выраженность снижения АД и частота достижения целевого АД не зависели от дополнительного обучения врачей и пациентов, от использования в предшествующей терапии свободных или фиксированных комбинаций, но зависели от исходной степени повышения АД и длительности терапии. Предикторами отсутствия достижения целевого АД явились возраст, мужской пол, исходная низкая приверженность лечению, хорошее самочувствие, исходно более высокий уровень АД, повышенные уровень холестерина, масса тела, частота пульса и сниженная скорость клубочковой фильтрации. Приверженность больных терапии (по шкале Мориски–Грина) и оценка самочувствия по визуальной аналоговой шкале статистически значительно увеличились. такая тактика изменения терапии была не только эффективной, но и безопасной. Нежелательные явления зарегистрированы у 28 пациентов (1,4% из общего числа наблюдаемых больных) и лишь в 1 случае потребовалось снижение дозы препарата из-за развития клинически проявляющейся гипотонии. **Заключение.** В повышении эффективности лечения больных АГ определяющим явилось упрощение режима лекарственной терапии за счет использования полнодозовой фиксированной комбинации периндоприла А/индапамида.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, периндоприла аргинин, индапамид, целевое артериальное давление, приверженность, самочувствие, обучение врачей, обучение пациентов.

M.G. Glezer¹ – M.D., Professor, A.D. Deev² – Ph.D. on behalf of the participants of the program FORSAZH

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

² National Research Center for Preventive Medicine, Moscow

How to Increase the Effectiveness of Antihypertensive Therapy in Clinical Practice: Results of the Russian Observational Program FORSAZH

Aim of the study – to evaluate the possibility of increasing the effectiveness of antihypertensive therapy by simplifying regimens, improving knowledge and practical skills of the doctors on the use of modern tactical approaches to treatment as well as patients education methods of measuring blood pressure (BP), the principles of a healthy lifestyle and explain the need to follow the pre-

scribing physician. **Results.** Post-marketing observational discovery program FORSAZH held in 29 cities of the Russian Federation. Participation in the program received 442 physician (internists and general practitioners), which included 1969 patients with prior failure of combination antihypertensive therapy. Patients in 86% of cases took the free combination, 14% – fixed combinations of drugs. The change of the treatment on reception of a preparation containing a fixed combination of perindopril A/indapamide (10 mg/2,5 mg) after 3 months led to decrease in systolic blood pressure by an average of 39,5 mm Hg, diastolic – 18,7 mm Hg. The frequency of achieving the target BP <140 mm Hg and 90 it was 76%. Marked reduction in BP and frequency to achieve the target BP is not dependent on additional training of physicians and patients, the use of prior therapy in free or fixed combination, but depended on the initial degree of increase in BP and duration of therapy. Predictors of failure to achieve target BP were age, male gender, low initial adherence, good health, a higher baseline BP, elevated cholesterol levels, body weight, heart rate and decreased glomerular filtration rate. Adherence to therapy patients (on a scale of Morisky-Green) and health assessment on a visual analog scale significantly increased. This tactic has been a change of therapy is not only effective but also safe. Adverse events were reported in 28 patients (1,4% of the total number of observed cases) and only 1 case required dose reduction due to development of clinically manifested hypotension. **Conclusion.** In enhancing the effectiveness of the treatment of patients with hypertension was decisive simplification of drug therapy through the use of a fixed combination of perindopril A/indapamide.

Keywords: hypertension, combination therapy, perindopril arginine, indapamide, target blood pressure, adherency, commitment, well-being, training of doctors, patient education.

Роль достижения целевых уровней артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) в снижении заболеваемости и смертности доказана в большом числе клинических исследований. Однако частота контроля АД, которая достигается в клинических исследованиях, не воспроизводится в реальной амбулаторной практике [1]. Причин неэффективного лечения больных АГ достаточно много. Среди них отсутствие приверженности больных здоровому образу жизни, лечению, наличие у больного поражения органов-мишеней, сопутствующих заболеваний, использование врачами несоответствующих дозировок лекарственных препаратов, несвоевременное назначение комбинированной антигипертензивной терапии, относительно редкое использование готовых комбинированных лекарственных форм препаратов.

Целью данного наблюдения была оценка возможности повышения эффективности антигипертензивной терапии за счет упрощения режима терапии, повышения уровня знаний и практических навыков у врачей по использованию современных тактических подходов к лечению, а также обучения пациентов методам измерения АД, принципам здорового образа жизни и объяснения необходимости следования назначениям врачей.

Материал и методы

Постмаркетинговая наблюдательная открытая программа ФОРСАЖ (Наблюдательная программа по изучению эффективности Обучения Врачей-терапевтов и пациентов С

артериальной гипертензией, получающих терапию Нолипрелом А Би-форте, в достижении целевого уровня артериального давления и повышении приверженности лечению) была проведена в 29 городах Российской Федерации. Участие в программе приняли 442 терапевта и врача общей практики, которые включили 1969 пациентов.

В Программу включали мужчин и женщин старше 18 лет с установленным диагнозом гипертонической болезни при неэффективной предшествующей комбинированной антигипертензивной терапии (АД >150/90 мм рт.ст.). При этом в связи с неэффективностью предшествующей комбинированной антигипертензивной терапии пациенту назначали фиксированную комбинацию периндоприл А+индапамид в дозе (10 и 2,5 мг).

В исследование не включали пациентов с симптоматической артериальной гипертонией (АГ), перенесших в последние 6 мес. тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения), беременных и кормящих женщин, пациентов, перенесших трансплантацию почек или нефрэктомии, имеющих на момент включения сахарный диабет в стадии декомпенсации, тяжелые нарушения функции печени, единственную почку, гипо- или гиперкалиемию, системные заболевания соединительной ткани, хронический алкоголизм, злоупотребление лекарственными препаратами, гемодинамически значимый стеноз аорты, злокачественные новообра-

зования. Не включали в наблюдение также пациентов, имеющих противопоказания к применению Нолипрела А Би-Форте, непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), индапамида, сульфонамидов и реакции гиперчувствительности любой этиологии в анамнезе.

Для оценки влияния различных факторов на эффективность лечения (упрощение режима лечения, увеличение информированности врачей и пациентов) все принявшие участие в программе врачи были до начала Программы разделены на 3 группы.

В 1-й группе врачи наблюдали пациентов, получавших Нолипрел А Би-форте в соответствии с устоявшейся клинической практикой.

Во 2-й группе врачи до начала Программы были обучены национальным координатором программы современным принципам ведения пациентов с АГ, эффективному взаимодействию с пациентом для лучшей приверженности терапии. Врачи заполняли листок контроля по достижению целевых показателей лечения.

В 3-й группе помимо обучения врачей до начала Программы предусматривалось обучение врачами пациентов правилам измерения АД в домашних условиях, заполнения дневников контроля АД. Кроме того, больным раздавали специально разработанные материалы по здоровому образу жизни, питанию, двигательной активности, правилам измерения АД в домашних условиях.

С целью упрощения режима терапии у всех пациентов использовали полнodosовую комбинацию,



содержащую соответственно 10 мг периндоприла А и 2,5 мг индапамида (Нолипрел А Би-форте). Во всех наблюдаемых группах оценивали демографические показатели, антропометрические данные, наследственные факторы, анамнез заболевания, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний. Оценку эффективности терапии во всех группах проводили по динамике и выраженности снижения АД, частоте достижения целевых уровней АД (для пациентов, закончивших программу в соответствии с протоколом).

Изменение приверженности пациентов лечению оценивали по шкале Мориски-Грина, а изменение самочувствия – по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 100 баллов.

Нежелательные явления оценивали на протяжении всего наблюдения, в случае возникновения выраженных нежелательных явлений было предусмотрено заполнение специальной формы по фармакологическому надзору.

Статистический анализ проводили с помощью программ описательной статистики. Для количественных показателей представлены среднее значение, стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего, минимальное и максимальное значение, медиана, квартили и квинтили; для качественных показателей или категоризованных переменных, принимающих небольшое число возможных значений, представлена абсолютная и относительная частота каждого из возможных значений. Для сравнения параметров до начала и после терапии в обследованной когорте или подгруппе пациентов использовали критерий Стьюдента (критерий Фишера) для парных наблюдений, а также непараметрические критерии Вилкоксона, Манна-Уитни и χ^2 . Использовали дисперсионный анализ для сравнения подгрупп лечения. В задаче определения признаков, влияющих на достижение целевых уровней АД, использована модель логистической регрессии.

В соответствии с Программой были предусмотрены 4 визита: при включении, через 2 нед., 1 и 3 мес. после изменения терапии.

Результаты

Всего в исследование были включены 1969 пациентов: соответственно в 1-ю группу – 1080 пациентов, во 2-ю группу – 473 и в 3-ю – 416.

По исходным характеристикам пациенты в группах статистически значимо не различались (табл. 1). Среди наблюдавшихся больных женщины составляли более 2/3. Каждый 4–5-й больной курил, каждый 7-й имел сахарный диабет, каждый 4-й – стенокардию напряжения. Около 7% больных ранее перенесли инфаркт миокарда и около 7% – мозговой инсульт. У 2/3 пациентов имелись признаки сердечной недостаточности, хотя степень ее не была выраженной, и средний класс по NYHA составил 1,6. Больные в среднем по группе имели повышенный индекс массы тела, более высокий уровень холестерина и незначительно сниженную скорость клубочковой фильтрации.

Многие пациенты имели неблагоприятный семейный анамнез по АГ: повышенное АД у одного из родителей имелось у 50% наблюдавшихся, еще у 1/4 пациентов оба родителя страдали повышенным АД. Продолжительность АГ составила в среднем $10,3 \pm 0,9$ года. Гипертрофия миокарда левого желудочка зарегистрирована более чем у 2/3 пациентов, по данным ЭКГ или Эхо-КГ. Каждый третий больной имел в анамнезе гипертонические кризы и 15% больных госпитализировались в связи с гипертоническими кризами.

В соответствии с условиями включения все пациенты получали моно- или комбинированную терапию. Терапию с применением свободных комбинаций различных антигипертензивных препаратов получали 82% пациентов, 5% получали фиксированные комбинации или фиксированные комбинации с дополнительными другими антигипертензивными препаратами (9%). Частота использования различных классов препаратов в предшествующей антигипертензивной терапии представлена на рис. 1.

Наиболее часто используемой комбинацией являлась комбинация ингибитора АПФ с диуретиками (61,5%), второй по частоте назначений была комбинация сартанов с

диуретиками (19,6%) и далее – комбинация ингибиторов АПФ с антагонистами кальция (14,3%) и сартанов с антагонистами кальция (4,5%).

Оценка эффективности и безопасности лечения. Как видно из данных, представленных на рис. 2, замена терапии ингибиторами АПФ/сартанами и диуретиками на использование фиксированной комбинации периндоприла А/индапамида (10 мг/2,5 мг) привела к существенному снижению систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД. Выраженность снижения АД статистически значимо не различалась в группах наблюдения и увеличивалась по мере продолжения лечения.

Важно, что уже через 1 мес. лечения почти 50% пациентов достигли целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.), а к 3-му месяцу терапии более 3/4 пациентов достигли целевого АД (рис. 3). Не выявлено существенных различий по частоте достижения целевых уровней АД между группами с различной тактикой ведения пациентов. Не было также статистически значимых различий по частоте достижения целевого уровня АД в зависимости от исходного типа комбинированной терапии.

Число больных, у которых АД снизилось ниже 130 и 80 мм рт.ст., составило около 16%. Однако это снижение не приводило к клинически значимому изменению самочувствия и лишь в одном случае потребовало отмены терапии.

Следует отметить, что выраженность снижения АД статистически значимо была связана с исходным уровнем АД и чем выше был тот уровень, тем больше снижалось АД при переходе на терапию с применением фиксированной комбинации периндоприл А/индапамид (рис. 4). Целевое АД в группе с 1-й степенью повышения АД было достигнуто у 89% пациентов, со 2-й степенью – 79% и с 3-й степенью – 59%.

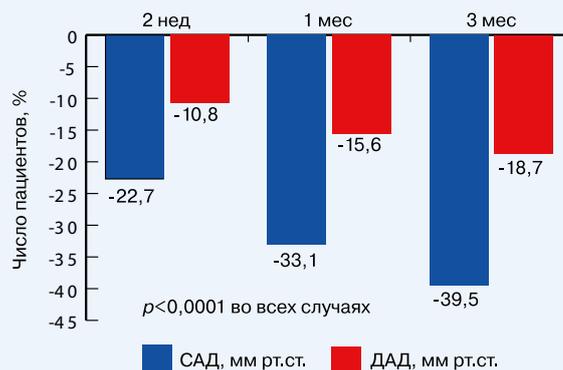
Изменение терапии привело к улучшению самочувствия оценки по ВАШ практически в 2 раза.

Используя логистический линейный регрессионный анализ, удалось выявить основные факторы, обуславливающие отсутствие достижения целевых уровней АД, построить



АК – антагонисты кальция; БАБ – блокаторы β-адренорецепторов; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Рисунок 1. Частота использования антигипертензивных препаратов различных классов на момент включения в Программу ФОРСАЖ



Здесь и на рис. 4: АД – артериальное давление; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.

Рисунок 2. Динамика и выраженность снижения АД при применении фиксированной комбинации периндоприла/амлодипида (10/2,5 мг) в общей группе больных

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных пациентов

Показатель	Общая группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
Число пациентов	1969	1080	473	416	
Возраст (в среднем по группе), годы	60,1±0,3	60,1±0,3	59,9±0,5	60,7±0,5	нз
Мужчины	703 (35,7)	367 (33,9)	159 (33,6)	177 (40,8)	
Женщины	1266 (64,3)	713 (66,1)	314 (66,4)	239 (59,2)	0,005
Курение	434 (22)	227 (21)	113 (23,9)	94 (22,6)	нз
Наличие АГ у одного из родителей	1064 (54,0)	588 (54,4)	246 (52)	228 (54,8)	нз
Наличие АГ у обоих родителей	497 (25,2)	254 (23,5)	130 (27,5)	95 (22,8)	нз
Длительность АГ, годы	10,3±0,9	10,6±0,7	11,9±0,5	9,4±0,5	нз
Наличие в анамнезе заболеваний:					
стенокардия напряжения	514 (26,1)	275 (25,5)	112 (23,7)	127 (30,5)	0,07
инфаркт миокарда	129 (6,6)	80 (7,4)	28 (5,9)	31 (7,5)	нз
мозговой инсульт	129 (6,6)	78 (7,2)	30 (6,3)	21 (5,0)	нз
сахарный диабет	276 (14,0)	156 (14,4)	67 (14,1)	53 (12,7)	нз
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4±0,2	28,4±0,3	28,1±0,6	28,2±0,3	нз
САД, мм рт.ст.	169,1±1,8	167,8±0,9	172,3±1,0	167,1±0,7	нз
ДАД, мм рт.ст.	98,5±1,3	97,3±0,6	100,5±0,4	97,8±0,6	нз
ЧСС, уд./мин.	78,7±0,6	78,3±0,6	80,3±1,0	77,3±0,7	нз
Креатинин, мкмоль/л	87,9±0,7	86,5±0,8	84,9±2,4	91,4±1,7	0,05
Скорость клубочковой фильтрации СКД-ЕПІ, мл/мин./1,73 м ²	73,7±0,9	71,7±1,2	73,1±1,7	71,2±2,0	нз
Общий холестерин, ммоль/л	5,7±0,1	5,7±0,1	5,6±0,1	5,8±0,1	нз
ГЛЖ по ЭКГ	1550 (78,7)	883 (81,8)	328 (69,3)	335 (80,5)	нз
ГЛЖ по Эхо-КГ	1328 (67,4)	785 (72,7)	290 (61,3)	280 (67,3)	0,001
ГЛЖ по ЭКГ и Эхо-КГ	1210 (61,5)	657 (60,8)	278 (58,8)	275 (66,1)	0,09
Гипертонические кризы	625 (31,7)	354 (32,8)	156 (32,9)	126 (30,3)	нз
Госпитализация в связи с гипертоническим кризом	305 (15,5)	153 (14,2)	82 (17,3)	70 (16,8)	нз
Приверженность по шкале Мориски-Грина	2,2±0,1	2,2±0,11	2,3±0,1	2,4±0,1	0,001
Число баллов по ВАШ	46,2±2,0	46,5±1,3	42,2±3,2	52,3±1,2	0,001

Примечание. Данные представлены в виде средние±стандартная ошибка, либо абсолютных чисел и процента от числа людей в группе (указаны в скобках). СН – сердечная недостаточность; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ЭКГ – электрокардиограмма; ЭхоКГ – эхокардиография; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.



балльную шкалу и рассчитать отношение шансов не достичь целевых значений АД (табл. 2). Так, риск у мужчин на 29,5% выше, чем у женщин; на каждые 10 лет увеличения возраста риск отсутствия достижения целевого АД увеличивается на 23,2%; пациенты, не приверженные лечению, достигают целевого АД на 31,2% реже, чем пациенты, приверженные лечению. При АД более 160/100 мм рт.ст. риск не достигнуть целевого АД увеличивается в 2,1 раза, при АД больше 180/110 мм рт.ст. – в 5 раз. Риск не достигнуть целевого АД увеличивается при уровне холестерина >5,4 ммоль/л в 1,81 раза, при тахикардии – в 1,52 раза, при индексе массы тела >29,3 кг/м² – в 1,59 раза.

Из исследования досрочно выбыли 32 (1,6%) человека, из них с 9 (0,5%) был потерян контакт, 11 (0,6%) пациентов сами отказались от наблюдения, в 4 случаях наблюдение прекращено по решению врача, 2 (0,2%) человека выбыли из-за неэффективного лечения и у 4 пациентов зарегистрированы нежелательные явления.

Обсуждение

В результате проведенной Программы продемонстрирована возможность существенного улучшения результатов лечения пациентов с АГ с помощью замены предшествующей неэффективной терапии на прием фиксированной полнодозовой комбинации периндоприла А/индапамида. Показано, что более 75% пациентов при этом достигли целевых уровней АД менее 140 и 90 мм рт.ст. В принципе эти данные соответствуют проведенным ранее исследованиям с использованием комбинированной полнодозовой формы периндоприла А/индапамида [2, 3].

Улучшалась и оценка самочувствия больных по ВАШ. Ранее в исследовании ФОРТИССИМО при использовании шкалы SF-36 показано улучшение качества жизни при лечении комбинацией периндоприла А/индапамида [4]. Это один из важных показателей успешности лечения, так как низкое качество жизни является предиктором неблагоприятных исходов в ближайший год у больных АГ [5–7].

Таблица 2. Шкала оценки вероятности отсутствия достижения целевого АД

Параметр	Баллы
Пол мужской	1
Возраст старше 60 лет	1
Низкая приверженность лечению (менее 3 баллов)	1
Исходное АД больше 160/100 мм рт.ст.	2
Исходное АД больше 180/110 мм рт.ст.	4
Уровень общего холестерина более 5,4 ммоль/л	1
ЧСС >80 уд./мин.	1
Высокий уровень относительной массы тела >29,3 кг/м ²	1
Низкий уровень скорости клубочковой фильтрации <54 мл/мин	1
Высокий исходный уровень самооценки здоровья (более 40% по ВАШ)	1

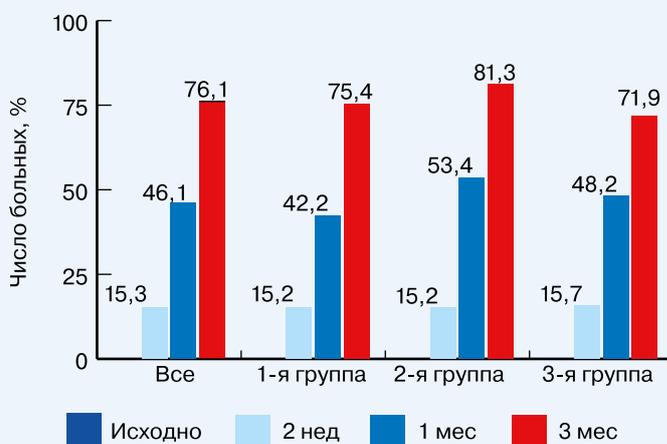


Рисунок 3. Частота достижения целевых уровней АД (<140 и 90 мм рт.ст.)

Одна из задач этой Программы – установить, насколько факторы, связанные с обучением врачей и пациентов, могут изменить результаты лечения. С этой целью проведено дистанционное обучение врачей 2-й и 3-й групп. В ходе этого обучения были разобраны подходы к обследованию больных, правила формулирования диагноза. Особое внимание было уделено правильной тактике лечения, соответствующей современным рекомендациям, роли комбинированной антигипертензивной терапии и применению фиксированных комбинаций. Помимо этого, врачи 3-й группы должны были обучить своих пациентов правильному измерению АД, правилам питания и необходимости постоянного приема препаратов.

Однако, как видно из представленных данных, выраженность снижения АД и частота достижения

целевых уровней АД не различались в группах, в которых только применяли фиксированную комбинацию периндоприла А/индапамида, прошедших дополнительное обучение и обученных дополнительно больных. Эти данные свидетельствуют о том, что определяющим в получении результата является эффективное лечение.

Обычно неэффективное лечение связывают с низкой приверженностью пациентов. Приверженность больного лечению, несомненно, играет очень важную роль в достижении целевых уровней АД. При проведении мета-анализа 24 исследований показано, что более высокий социально-экономический статус уменьшает риск отсутствия приверженности лечению (относительный риск 0,89 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,87 до 0,92; p<0,001) [6, 7]. Существенное влияние могут

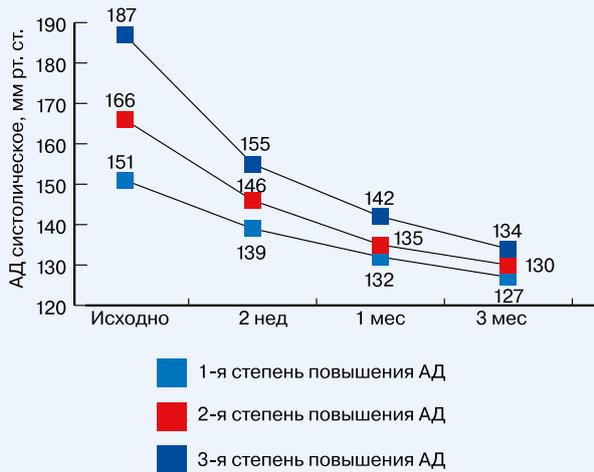


Рисунок 4. Частота достижения целевых уровней АД (<140 и 90 мм рт.ст.)

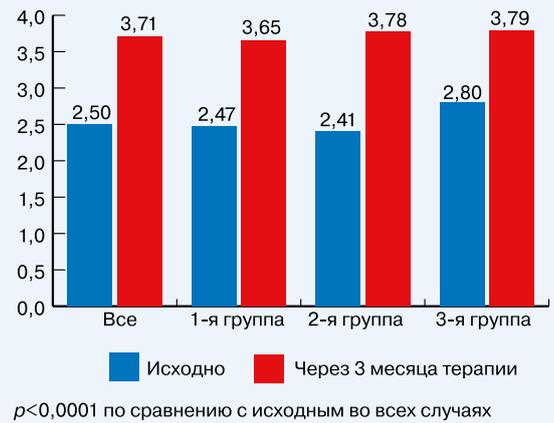


Рисунок 5. Динамика приверженности терапии по шкале Мориски-Грина при терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла А/индапамида

оказывать сопутствующие заболевания. Например, наличие сахарного диабета увеличивает приверженность лечению [7, 8], а депрессия снижает [7].

Имеется большое число доказательств необходимости высокой приверженности лечению у больных АГ. Так, у пациентов, следующих назначенному режиму лечения, меньше частота возникновения осложнений и госпитализаций [8].

Следует отметить, что в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, (МКБ) 9-го пересмотра отсутствие приверженности лечению было внесено отдельным кодом – V15.81, в МКБ-10 – код Z91.19. Было показано (анализ данных 18 822 пациентов с АГ, наблюдение 3,8 года), что наличие в диагнозе кода V15.81 ассоциировалось с более высокой степенью смертности по всем причинам по сравнению с таковой у больных без такого кода (относительный риск 1,38 при 95% ДИ от 1,26 до 1,52; $p < 0,001$) [9]. По-видимому, приверженность следует рассматривать как суммарное выражение очень многих параметров. К ним, с нашей точки зрения, следует отнести такие, как осознание пациентом своего заболевания и риска, которое несет это заболевание (идентификация), понимание необходимости лечения, сложившиеся взаимоотношения с лечащим врачом, степень доверия к нему. Это, несомненно, умение врача вовлечь

пациента и его родственников в процесс принятия решения о лечении (вовлеченность) и достижение согласия пациента с тем типом и режимом лечения, который ему предложен, а также семейная либо рабочая обстановка, стимулирующая человека к поддержанию своего здоровья. Можно полагать, что пациенты, давшие согласие на наблюдение в Программе ФОРСАЖ, изначально в большей степени отвечали приведенным выше критериям, чем общая популяция больных АГ, хотя исходная их приверженность лечению была средней. Однако даже высокая приверженность не обеспечит успеха, если лечение не будет адекватным. По данным регистра Cardiovascular Research Network Hypertension [10], который включил 162 879 пациентов в 89 клиниках, показано, что не приверженность, а интенсификация лечения существенно в большей степени способствует достижению целевых уровней АД. На каждые 0,04 единицы увеличения интенсивности лечения вероятность достижения целевого уровня АД увеличивается на 24% (отношение шансов 1,24 при 95% ДИ от 1,21 до 1,27). Известно, что ряд лекарственных препаратов обеспечивает большую приверженность лечению, например, терапия ингибиторами АПФ/сартанами по сравнению с диуретиками и β -адреноблокаторами [7, 8, 11]. Число принимаемых таблеток значительно влияет на приверженность лечению, и чем оно будет меньше,

тем меньше вероятность нарушения режима лечения.

Многочисленные работы свидетельствуют о том, что использование готовых фиксированных комбинированных лекарственных форм обеспечивает более высокую приверженность лечению, укорачивает время до достижения целевых уровней АД и снижает риск неблагоприятных исходов АГ [12–15]. Важно также, что использование фиксированных комбинаций не увеличивает частоту нежелательных явлений по сравнению со свободными комбинациями [13].

Однако в России частота использования фиксированных комбинаций остается низкой, по нашим данным – 14% в структуре комбинированной терапии [16], хотя, согласно исследованию Пифагор IV, частота использования фиксированных комбинаций в общей практике по ответам врачей достигает 52% [17]. К концу наблюдения в Программе ФОРСАЖ приверженность больных увеличилась в 2 раза, что, несомненно, повлияло и на полученный результат лечения.

Заключение

Таким образом, упрощение режима лекарственной терапии за счет использования фиксированной комбинации периндоприла А/индапамида явилось определяющим в повышении эффективности лечения больных артериальной гипертонией. ■



Список литературы

1. Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E., Konstantinov V.V., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Lelchuk I.N., Shalnova S.A., Deev A.D. Arterial hypertension epidemiology in Russia; the results of 2003–2010 federal monitoring. Cardiovascular therapy and prevention. – 2011; 1: 9–13. Russian (Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Лельчук И.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная профилактика и терапия. – 2011; 1: 9–13).
2. Farsang C. Efficacy and tolerability of fixed-dose combination of perindopril/indapamide in type 2 diabetes mellitus: PICASSO trial. Adv Ther. – 2014; 31 (3): 333–344.
3. Karpov Yu.A. The FORTISSIMO program: advantages of fixed full dose combination of perindopril arginine and indapamide in the treatment of poorly controlled arterial hypertension. Kardiologiya. – 2013; 53 (3): 37–43. Russian. (Карпов Ю.А. от имени участников программы ФОРТИССИМО. Программа ФОРТИССИМО: преимущества фиксированной полнодозовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида в лечении плохо контролируемой артериальной гипертонии. Кардиология. – 2013; 53 (3): 37–43).
4. Karpov Yu.A., Glezer M.G. on behalf of participants in the program Program FORTIISSIMO: Evaluation the safety and efficacy of NOLIPREL A BI-FORTE in treatment arterial hypertension in men and women. Problem of Women Health. – 2013; 8 (3): 5–15. Russian. Карпов Ю.А., Глезер М.Г. Программа ФОРТИССИМО: оценка эффективности и безопасности НОЛИПРЕЛА А БИ-ФОРТЕ в лечении артериальной гипертонии у мужчин и женщин. Проблемы женского здоровья. – 2013; 8 (3): 5–15).
5. Prourzina N.V., Saygitov R.T., Glezer M.G., Avakyan A.A. Predictive value of an assessment of quality of life women with arterial hypertension: results of the research AFINA. Problems of Women Health. – 2011; 6 (4): 76. Russian. (Проурзина Н.В., Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Авакян А.А. Прогностическое значение оценки качества жизни женщинами с артериальной гипертонией: результаты исследования АФИНА. Проблемы женского здоровья. – 2011; 6 (4): 76).
6. Alsabbagh M.H., Lemstra M., Eurich D., Lix L.M., Wilson T.W., Watson E., Blackburn D.F. Socioeconomic status and nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. Value Health. – 2014; 17 (2): 288–296.
7. Lemstra M., Alsabbagh M.W. Proportion and risk indicators of nonadherence to antihypertensive therapy: a meta-analysis. Patient Prefer Adherence. – 2014; 13 (8): 211–218.
8. Mazzaglia G., Ambrosioni E., Alacqua M., Filippi A., Sessa E., Immordino V., Borghi C., Brignoli O., Caputi A.P., Cricelli C., Mantovani L.G. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. Circulation. – 2009; 120 (16): 1598–1605.
9. Gosmanova E.O., Lu J.L., Streja E., Cushman W.C., Kalantar-Zadeh K., Kovesdy C.P. Association of medical treatment nonadherence with all-cause mortality in newly treated hypertensive US veterans. Hypertension. – 2014; 64 (5): 951–957.
10. Vigen R., Shetterly S., Magid D.J., O'Connor P.J., Margolis K.L., Schmittiel J., Ho P.M.A comparison between antihypertensive medication adherence and treatment intensification as potential clinical performance measures. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2012; 5 (3): 276–282.
11. Girerd X. Discontinuation and persistence of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in French General Practice. Thales-Cegedim database. J. Hypertension. – 2009; 27 (Supp. 4): S312-7-A-7.
12. Egan B.M., Bandyopadhyay D., Shaftman S.R., Wagner C.S., Zhao Y., Yu-Isenberg K.S. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. Hypertension. – 2012; 59 (6): 1124–1131.
13. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension. – 2010; 55 (2): 399–407.
14. Sherrill B., Halpern M., Khan S., Zhang J., Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. J. Clin Hypertens (Greenwich). – 2011; 13 (12): 898–909.
15. Kaiser E., Klebs S., Lied T., Sieder C., Kostev K., Mathes J., Fuchs S. Database analysis to evaluate the risk of cardiovascular events in hypertensive patients being treated with either the single pill combination of valsartan and amlodipine or the respective free combination Journal of Hypertension. – 2011; 29: e-Supplement A-e282:15.434.
16. Glezer M.G., Saygitov R.T. Arterial hypertension in women in outpatient practice. Results of an epidemiological study of AFINA. Problems 58 of Women's Health. – 2009; 4 (1): 5–17. Russian (Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Артериальная гипертония у женщин в условиях поликлинической практики. Результаты эпидемиологического исследования АФИНА. Проблемы женского здоровья. – 2009; 4 (1): 5–17).
17. Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B., Belyavskaya D.V., Vydrina O.I., Pasternak E.Yu., Belousov D.Yu., analytical group of researchers Pharmacoeconomics of arterial hypertension in Russia: the analysis of physicians acceptance (according to the results of PIFAGOR IV) Systemic Hypertension. – 2015; 12 (1): 19–25. Russian (Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б., Белявская Д.В., Выдрина О.И., Пастернак Е.Ю., Белоусов Д.Ю. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). Системные гипертонии. – 2015; 12 (1): 19–25).

Впервые опубликовано в журнале «Кардиология», №56 (1), 2016 г., стр. 18–24.

Контроль воспаления при сердечно-сосудистых, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях

Исследование молекулярных аспектов воспаления.

Интерлейкин-1 β в воспалительном ответе

В недавнем исследовании, представленном учеными Центра геномной регуляции при Барселонском институте науки и технологий (Centre for Genomic Regulation, Barcelona Institute of Science and Technology), Испания, были уточнены молекулярные механизмы воспалительного ответа с участием интерлейкина-1 β (IL-1 β). Результаты работы указывают на потенциально новый путь для разработки противовоспалительных препаратов. Статья по материалам исследования опубликована в журнале «Developmental Cell» 14 марта 2019 г.

В представленной работе авторы акцентировали внимание на изучении IL-1 β – протеине, секретируемом иммунными клетками в ответ на поступающие сигналы о бактериальном инфицировании или повреждении тканей и выступающем триггером воспаления – типического патологического процесса, направленного на элиминацию инфекционных факторов и активацию репаративных реакций в организме. Ранее было известно о том, что избыточная секреция IL-1 β формирует основу извращенного воспалительного ответа – плацдарма для развития широкого спектра патологий, включая аутоиммунные, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые заболевания.

Поэтому обеспечение должной регуляции синтеза указанного провоспалительного фактора представляется ключевым звеном физиологической регуляции механизмов адаптации организма. Несмотря на известные общие факты о значимости IL-1 β , до настоящего времени оставались неясными вопросы об интенсивности синтеза и особенностях рилизинга клетками, которые продуцируют данный фактор. Так, например, у IL-1 β отсутствует молекулярный маркер идентичности, характерный для множества других протеинов, экспортируемых иммунными клетками, и определяющий специфику дальнейшего сигнального пути.

Феномен развернутого протеинового ответа

Отдельными исследователями высказывались предположения о том, что интенсивность продукции IL-1 β может быть обусловлена феноменом развернутого протеинового ответа

(unfolded protein response – UPR), направленного на предотвращение внутриклеточного скопления аномальных протеинов в стрессовых условиях метаболизма – например, при снижении уровня нутриентов. Однако за последнее время было накоплено достаточное количество данных, указывающих на роль развернутого протеинового ответа в синтезе протеинов и на фоне нормального физиологического метаболизма.

В поисках взаимосвязи между явлением развернутого протеинового ответа и синтезом IL-1 β исследователи сосредоточили внимание на белке GRASP55. Используя методы генной инженерии, учеными была произведена селекция линии лабораторных мышей с делецией генетического локуса GRASP55 с последующим изучением особенностей физиологии иммунных клеток этих животных. Было установлено, что в иммунных клетках мышей экспериментальной группы IL-1 β накапливался внутриклеточно без возможности его выведения, что принципиально блокировало вероятность развития воспалительной реакции. Такая ситуация предполагала то, что ни IL-1 β , ни синтезирующие этот фактор иммунные клетки не могли должным образом реагировать на триггеры воспаления. Кроме того, было установлено, что функциональность протеина IRE1 α , играющего важную роль в реакциях стресса-адаптации, также ограничена.

Выводы и комментарии

Описанная взаимосвязь между феноменом развернутого протеинового ответа, GRASP55 и IL-1 β послужила основанием для предположения о том, что модуляция указанных взаимодействий могла бы стать потенциальным способом направленного контроля синтеза и рилизинга IL-1 β . В настоящее время препараты, блокирующие каскад реакций развернутого протеинового ответа, разрабатываются в качестве фармакотерапии нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона. По словам авторов, полученные данные крайне важны для понимания того, как белки, такие как IL-1 β , при невозможности секреции физиологическим путем экстрагируются из клеток. Кроме того, перспективным направлением будущих исследований ученые видят также изучение роли протеина GRASP55 и явления развернутого протеинового ответа в процессах агрегации и выведения других белков, секретируемых клетками.

Center for Genomic Regulation (2019) The inflammation connection: Newly-discovered link between biological processes reveals a novel way to control inflammation. Science Daily, Apr. 1.

Chiritoiu M., Brouwers N., Turacchio G. et al. (2019) GRASP55 and UPR control interleukin-1 β aggregation and secretion. Dev. Cell, Mar. 14. DOI: 10.1016/j.devcel.2019.02.011.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».

Ссылка www.umj.com.ua

Роль кишечного микробиома в развитии сердечной недостаточности

Экспериментальное изучение взаимосвязей особенностей рациона питания и системного воспалительного ответа в патогенезе сердечной недостаточности.

Рацион питания, биологическое старение и кардиометаболические заболевания

Высокая калорийность ежедневного рациона признана одним из наиболее спорных факторов риска развития избыточной массы тела, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее патогенез указанных межорганных взаимодействий по-прежнему остается недостаточно изученным вопросом, особенно во взаимосвязи с фактором биологического старения организма и регуляцией системного иммунного ответа. Распространенность хронической сердечной недостаточности увеличивается с возрастом, что отчасти обусловлено повышением частоты избыточной массы тела, развитием резистентности к инсулину и сахарного диабета. Ранее было показано, что дисбаланс нутриентов в рационе питания, недостаточный уровень физической активности и нарушения сна являются базовыми причинами развития множества кардиометаболических заболеваний.

В исследовании, проведенном учеными Алабамского университета в Бирмингеме (University of Alabama at Birmingham), США, представлено новое понимание того, как биологическое старение и рацион питания, обогащенный омега-6 жирными кислотами, оказывают влияние на состояние микробиома желудочно-кишечного тракта, а также особенности иммунного ответа на фоне острого коронарного синдрома. Результаты работы получены в рамках экспериментального исследования при моделировании патологического состояния у лабораторных животных. Продемонстрировано, что рацион питания, отличающийся повышенной калорийностью и способствующий развитию избыточной массы тела и ожирения у животных определенного возраста, приводит к дисбалансу кишечного микробиома. Кроме того, подобные изменения коррелируют с активацией системного воспалительного ответа в сочетании с развитием сердечной недостаточности и нарушениями профиля иммуноцитов, в частности нейтрофильно-лейкоцитного соотношения.

Иммунологические корреляты

Значимость диетических предпочтений в модуляции кишечного микробиома и, соответственно, диапазона иммунореактивности организма была известна

ранее. В представленной работе авторы сосредоточили внимание на изучении данного вопроса во взаимосвязи с факторами старения организма и диетой с преобладанием жиров. В ходе экспериментального исследования модели состояния у лабораторных мышей выявлено, что рацион питания, обуславливающий развитие ожирения, также являлся предпосылкой к возникновению дисбаланса микробиома кишечника, вызывая рост бактерий рода *Allobaculum*. Кроме того, указанная диета приводила к возрастанию доли нейтрофилов в плазме крови наиболее молодых животных. Наряду с этим повышенное содержание нейтрофилов отмечалось у животных зрелого возраста, получавших как стандартный рацион питания для грызунов, так и обогащенный жирами и формирующий предпосылки к развитию ожирения.

Также исследователи установили, что такие факторы, как высококалорийная диета в сочетании с биологическим старением, приводят к усиленной миграции нейтрофилов и изменению профиля лейкоцитов на фоне острого коронарного синдрома. Подобные нарушения у животных сочетались со структурными изменениями тканей селезенки, в том числе сокращением пула CD169⁺ макрофагов. Наряду с этим отмечено, что у молодых мышей, получавших высококалорийный рацион, наблюдалось постепенное угасание выраженности воспалительных реакций после острой коронарной ишемии, несмотря на произошедшие изменения в состоянии микробиома кишечника. Однако у животных более зрелого возраста, получавших идентичную высококалорийную диету, развитие коронарной ишемии ассоциировалось с необратимым системным воспалительным процессом, взаимосвязанным с формированием сердечной недостаточности.

Выводы и комментарии

В обсуждении результатов проведенного исследования авторы подчеркнули, что полученные данные убедительно подтверждают взаимосвязь между высококалорийным рационом питания и формированием воспалительной микросреды даже у молодых особей, тогда как старение организма лишь еще больше активует патологические процессы.

Таким образом, ученые пришли к заключению, что особенности рациона питания и биологический возраст являются факторами, приобретающими критическую значимость по мере старения организма. При этом первенство среди звеньев патологического процесса занимает межорганный взаимосвязь между кардиоваскулярной и иммунной системами.

Kain V, Van Der Pol W, Mariappan N. et al. (2019) Obesogenic diet in aging mice disrupts gut microbe composition and alters neutrophil: lymphocyte ratio, leading to inflamed milieu in acute heart failure. FASEB J., Feb. 15.

DOI: 10.1096/fj.201802477R [Epub. ahead of print].

University of Alabama at Birmingham (2019) High-fat diet and age alter microflora and cause inflammation in heart failure. Science Daily, Mar. 1.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».

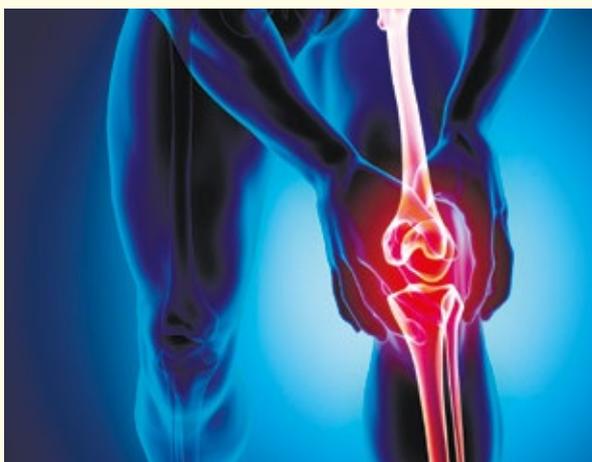
Ссылка www.umj.com.ua

Пересмотр стратегий в терапии при остеоартрозе

Разработан новый подход в отношении регенерации хрящевых тканей сустава.

Современные возможности терапии при остеоартрозе

Остеоартроз – гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся сходством морфологических, биологических и клинических проявлений, связанных с вовлечением в патологический процесс всех структур сустава. Существует мнение, согласно которому данное заболевание рассматривается как одно из многих состояний, сопровождающих биологическое старение организма. По данным же эпидемиологических исследований, указанная патология занимает одно из ведущих мест среди причин преждевременной утраты трудоспособности, уступая лишь ишемической болезни сердца.



В новой работе, проведенной при сотрудничестве Национального института биомедицинской визуализации и биоинженерии (National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering), США, научные сотрудники кафедры биомедицинской инженерии Техасского университета A&M (Texas A&M University), США, сообщили о разработке альтернативного метода введения факторов роста, позволяющего улучшить эффективность и безопасность восстановления хрящевых тканей сустава. Оценивая значимость достигнутых результатов, авторы отметили, что носитель на основе наносиликатов, позволяющий осуществлять пролонгированную доставку белковых факторов роста, является перспективной модификацией регенеративного метода терапии при остеоартрозе. Статья по материалам исследования опубликована в издании «ACS Applied Materials & Interfaces» 24 января 2019 г.

Модификация метода доставки факторов роста

Среди наиболее важных задач в терапии при остеоартрозе, сопровождающегося хроническим дегенеративным процессом суставных структур, вос-

становление поврежденной хрящевой ткани имеет первоочередную значимость. Один из способов регенерации хрящевых структур, получивший широкое распространение в клинической практике, заключается в доставке терапевтических факторов роста – особого класса протеинов, принимающих участие в восстановлении и регенерации тканей. Однако современные препараты факторов роста отличаются быстрой биодegradацией и требуют введения в высоких дозах для достижения терапевтической эффективности. Кроме того, недавними клиническими исследованиями продемонстрированы значимые неблагоприятные эффекты, сопровождающие подобную терапию, включая неконтролируемую регенерацию тканей и воспалительный ответ.

В своей работе исследователи под руководством профессора Ахилеша К. Гахарвара (Akhilesh K. Gaharwar) сосредоточили внимание на разработке двумерных (2D) минеральных наночастиц, которые бы обеспечивали транспорт и доставку факторов роста в течение продолжительного времени. Это позволяло бы преодолеть ограничения, связанные с ускоренной биодegradацией факторов роста. Смоделированные наноструктуры обеспечивали широкую поверхностную площадь и двойные характеристики заряда частиц, определяющие легкость электростатического прикрепления факторов роста.

Клинические преимущества новой технологии

Комментируя результаты проведенного исследования, руководитель проекта А.К. Гахарвар указал на то, что применение наночастиц позволит существенно пролонгировать сроки доставки факторов роста в мезенхимальные стволовые клетки, которые являются базовым плацдармом регенерации хрящевых структур. Таким образом, подобная стабильная доставка белковых факторов роста расширяет возможности активной дифференцировки стволовых клеток в направлении хрящевой линии и, следовательно, может рассматриваться как перспективная модификация терапевтической технологии остеоартроза. В заключение доктор Лорен М. Кросс (Lauren M. Cross), научный сотрудник кафедры биомедицинской инженерии, подчеркнула: «Применение наночастиц в качестве носителей терапевтических компонентов может стимулировать устойчивую и стабильную дифференцировку стволовых клеток. Кроме того, пролонгированная доставка факторов роста позволяет сократить общие затраты за счет снижения концентрации биопрепаратов и минимизации описанных ранее негативных побочных эффектов».

Cross L.M., Carrow J.K., Ding X. et al. (2019) Sustained and prolonged delivery of protein therapeutics from two-dimensional nanosilicates. ACS Appl. Mater. Interfaces, 11 (7): 6741–6750. DOI: 10.1021/acsami.8b17733 [Epub. Jan. 24].

Texas A&M University (2019) New therapeutic approach to treating osteoarthritis. Science Daily, Feb. 19.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».

Ссылка www.umj.com.ua

Отбросьте лишнюю тревогу



МАГНЕ В6* ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ

Одна таблетка содержит *активные вещества*: магния лактата дигидрат - 470 мг (эквивалентно 48 мг магния), пиридоксина гидрохлорид - 5 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

• Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:

- нервозность, раздражительность, тревожные состояния легкой степени, преходящая усталость, незначительные нарушения сна
- признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца)
- мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах

Взрослые: по 4-6 таблеток, разделив их на 2-3 приема в день.

Дети: таблетки, покрытые оболочкой, не следует назначать детям младше 6 лет (Дети до 6 лет могут применять другие формы препарата).

Для детей старше 6 лет (массой тела > 20 кг) назначать магнии по 5 - 10 мг/кг/сутки, то есть по 2 - 4 таблетки в день, разделив их на 2-3 приема.

Подростки старше 14-летнего возраста (массой тела > 50 кг) могут принимать препарат, как и взрослые.

Лечение следует прекратить, как только уровень магния в крови нормализуется.

Способ введения:

Для приема внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая большим количеством воды, после еды.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:

- диарея
- абдоминальная боль
- аллергические реакции
- кожные реакции



ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:

- повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1.73 м²)
- одновременный прием с леводопой не рекомендуется в связи с содержанием пиридоксина в составе препарата
- тяжелые нарушения водно-солевого баланса

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

Меры предосторожности. ЭТОТ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.

Беременность и период лактации. В связи с отсутствием доступных данных относительно безопасности применения у беременных или кормящих женщин, не рекомендуются превышение максимально рекомендуемых терапевтических доз (т.е. рекомендуемая суточная норма каждого из компонентов, а именно магния: 250 мг/день; рекомендуемая суточная норма витамина B6: 25 мг/день).

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

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК - БЕЗ РЕЦЕПТА

PK-ЛС-5N#022401 от 27.09.2016 г. действительно до 27.09.2021 г.

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



ЭСПИРО

Эплеренон 25 мг, 50 мг

СНИЖЕНИЕ РИСКА СМЕРТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ



Селективный антагонист
минералокортикоидных рецепторов

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Торговое название: Эспиро. **Международное непатентованное название:** Эплеренон. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25, 50 мг. **Показания к применению:** в качестве дополнительного средства к стандартной терапии с применением бета-адреноблокаторов, с целью снижения риска смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости у пациентов со стабильным клиническим состоянием с дисфункцией левого желудочка сердца (LVEF [фракция выброса левого желудочка] $\leq 40\%$), а также клиническими проявлениями сердечной недостаточности после перенесенного недавно инфаркта миокарда; в качестве компонента стандартной терапии с целью снижения риска смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости у взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью и с дисфункцией левого желудочка сердца. **Способ применения и дозы:** Эспиро можно принимать во время или независимо от приема пищи. Максимальная суточная доза – 50 мг. Пациенты с клиническими проявлениями сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда. Рекомендованная поддерживающая доза эплеренона – 50 мг раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки и постепенно увеличивать ее, в течение 4 недель, до достижения целевой дозы 50 мг один раз в сутки, контролируя уровень калия в сыворотке крови. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (II функциональный класс (ФК) по классификации NYHA) При хронической сердечной недостаточности лечение начинают с дозы 25 мг один раз в сутки и постепенно увеличивают ее, в течение 4 недель, до достижения целевой дозы 50 мг один раз в сутки, контролируя уровень калия в сыворотке крови. **Побочные действия:** гиперкалиемия, головокружение, синкопе, артериальная гипотензия, кашель, диарея, тошнота, запор, сыпь, зуд, мышечные судороги, костно-мышечные боли, нарушение функции почек, повышение концентрации мочевины в крови. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эплеренону или какому-либо вспомогательному веществу препарата; уровень калия в сыворотке до начала лечения > 5,0 ммоль/л; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или мощных ингибиторов CYP3A4; в тройной комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистами рецепторов ангиотензина II (АПАII); детский возраст до 18 лет; период лактации. **Лекарственные взаимодействия:** Фармакодинамические взаимодействия: Калийсберегающие диуретики и препараты калия: учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, Эспиро не следует назначать пациентам, получающим калийсберегающие диуретики и препараты калия. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АПАII): при одновременном применении эплеренона с ингибиторами АПФ и/или антагонистами рецепторов ангиотензина II повышается риск гиперкалиемии. Циклоспорин, такролимус: циклоспорин и такролимус могут приводить к нарушению функции почек и повышать риск гиперкалиемии. Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП): лечение НПВП может привести к острой почечной недостаточности. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей:** АО «Химфарм», г. Шымкент, Республика Казахстан, ул. Рашидова, 81. Номер телефона +7 7252 (610151)

Адрес электронной почты complaints@santo.zk