

КАРДИОЛОГИЯ

ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИЕ СОСТОЯНИЯ

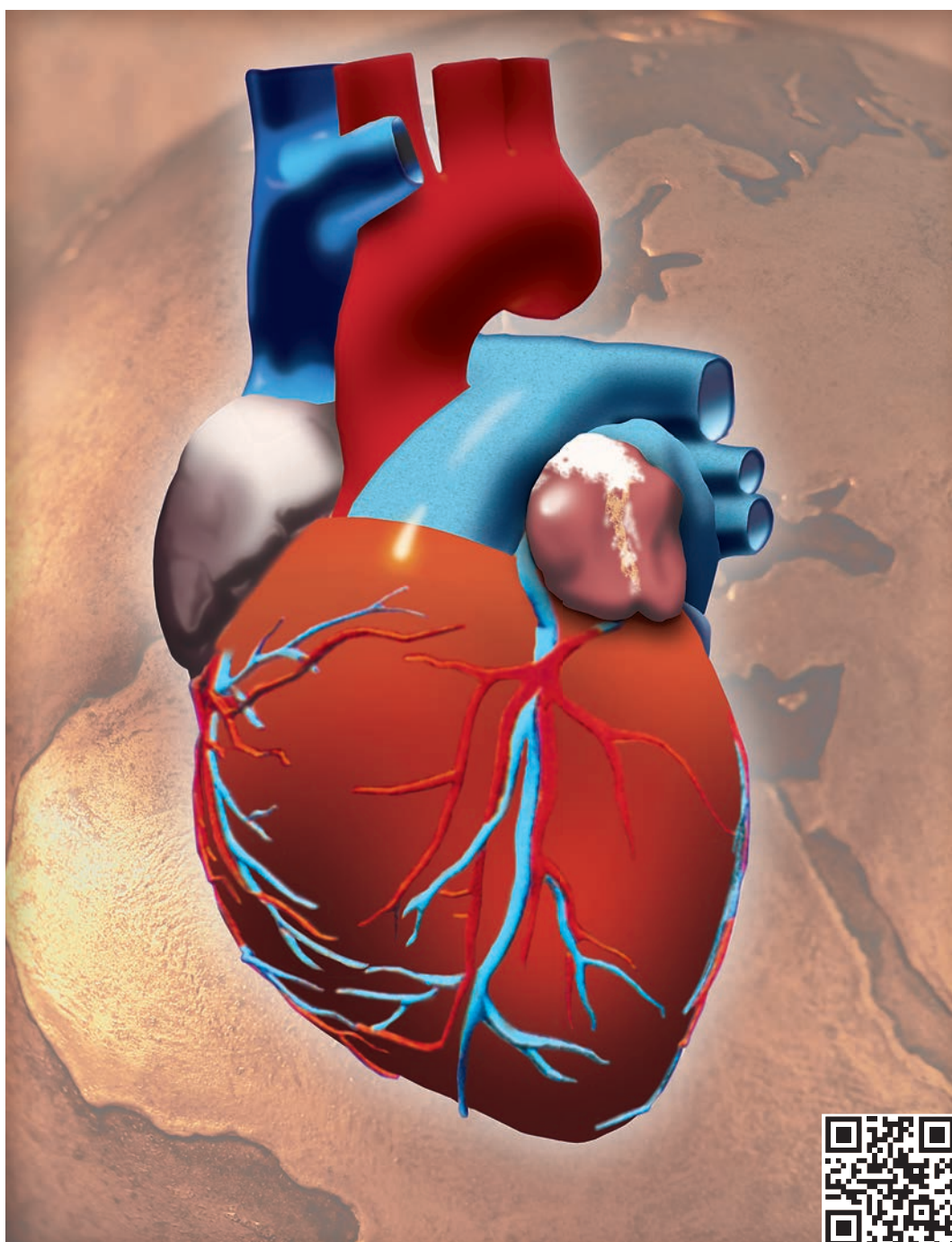
Тромбоэмболия легочной артерии: исследование генетической детерминированности, роль полиморфизма генов MTHFR, GP1BA, FGA в оценке риска развития и тяжести течения данной патологии

КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Артериальная гипертензия у больных с хронической обструктивной болезнью легких: особенности патогенеза, рациональный подбор антигипертензивных препаратов, оценка межлекарственных взаимодействий

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Тактика ведения пациентов с внезапным подъемом артериального давления; рациональный выбор двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и высоким риском кровотечений



ЗАЩИТА*, КОТОРОЙ МОЖНО ДОВЕРЯТЬ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА¹⁻⁴

Плавикс® / Коплавикс®

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Плавикс®. Регистрационный номер: П № 015542/01; дата последнего изменения: 28.02.2018. 2. CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with Acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 494–502. 3. CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348: 1329–1339. 4. COMMIT Collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607–1621.

* Под «защитой» подразумевается защита от повторных сердечно-сосудистых событий пациентов с ОКС, ИИ, диагностированным ЗПА.

У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ:

- Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. Прием клопидогрела снижал частоту комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт.
- Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Прием клопидогрела снижал смертность от любых причин, а также частоту комбинированной конечной точки, включающей смерть, повторный инфаркт миокарда или инсульт.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПЛАВИКС®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Клопидогрел. ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО. Клопидогрел гидросульфат в форме II, ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА. Антиагрегантное средство. КОД АТХ. B01AC04. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. В 1 таблетке содержится действующее вещество: клопидогрел гидросульфат в форме II — 97,875 мг (в пересчете на клопидогрел — 75,0 мг) и вспомогательные вещества. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений: у взрослых пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) (с давностью от нескольких дней до 35 дней), недавно перенесенного ишемического инсульта (ИИ) (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или при диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий; у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) (ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия / инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которые должны получать медикаментозное лечение, и пациентов, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (со стентированием или без стентирования) или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Профилактика атеротромботических и тромботических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать АВК или в случае непереносимости АВК показан прием клопидогрела в комбинации с АСК. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; острое кровотечение, например кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта; дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. При умеренной печеночной недостаточности; при почечной недостаточности; при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений; у пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения (см. полную инструкцию по применению). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Клопидогрел следует принимать внутрь независимо от приема пищи. ИМ, ИИ и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: 75 мг 1 раз в сутки. ОКС без подъема сегмента ST: лечение клопидогрелом следует начинать с однократного приема нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать его прием в дозировке 75 мг 1 раз в сутки. Одновременно с клопидогрелом необходимо принимать АСК в дозировке от 75 до 325 мг 1 раз в сутки. ОКС с подъемом сегмента ST: суточная доза клопидогрела составляет 75 мг однократно и принимается вместе с АСК с применением или без применения тромболитиков. Прием клопидогрела можно начинать как с нагрузочной дозы, так и без нее. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. ФП: клопидогрел следует принимать в суточной дозе 75 мг. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечения и кровоизлияния; нарушения со стороны крови; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг. По 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой или ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 блистера по 14 таблеток; по 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. П № 015542/01, дата последнего изменения инструкции — 28.02.2018. С подробной информацией о препарате ознакомьтесь в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Плавикс®.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КОПЛАВИКС®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. ДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА. Клопидогрел гидросульфат в форме II — 97,875 мг (в пересчете на клопидогрел — 75 мг), ацетилсалициловая кислота — 100 мг. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА. Антиагрегантное средство. КОД АТХ. B01AC03. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Комбинированный препарат показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС): без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса. Профилактика атеротромботических и тромботических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать АВК или в случае непереносимости АВК показан прием клопидогрела в комбинации с АСК. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлда — Пью); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) — из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты (АСК); острое кровотечение; бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); синдром бронхиальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, гиперчувствительность к НПВП; мастоцитоз; редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы; непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы; синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. При умеренной печеночной недостаточности (7–9 баллов по шкале Чайлда — Пью); при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 60–30 мл/мин); при травмах, хирургических вмешательствах, включая инвазивные кардиологические процедуры или хирургические вмешательства; при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений, особенно внутримозговых или желудочно-кишечных; при недавно перенесенном проходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте; при бронхиальной астме и аллергии в анамнезе; при указаниях анамнеза на аллергические и гематологические реакции на другие тианопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел). См. полную инструкцию по применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. ОКС: прием Коплавикс® начинают после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно: клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75–325 мг в сутки. ФП: Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечения и кровоизлияния; желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФОРМА ВЫПУСКА. По 7 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. По 10 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. ЛП-000163, дата последнего изменения инструкции — 05.06.2019. С подробной информацией о препарате ознакомьтесь в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Коплавикс®.

ОКС — острый коронарный синдром; ИИ — ишемический инсульт; ЗПА — заболевание периферических сосудов.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

SARU.CLO.20.01.0001. Дата архивации: 17.01.2020. Реклама.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция).

125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru



SANOFI

PMJ

№ 3, 2020

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: http://www.rmj.ru

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

И.А. Королева

редактор-корректор

Т.В. Дека

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шиняпина

техническая поддержка**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 276580

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,628

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

27.03.2020

Содержание

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Роль антагонистов альдостерона в лечении сердечно-сосудистых заболеваний*В.Ю. Мареев* 3

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

О рекомендуемом потреблении и обеспеченности населения калием и магнием*А.В. Погожева, В.М. Коденцова* 8**Возможности современной антигипертензивной терапии в лечении артериальной гипертензии у больных с хронической обструктивной болезнью легких***Н.Ю. Григорьева, М.Е. Королева, Е.С. Кузякина* 14**Полиморфизм генов MTHFR, GP1BA, FGA при тромбозии легочной артерии***Н.М. Крючкова, Т.Е. Федорова, А.А. Чернова, С.Ю. Никулина* 18

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Тактика ведения пациентов с внезапным подъемом артериального давления*Н.И. Гапонова, В.Р. Абдрахманов* 22**Подходы к рациональному выбору продолжительности и компонентов двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и высоким риском кровотечений***Д.Ю. Седых, Р.М. Велиева, В.В. Кашталап* 27

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: существуют ли особенности ведения пациентов?*Т.В. Адашева, Е.И. Саморукова, С.С. Долбин, В.В. Ли, В.С. Задионченко, Н.В. Высоцкая* 32**Геморрагический васкулит на фоне активного гепатита В в периоде рубцевания инфаркта миокарда: клиническое наблюдение***О.Г. Филимонова* 39**Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническими лейкозами: результаты ретроспективного исследования***Х.Х. Ганцева, А.М. Явгильдина, Л.Д. Садретдинова* 44

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Гладышев Д.В., д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Ефремов Е.А., д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Иванов С.А., д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логотова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Мишушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Федоскова Т.Г., д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Гепле Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Туровский А.Б., д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

Хасанов Р.Ш., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Роль антагонистов альдостерона в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Профессор В.Ю. Мареев^{1,2}

¹ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

²МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

РЕЗЮМЕ

Мы задали наиболее важные вопросы об использовании антагонистов альдостерона в кардиологической практике одному из ведущих специалистов в области кардиологии — профессору В.Ю. Марееву. Рассмотрена роль альдостерона и гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Определен контингент больных, нуждающихся в назначении антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Особое внимание уделено особенностям лечения резистентной артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности. Описаны доказательная база и место в современных клинических рекомендациях антагониста альдостерона спиронолактона.

Ключевые слова: антагонисты альдостерона, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, резистентная артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, спиронолактон, Верошпирон.

Для цитирования: Мареев В.Ю. Роль антагонистов альдостерона в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ. 2020;3:3–6.

ABSTRACT

Aldosterone antagonists for cardiovascular disorders

V.Yu. Mareev^{1,2}

¹Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

²Medical Research and Educational Center, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

We interviewed Professor V. Yu. Mareev, and asked him important questions about aldosterone antagonist use in clinical practice. Prof. Mareev is one of the leading experts in cardiology. The role of aldosterone and renin-angiotensin-aldosterone system hyperactivation in the development and progression of cardiovascular disorders is discussed. A group of patients who require mineralocorticoid receptor antagonists is specified. Treatment for resistant arterial hypertension and chronic heart failure is highlighted. Evidence base and clinical studies on spironolactone, aldosterone antagonist, are addressed.

Keywords: aldosterone antagonist, mineralocorticoid receptor antagonists, resistant arterial hypertension, chronic heart failure, spironolactone, Verospiron.

For citation: Mareev V.Yu. Aldosterone antagonists for cardiovascular disorders. RMJ. 2020;3:3–6.



Уважаемый Вячеслав Юрьевич! Сегодня мы хотели бы поговорить с вами о роли антагонистов альдостерона в современной кардиологической практике и определить контингент пациентов, для которых наиболее важно применение препаратов данной группы.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ), на сегодняшний день ее значимость общепризнана. С течением времени определяются новые тканевые и гемодинамические эффекты отдельных ее составляющих и конечного продукта этой цепи — альдостерона. Альдостерон — стероидный гормон, синтезируемый преимущественно в коре надпочечников под влиянием ангио-

тензина II. Он также присутствует в сосудистой стенке, сердце, головном мозге и жировой ткани, что обуславливает его эффекты.

Для понимания роли альдостерона важно знать, что в результате активации рецепторов альдостерона в дистальных канальцах почек увеличивается реабсорбция ионов натрия и водорода в обмен на ионы калия, выводящиеся из организма, что вызывает антидиуретические эффекты, проявляющиеся задержкой жидкости в организме и повышением артериального давления (АД). Хроническая активация миокардиальных рецепторов сопровождается развитием фиброза и ремоделированием миокарда, что лежит в основе формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая является исходом большинства ССЗ. Также гиперактивация эндотелиальных рецепторов альдостерона ведет к ремоделированию сосудистой стенки, гипертрофии меди и гиперплазии эндотелия. Кроме того, альдостерон активирует симпатический отдел вегетативной нервной системы, увеличивает свободнорадикальное окисление, что обуславливает развитие воспаления, ремоделирования, апоптоза и фиброза.

Таким образом, назначение антагонистов альдостерона при различных клинических состояниях, сопровождающихся явлениями гиперальдостеронизма, обосновано с патофизиологической точки зрения, эти препараты давно с успехом применяются в клинической практике.

Что касается пациентов, которым необходим прием антагонистов альдостерона, то это прежде всего лица, страдающие ХСН, артериальной гипертензией (АГ), в особенности ее резистентной формой. Также данные препараты применяются при лечении цирроза печени с отечным синдромом, нефротического синдрома, гипокалиемии и первичного гиперальдостеронизма.

Какие антагонисты альдостерона применяются в современной кардиологии?

Наиболее широко применяемым антагонистом альдостерона является спиронолактон — структурный аналог альдостерона. Данный препарат под названием «молекула БС-8109» был разработан в середине 1950-х годов. Спинонолактон как калийсберегающий диуретик применялся у больных с отечным синдромом вследствие ХСН и портального цирроза печени. Именно диуретические свойства высоких доз Верошпирона при одновременной блокаде потоки калия и магния стали основным показанием к его использованию на протяжении четверти века. Эти эффекты и методика его использования были подробно описаны в нашей с академиком Н.М. Мухарлямовым, моим учителем, монографии по лечению ХСН, вышедшей в свет в 1985 году.

Затем, в 1980-е годы, было доказано наличие альдостероновых рецепторов в миокарде и эндотелии сосудов. К концу XX века антагонисты альдостерона или, как их стали называть, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) начали применять в качестве нейрогормональных модуляторов при длительном лечении ХСН. Это подробно обсуждалось в нашей с академиком Ю.Н. Беленковым монографии по рациональному лечению ХСН, опубликованной в 2000 году.

Уже в 1960-х годах спиронолактон продемонстрировал свою эффективность при АГ, но широкое распространение в клинической практике как гипотензивное средство он получил лишь во втором десятилетии XXI века.

Также в кардиологии применяется эплеренон, который является химическим производным мексренона — метаболита спиронолактона. Спинонолактон и эплеренон являются конкурентными антагонистами минералокортикоидных рецепторов, но обладают разной степенью селективности к ним.

Существует еще один препарат — канренон, который не зарегистрирован в Российской Федерации. В настоящее время третью фазу клинических исследований проходит первый антагонист альдостерона нестероидной структуры — финнеренон. Как видим, интерес к этому классу препаратов, несмотря на более чем 60-летнюю историю их применения, растет.

Чем определяется эффективность спиронолактона в лечении пациентов с ССЗ и какими фармакологическими характеристиками он обладает?

Спинонолактон представляет собой неселективный конкурентный антагонист минералокортикоидных рецепторов. Блокируя рецепторы альдостерона, он оказывает диуретическое и натрийуретическое действие, сохраняя при этом в организме ионы калия и магния. Так как в дистальных отделах нефрона реабсорбируется небольшое количество

натрия, диуретический эффект применения спиронолактона не слишком значительный, однако его мочегонное действие существенно усиливается при применении с петлевыми и тиазидными диуретиками.

Спинонолактон по структуре близок к прогестерону, в связи с этим он обладает свойствами агониста прогестероновых рецепторов и слабого антагониста андрогеновых и кортикостероидных рецепторов, что может привести к таким нежелательным явлениям, как гинекомастия, нарушения менструального цикла, снижение либидо и гирсутизм. Однако необходимо учитывать, что нежелательные явления имеют дозозависимый характер. Так, в крупном рандомизированном клиническом исследовании RALES при лечении пациентов спиронолактоном в дозах 25–50 мг/сут частота возникновения гинекомастии не превышала 8,5%.

Спинонолактон является пролекарством, в печени образуются его активные метаболиты — канреноат и канренон. Период полувыведения спиронолактона составляет 13–24 часа, что в значительной степени обусловлено активными метаболитами, которые продолжают оказывать действие за пределами «терапевтического окна». Время достижения максимальной концентрации в плазме после утреннего приема составляет 2–6 часов. Выводится препарат преимущественно почками.

Какая доказательная база существует у спиронолактона при резистентной АГ и ХСН?

Антагонисты альдостерона, в частности спиронолактон, позволяют блокировать негативные эффекты избыточной активации РААС на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. При этом польза от применения данного препарата при резистентной АГ и ХСН максимальна.

Если говорить о ведении пациентов, страдающих АГ, то спиронолактон является важным компонентом терапии резистентной АГ. Напомним, что АГ считается резистентной, когда не удается достичь снижения офисных показателей АД <140/90 мм рт. ст. (по рекомендациям 2018 года — ниже 130/80 мм рт. ст. для лиц моложе 65 лет) на фоне применения рекомендованной тактики лечения, которая должна включать мероприятия по модификации образа жизни и прием оптимальных доз минимум трех препаратов: диуретика, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина и блокатора кальциевых каналов. При подозрении на резистентную АГ необходимо исключить вторичные формы АГ и псевдорезистентность, причинами которой могут быть низкая приверженность лечению, феномен «белого халата», нарушение правил измерения АД, выраженный кальциноз плечевой артерии, применение вазопрессоров или веществ, способствующих задержке натрия, и другое.

По данным исследования PATHWAY-2 (Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy number 2), спиронолактон оказался эффективным и безопасным у отдельных групп пациентов с резистентной АГ, например при синдроме ночного апноэ, ожирении, хронической болезни почек. В данном исследовании спиронолактон в сравнении с бисопрололом и доксазозином обладал максимальным гипотензивным эффектом при добавлении к трехкомпонентной комбинации из ингибитора АПФ (или блокатора рецепторов к ангиотензину), антагониста кальция и диуретика в максимальных дозах.

Спинонолактон также играет важную роль в лечении ХСН на протяжении уже 40 лет. Доказано, что гипераль-

достеронемия негативно влияет на прогноз и выживаемость больных с ХСН за счет прогрессирования декомпенсации ХСН и увеличения риска внезапной смерти.

Все пациенты, страдающие ХСН (при отсутствии абсолютных противопоказаний), с целью блокады РААС должны получать ингибиторы АПФ. Однако оказалось, что монотерапия ингибиторами АПФ не в полной мере блокирует негативные эффекты РААС, что связано с наличием АПФ-независимых путей образования ангиотензина II (химазы и другие ферменты). Именно этот эффект уменьшения способности ингибиторов АПФ снижать секрецию альдостерона, описанный нами еще в 1990-х годах, получил название «феномена выскальзывания блокады». Причем данный феномен развивается у пациентов независимо от дозы ингибиторов АПФ и проявляется уже к третьему месяцу непрерывного лечения, что впервые было показано нашей группой в 1990 году. Также имеются данные о том, что при длительном применении ингибиторов АПФ при ХСН активируются альтернативные пути стимуляции синтеза альдостерона, не связанные с ангиотензином II, а опосредованные эндотелином, антидиуретическим гормоном, кортикотропином и гистамином. Выявление указанных дополнительных активаторов синтеза альдостерона послужило обоснованием целесообразности применения ингибиторов минералокортикоидных рецепторов в комбинации с ингибитором АПФ (и бета-адреноблокаторами) для более полной нейрогуморальной блокады при лечении больных с ХСН, что было подтверждено результатами рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Клинически достоверность этой гипотезы в 1999 году была подтверждена результатами двойного слепого плацебо-контролируемого исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). В данное исследование были включены больные с тяжелой ХСН (III–IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA)), которые получали спиронолактон в дозе 25–50 мг/сут или плацебо в дополнение к стандартной для того времени терапии ингибиторами АПФ, диуретиками и сердечными гликозидами (почти без β -адреноблокаторов). Исследование было прекращено досрочно из-за очевидного преимущества спиронолактона перед плацебо. В результате трехлетнего наблюдения было показано, что применение спиронолактона позволяет достоверно снизить риск смерти на 27%, общее число госпитализаций — на 18%, а число госпитализаций в результате декомпенсации ХСН — на 30%. На основании результатов исследования RALES спиронолактон был включен в европейские, американские и российские клинические рекомендации по лечению больных с ХСН.

Таким образом, антагонисты альдостерона давно и широко вошли в клиническую практику и не уступают своим позиций уже много лет, однако практикующим врачам важно помнить о том, что именно эти препараты часто остаются «за бортом», несмотря на их обширную доказательную базу. В США и Европе, например, эти препараты назначаются только трети больных, которые в них нуждаются. В России при стационарном лечении чуть больше половины больных с ХСН и ФВЛЖ <40% принимают АМКР,



И НЕВАЖНО СКОЛЬКО СТУПЕНЕК...

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ на фоне сердечной недостаточности
- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ
- ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ*



 СПИРОНОЛАКТОН
Верошпирон
Калийсберегающий диуретик

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

*Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата

Рег. уд. – капсулы 25 мг ПН№011953/01 от 5.11.2013,
таблетки 50 и 100 мг ПН№012681/01 от 18.02.2015

РЕКЛАМА



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» Россия,
119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8
+7(495) 987-1880, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

но при переходе на амбулаторный этап лечения, по данным исследования ЭПОХА, проведенного в 2017 году, лишь 14% больных принимают спиронолактон. При этом не только больные не принимают или прекращают прием антагонистов альдостерона, но и врачи недостаточно часто назначают данные препараты.

Какое место в клинических рекомендациях антагонисты альдостерона занимают в настоящее время?

В европейских клинических рекомендациях 2018 года по ведению пациентов с АГ важная роль в лечении резистентной АГ отводится именно АМКР как главному «помощнику» основной антигипертензивной терапии, включающей блокаторы РААС + блокаторы медленных кальциевых каналов + диуретики. В данном документе отмечено, что терапия четвертой линии на третьей ступени должна включать в себя спиронолактон в дозе 25–50 мг/сут. Основные исследования по лечению резистентной АГ проводились именно со спиронолактоном. Также акцент сделан на необходимость контроля уровня калия и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) почек. Больным с резистентной АГ спиронолактон назначается при СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м² и концентрации калия в плазме $\leq 4,5$ ммоль/л. В рекомендациях, опубликованных Российским кардиологическим обществом и одобренных научно-практическим советом Министерства здравоохранения РФ в начале 2020 года, также сказано, что всем пациентам с резистентной АГ рекомендовано добавление к проводимой терапии спиронолактона в дозах 25–50 мг/сут для достижения целевого уровня АД. При этом применение спиронолактона противопоказано пациентам с СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м² и концентрацией калия в плазме ≥ 5 ммоль/л из-за риска гиперкалиемии. В данном случае рекомендовано использовать петлевые диуретики.

Что касается сердечной недостаточности, то в европейских рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности от 2016 года указано, что спиронолактон рекомендуется всем пациентам с ХСН II–IV функционального класса по NYHA (несмотря на лечение ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами) со сниженной ФВЛЖ $\leq 35\%$ с целью снижения смертности и числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. С осторожностью нужно назначать этот препарат пациентам с нарушением функции почек (креатинин >221 мкмоль/л или СКФ <30 мл/мин/1,73 м²), для чего должен проводиться регулярный контроль в зависимости от клинического статуса пациента, также необходимо строго учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия. Стартовая доза спиронолактона составляет 25 мг/сут, поддерживающая — 50 мг/сут, дозу рекомендовано повышать через 4–8 недель терапии. Также в рекомендациях особо указано на необходимость информирования пациента о том, что данное лечение проводится для улучшения его самочувствия, выживаемости и предотвращения ухудшения течения сердечной недостаточности и уменьшения количества госпитализаций; о том, что симптоматическое улучшение на фоне приема антагонистов альдостерона наступает не сразу — должно пройти от нескольких недель до нескольких месяцев с момента начала лечения; о том, что необходимо избегать приема нестероидных противовоспалительных препаратов, не прописанных врачом, и заменителей соли с высоким содержанием К⁺.

С моей точки зрения, доступное разъяснение пациенту механизмов действия и причин назначения ему данных препаратов — очень важный этап лечения, помогающий улучшить связь врача и пациента и повысить приверженность лечению.

В совместных рекомендациях Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) — Российского кардиологического общества (РКО) и Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) от 2017 года показаниями к применению спиронолактона (25–50 мг/сут) служат выраженная ХСН III–IV ФК и случаи острой декомпенсации кровообращения, когда препарат применяется в высоких дозах. При ХСН (начиная со II ФК) и у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, при дисфункции левого желудочка показано применение АМКР (спиронолактона или эплеренона) в дозах 25–50 мг/сут. Также отмечено, что при наличии повышенного уровня креатинина >130 мкмоль/л, почечной недостаточности в анамнезе, снижении СКФ <30 мл/мин/1,73 м², гиперкалиемии (причем даже умеренной — $>5,2$ ммоль/л) сочетание антагонистов альдостерона с ингибиторами АПФ требует тщательного клинического и лабораторного контроля. Необходимо контролировать уровень калия и креатинина сыворотки и расчет СКФ через 2 и 4 недели, затем через 2 и 3 месяца лечения, а потом 1 раз в полгода, что позволяет минимизировать число побочных реакций.

О чем должен помнить врач, назначая спиронолактон своим пациентам?

При лечении декомпенсации невозможно эффективно и безопасно проводить дегидратационную терапию без использования высоких доз спиронолактона в качестве калий- и магнийсберегающего диуретика.

При длительной терапии только использование тактики «тройной нейрогормональной блокады» реально продлевает жизнь пациентов и улучшает ее качество. Врач должен объяснять своим пациентам цели терапии. Только так можно повлиять на приверженность терапии и повысить число принимающих спиронолактон пациентов. Как уже говорилось, сейчас их доля недопустимо мала — только 14%.

Наконец, необходимо помнить, что каждый третий пациент с АГ не может достичь цели по снижению АД с помощью трех основных антигипертензивных препаратов. Решением проблемы является использование АМКР, причем их эффективность нарастает при повышенном потреблении соли (бич российской популяции) и неснижении АД ночью.

Важную роль играет также качество принимаемого препарата. Так, первым спиронолактоном, появившимся на фармацевтическом рынке Российской Федерации, стал Верошпирон — препарат компании «Гедеон Рихтер». В настоящее время в России Верошпирон является референтным и незаменимым спиронолактоном, который мы можем рекомендовать нашим пациентам.

Таким образом, несмотря на появление новых препаратов, обладающих способностью блокировать эффекты РААС или иными механизмами гипотензивного действия, спиронолактон не только не утратил своих позиций, а продолжает демонстрировать эффективность в различных клинических ситуациях.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «Гедеон Рихтер Фарма» за помощь в организации и проведении данного интервью.



**Всероссийский Конгресс
по геронтологии и гериатрии
с международным участием**

21-22 мая 2020

Гостиница Рэдиссон Славянская
г. Москва, пл. Европы, 2

Регистрация на сайте geriatrics-conf.ru

О рекомендуемом потреблении и обеспеченности населения калием и магнием

Профессор А.В. Погожева^{1,2}, профессор В.М. Коденцова¹

¹ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Представлены данные о пищевых продуктах — источниках калия и магния, причинах и последствиях их недостаточного поступления с рационом. Рассмотрены критерии диагностики и клинические проявления недостатка этих микронутриентов. Показана высокая распространенность их недостаточности среди населения России. Охарактеризована протекторная роль адекватного потребления калия и магния при профилактике и лечении различных заболеваний: артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа. Обосновано увеличение физиологической потребности и величин рекомендуемого суточного потребления калия и магния до 3500 мг и 420 мг. Способы повышения потребления магния включают употребление пищевых продуктов с его высоким содержанием, исключение компонентов рациона, снижающих усвоение, а также использование специализированных пищевых продуктов, обогащенных калием и магнием. Обсуждаются критерии выбора и преимущества применения препаратов, одновременно содержащих калий и магний, для улучшения минерального статуса населения.

Ключевые слова: калий, магний, дефицит, обеспеченность, факторы риска.

Для цитирования: Погожева А.В., Коденцова В.М. О рекомендуемом потреблении и обеспеченности населения калием и магнием. РМЖ. 2020;3:8–12.

ABSTRACT

About recommended consumption and provision of population with potassium and magnesium

A.V. Pogozheva^{1,2}, V.M. Kodentsova¹

¹Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

²Sechenov University, Moscow

The article presents data on food products as sources of potassium and magnesium, causes and consequences of their insufficient intake with the diet. Diagnostic criteria and clinical manifestations concerning the lack of these micronutrients are considered, as well as the high prevalence of their insufficiency among the Russian population. The article also describes the protective role of adequate consumption of potassium and magnesium in the prevention and treatment of the following diseases: arterial hypertension, cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus. The increase in the physiological need and recommended daily intake values of potassium and magnesium to 3500 mg and 420 mg is justified. Ways to increase magnesium intake include eating food with a high magnesium content, eliminating dietary components that reduce absorption, and using specialized food enriched with potassium and magnesium. The article discusses the selection criteria and benefits of using drugs simultaneously containing potassium and magnesium to improve the population mineral status.

Keywords: potassium, magnesium, deficiency, provision, risk factors.

For citation: Pogozheva A.V., Kodentsova V.M. About recommended consumption and provision of population with potassium and magnesium. RMJ. 2020;3:8–12.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КАЛИЯ И МАГНИЯ

Калий — основной внутриклеточный ион. Нормальное функционирование организма зависит от концентрации калия внутри клетки и в межклеточной жидкости. Адекватное поступление калия с пищей обеспечивает проведение электрического импульса, что необходимо для функционирования сердца и сокращения гладких и поперечно-полосатых мышц, реализации функции мозга и периферической нервной системы; поддержания внутриклеточного осмотического давления; водного баланса. Калий выступает активатором некоторых ферментов; регулятором активности потенциал-зависимых каналов; необходим для поддержания эндотелиальной функции сосудов; нормального

уровня артериального давления (АД); кислотно-щелочного баланса в организме; оказывает влияние на высвобождение гормонов (инсулина) [1].

Магний является восьмым по распространенности элементом земной коры, жизненно важным минералом, вторым преобладающим внутриклеточным электролитом после калия и четвертым по количеству катионов в организме. Его содержание в организме взрослого человека составляет около 1000 ммоль (или 24 г), т. е. 20 ммоль/кг мышечной массы тела. Основным депо магния является костная ткань, где содержится около 50–60% от его общего количества, а в мышцах и других мягких тканях — около 40–50%. Он необходим для мышечной релаксации, регули-

рует минерализацию костной ткани, ее равномерный рост, гибкость, прочность и увеличивает репаративный потенциал костей [2].

Приблизительно треть содержащегося в костях магния доступна для поддержания его уровня вне клетки. Внеклеточный магний в организме (менее 2% от всего магния) содержится в плазме крови и эритроцитах [3].

Магний присутствует во всех клетках как кофактор более 300 ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы, синтезе белков и нуклеиновых кислот, образовании и переносе энергии, регуляции тонуса гладких мышц сосудов и функции эндотелиальных клеток, как противоион для макроэргических соединений (АТФ) и нуклеиновых кислот, регулирует трансмембранный транспорт, играет роль в поддержании структуры белков, стабилизации ДНК, синтезе и метаболизме катехоламинов (норадреналин), ацетилхолина и других нейромедиаторов, а также нейропептидов в ткани головного мозга [4].

Магний необходим для поддержания гомеостаза кальция, калия и натрия, играет важную роль в метаболизме витамина D и синтезе его гормональной формы, т. к. активность ферментов (гидроксилаз), гидроксилирующих витамин D₃, является магнием-зависимой [5–7].

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ КАЛИЕМ И МАГНИЕМ

В разных странах среднее потребление калия — менее 3000 мг/сут, а магния — 350 мг/сут, т. е. ниже рекомендуемого ВОЗ [8]. Среднедушевое потребление калия населением Республики Саха (Якутия) составляет 2107 мг, а магния — 224 мг. В Свердловской области недостаточное потребление магния обнаружено у 55% школьников, у 78,8% работников промышленных предприятий (при дефиците калия у 40,4%) [9, 10].

Среднее потребление калия взрослыми мужчинами в Ставропольском крае близко к норме и больше, чем у женщин [11]. Потребление магния лицами с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и ожирением в Московском регионе составило 326,5 мг, калия — 3144 мг [12]. Среди пациентов с метаболическим синдромом и дисбиозом кишечника содержание магния и калия в рационе у женщин заметно меньше, чем у мужчин (304 мг против 424 мг и 2521 мг против 3280 мг) [13].

Удельный вес магния водного происхождения в рационах населения Приморья составляет 2,0–7,5%. Применение бытовых водоочистителей без блока минерализации увеличивает риск развития недостаточности магния [14].

Дефицит магния встречается в 2,5–15% случаев, трудно диагностируется, т. к. уровень в крови не отражает содержание внутриклеточного магния. Причиной дефицита магния являются снижение его содержания в пищевых растениях, использование рафинированных и подвергнутых глубокой технологической переработке пищевых продуктов, наличие хронических заболеваний, лекарственная терапия [15].

Гипомагниемия диагностируется при концентрации магния в сыворотке крови <0,7 ммоль/л при норме 0,7–1 ммоль/л [16]. У 2117 беременных женщин старше 18 лет с клиническими проявлениями дефицита магния (гипертонус матки, судороги ног, преэклампсия, неврастения) его недостаток в рационе имелся в 78,4% случаев, а сниженный уровень в крови — в 80,9% [17].

НЕДОСТАТОК КАЛИЯ И МАГНИЯ КАК ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЙ

Калий. Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой один из основных факторов риска развития ССЗ, инсульта и поражения почек и затрагивает около 1 млрд людей во всем мире. Одной из причин пандемии АГ в России является высокое потребление поваренной соли и низкое — калия. Соотношение натрия и калия в моче при АГ превышает 5,7 [18].

Умеренное потребление калия с пищей может приводить к снижению артериального давления (АД) у лиц с АГ, особенно при отсутствии лекарственной терапии, потреблении большого количества натрия и/или недостаточного — калия (<3500 мг/сут). В отличие от натрия калий усиливает кровоток и способствует вазодилатации в результате гиперполяризации мембран клеток гладкой мускулатуры сосудов после активации Na⁺/K⁺-АТФазы и калиевых каналов. Ионы K⁺ высвобождаются также эндотелиальными клетками в ответ на нейрогуморальные медиаторы и вносят вклад в процесс эндотелийзависимой релаксации сосудов [1].

Повышение потребления калия на 1,64 г может способствовать снижению риска инсульта на 21% (p=0,0007) и ССЗ в целом. Повышение концентрации калия в плазме крови улучшает реполяризацию желудочков и снижает риск аритмии у пациентов с АГ, принимающих некалий-сберегающие диуретики, которые могут нарушать толерантность к глюкозе и повышать риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2) посредством снижения секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой [19, 20]. Назначение калиевых добавок с тиазидными диуретиками позволяет избежать нарушений секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой [21].

Употребление умеренных доз калия с пищей не вызывает тяжелой гиперкалиемии или ухудшения функции почек у людей с нормальной функцией почек, даже на фоне блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Особую осторожность следует соблюдать только пациентам с тяжелыми нарушениями почечной функции [22]. Увеличенное потребление калия рекомендуется для пациентов без нарушений обмена калия в почках для контроля повышенного АД и профилактики инсульта [23, 24].

Магний является эссенциальным кофактором более 40 ферментов, необходимых для обмена углеводов (гексо- и глюкокиназа, фосфофруктомутаза и др.) и более 30 ферментов — для обмена липидов (ацил-КоА-синтетаза среднепечочных и лигаза длинноцепочечных жирных кислот, лецитинхолестеринацилтрансфераза и др.). На фоне дефицита магния активность этих ферментов резко падает, что способствует увеличению жировой массы, риска АГ, ожирения, желчнокаменной болезни и др. Так, у пациентов с ожирением и АГ 3 степени уровень магния в крови ниже, чем с АГ 1 степени [25].

Результаты широкомасштабного российского исследования выявили наличие дефицита магния у 47,8% (n=2000) лиц, обратившихся в лечебные учреждения. Только 6% взрослых пациентов 18–50 лет (n=1453) медицинских организаций Центрального, Северо-Западного, Северного и Сибирского федеральных округов России были обеспечены магнием. Дефицит магния был ассоциирован с гиперкоагуляцией, неврологической патологией (парциальная эпилепсия, неврозы, синдром алкогольной зависимости) и с хроническим воспалением (язвенный колит, аллергия, ишемическая болезнь сердца) [3].

Дефицит магния связан с низкой костной массой и остеопорозом, нарушением структуры (дисплазии) соединительной ткани вследствие дестабилизации транспортного РНК, со снижением активности гиалуронансинтегаз и повышением активности металлопротеиназ, гиалуронидаз и лизиноксидазы [2].

При хроническом дефиците магния нарушается соотношение $Mg^{2+} : Ca^{2+}$ (в норме 1:2) [7]. Более высокое значение отношения $Mg^{2+} : Ca^{2+}$ в питании соответствует более низкой частоте остеопороза, повышенной минеральной плотности кости у мужчин и женщин [2].

Гипомагниемия является также фактором риска obstructивной болезни легких, метаболического синдрома, СД2, болезни Альцгеймера и ССЗ [26–31]. Показано, что увеличение потребления магния на каждые 100 мг/сут сопровождается значимым снижением риска инсульта на 7%, сердечной недостаточности — на 22%, СД2 — на 19%, общей смертности — на 10% [32].

В рандомизированном клиническом исследовании PREDIMED (Профилактика с помощью средиземноморской диеты) выявлена обратная зависимость между потреблением магния с пищей и риском общей смертности и смертности от онкологических заболеваний. У лиц с высоким уровнем потребления магния риск смерти был на 34% ниже вследствие снижения АД, агрегации тромбоцитов, кальцификации и ремоделирования артерий; а также противовоспалительного действия, улучшения функции эндотелия. Он действует как естественный блокатор кальциевых каналов, конкурируя с натрием за сайты связывания на клетках гладких мышц сосудов, повышая уровень простагландина E, связываясь с калием, индуцируя эндотелиально-зависимую вазодилатацию и снижение АД. Магний также является кофактором фермента дельта-6-десатуразы, лимитирующего превращение линолевой кислоты в гамма-линоленовую, способствуя образованию простагландина E1. Его гипотензивный эффект потенцирует комбинация с калием [33].

Посредством регуляции трансмембранного транспорта ионов натрия и калия, блокады кальция магний может влиять на частоту сердечных аритмий. Его дефицит нарушает функционирование мембранной АТФазы и перенос натрия из клетки, а калия — в клетку. Сосудорасширяющие, антиишемические, антиагрегантные, антиаритмические и противовоспалительные свойства магния способствуют снижению риска ССЗ и смертности от них [34].

Магний может играть профилактическую роль, предотвращая развитие СД2, остеопороза, бронхиальной астмы, преэклампсии у беременных, мигрени и ССЗ, образование камней в почках, развитие катаракты, депрессии и др. [15, 35, 36].

НЕОБХОДИМОСТЬ ПЕРЕСМОТРА НОРМ ПОТРЕБЛЕНИЯ КАЛИЯ И МАГНИЯ

В таблице 1 представлены величины рекомендуемых норм потребления (РНП) калия и магния, принятые в разных странах, которые периодически пересматриваются и уточняются по мере накопления научных данных.

Рандомизированные контролируемые испытания, проведенные в Европе, свидетельствуют о том, что потребление калия более 3500 мг/сут оказывает благоприятное влияние на уровень АД у взрослых, а менее 3500 мг/сут — связано с более высоким риском развития инсульта и других ССЗ [37, 38].

С учетом того, что суточное потребление калия менее 3500 мг ассоциировано с повышенным риском развития инсульта вследствие повышенного АД, в проекте норм физиологической потребности в энергии и пищевых веществах (2020 г.) для населения РФ предполагается увеличение РНП для калия с 2500 мг до 3500 мг/сут.

В связи с тем, что дефицит магния может вызывать гипокальциемию и гипокалиемию, нарушать взаимодействие с витамином D [7] и другими веществами [38], а также с учетом опыта США и Франции в проекте норм физиологической потребности в энергии и пищевых веществах (2020 г.) предполагается увеличение РНП для магния с 400 мг до 420 мг/сут.

СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ КАЛИЕМ И МАГНИЕМ

Улучшения обеспеченности этими макроэлементами можно достичь прежде всего повышением их поступления в организм за счет пищевых продуктов (традиционных и специализированных), а также медикаментозных препаратов.

ПИЩЕВЫЕ ИСТОЧНИКИ МАГНИЯ И КАЛИЯ

Простая и экономически эффективная стратегия по коррекции дефицита магния и калия заключается в восполнении недостаточного поступления их с рационом [39].

Таблица 1. Сравнительная оценка рекомендуемых норм потребления калия и магния для взрослого населения разных стран

Страна, год принятия документа	Возраст, лет					Калий, мг старше 18
	Магний, мг					
	18–29	30–39	40–59	60–75	старше 75	
ВОЗ, 2004	260			230–260	230	3510
Великобритания, 2011	300					3500
Япония, 2015	340	370	350–370	320–350	320	2500
Северные страны, 2014	350					3500
EFSA, 2017	350					3500
США, 2011	400	420				4700
Франция, 2016	420					—
Россия, 2008	400					2500
Россия, 2020 (проект)	420					3500

Таблица 2. Основные источники калия и магния в рационе россиян

Пищевой продукт	Содержание, мг / 100 г	Порция, г	% обеспечения суточной потребности за счет 1 порции продукта
Содержание магния			
Семечки подсолнечные	320–420	30	24–32
Орехи	160–270	30	12–20
Каша гречневая, овсяная, пшеничная	21–49	310	16–38
Горох отварной	42	150	15
Картофель отварной	22	250	14
Капуста тушеная	20	250	12
Хлеб из цельного зерна	66	50	8
Молоко, кисломолочные продукты	15	200 мл	7
Содержание калия			
Картофель отварной	500	250	50
Фасоль отварная	439	150	26
Бананы	348	150	21
Курага	1717	30	21
Абрикосы	305	100	12
Помидоры	290	100	12
Каша гречневая	92	310	11

Примечание. Расчет произведен исходя из действующих величин рекомендуемого суточного потребления калия (2500 мг) и магния (400 мг).

В таблице 2 приведено количество калия и магния в пищевых продуктах и блюдах, потребление которых вносит ощутимый вклад в обеспечение организма этими минеральными веществами.

Основными источниками калия в рационе являются картофель, бобовые, овощи и фрукты. Калий хорошо усваивается, особенно в присутствии пиридоксина (90–95%).

Достаточное поступление магния с пищей обеспечивают цельные злаки, зеленые листовые овощи, орехи и др. Он также содержится в хлорофилле растений, морских и сине-зеленых водорослях. Приблизительно 10% суточной потребности в магнии удовлетворяется благодаря питьевой воде [35]. Высокий уровень магния в питьевой воде является важным фактором, снижающим риск смерти от ИБС, особенно среди мужчин. Нижняя граница концентрации магния, не сопряженная с риском ССЗ, но предрасполагающая к патологии желудочно-кишечного тракта, составляет 22 мг/л [40].

Многие природные хелаторы пищевых продуктов (например, фитиновая кислота), образуя комплекс с магнием, уменьшают его всасывание. Хлеб с отрубями содержит значительное количество фитиновой кислоты.

Ее содержание снижается при выпечке дрожжевого хлеба, т. к. в процессе брожения уровень фитатов существенно уменьшается [8].

Всасывание магния снижается и при употреблении овощей с высоким содержанием щавелевой кислоты и ее солей (шпинат) по сравнению с низким (капуста). Затрудняют усвоение магния и фосфаты, содержащиеся в колбасных изделиях. Способствует усвоению магния инулин. Усвояемость магния из минеральных вод с его высоким содержанием приближается к 50%, чуть меньше — величина абсорбции магния из пищи (40–45%) [8].

Дополнительные источники калия и магния

В питании пациентов с хроническими заболеваниями, беременных женщин и других групп населения могут также использоваться специализированные пищевые продукты, биологически активные добавки к пище (БАД), содержащие весомые количества калия и магния [12]. Так, длительный (более 4 нед.) прием калия в составе БАД 1900 пациентами с АГ способствовал снижению уровня систолического АД на 4,48 мм рт. ст., а диастолического — на 2,96 мм рт. ст. Наиболее выраженный антигипертензивный эффект отмечался при исходно низком (<3500 мг/сут) уровне потребления калия, высоком — натрия (≥ 4 г/сут), высоком соотношении Na/K в рационе, отсутствии гипотензивной терапии [1].

Одним из способов восполнения недостатка калия и магния является профилактическое использование соли, в составе которой часть хлорида натрия заменена на соли калия и магния (68% натрия хлорида, 27% калия хлорида и 5% магния сульфата). Такую соль используют взамен обычной соли для приготовления блюд и досаливания пищи.

В качестве природного источника магния в специализированных продуктах и БАД используют сушеные морские минерализованные водоросли *Lithothamnium coralloides* и/или *Lithothamnium calcareum* (6,6%) с содержанием кальция 30–34% и магния 2,3–3,3%, что соответствует 400–600 мг / 100 г растворимого магния. Съедобные морские водоросли аоса (*Ulva pertusa*), ламинария (*Laminaria japonica*) и другие содержат от 400 до 600 мг магния в 100 г. Однако его биодоступность из водорослей очень низкая (менее 5%) [41].

В практической медицине в качестве источника магния используют соли неорганических кислот (оксид с содержанием магния 60%, карбонат — 28,6%, сульфат 7-водный — 9,7%, сульфат безводный — 20%), органических кислот (цитрат магния с 15,8% магния, лактат — с 11,9%), хелаты с аминокислотами (аспарагинат магния — магниевый комплекс 4-водный содержит 6,6% магния). При использовании неорганических солей магния у беременных женщин часто развиваются побочные эффекты: приливы жара, тошнота, головная боль, урежение сердцебиения, связанные с неправильной дозировкой [8]. Поэтому предпочтительно применять его хелаты или соли с органическими кислотами (магния цитрат и магния лактат) [17]. Водорастворимый цитрат является одной из безопасных форм магния, т. к. принимает участие в цикле Кребса.

Наряду с монопрепаратами, содержащими калий (калия хлорид, калия оротат) или магний (магния лактата дигидрат, магния пидолат, магния оротат, магния сульфат), используют комплексные препараты, включающие оба макроэлемента (аспарагинат калия + аспарагинат магния: например, препарат Панангин). Панангин

(1 таблетка содержит калия аспарагинат 158 мг и магния аспарагинат 140 мг) длительно применяется в отечественной и мировой практике, являясь одним из наиболее исследованных и эффективных препаратов аспарагината калия и магния. Несомненным преимуществом этого препарата является сочетание калия и магния, что дает возможность проявиться их синергичному действию [42]. Такое сочетание тем более оправдано, что обмен калия и магния тесно связан, а клинически значимая гипомagneмия обычно развивается на фоне гипокалиемии. Входящая в состав Панангина аспарагиновая кислота является природной аминокислотой, которая способствует проникновению ионов калия и магния в клетки, где включается в метаболизм, входя в состав многих белков, а также играет важную роль в обмене азотистых веществ, реакциях переаминирования и образовании пиримидиновых оснований.

Несмотря на то, что в состав Панангина входят пищевые вещества, он зарегистрирован в качестве лекарственного препарата, поскольку его эффективность подтверждена в ходе клинических исследований. Максимальная суточная доза Панангина в комплексном лечении ССЗ составляет 9 таблеток, что обеспечивает дополнительное поступление 10% калия и 27% магния от их рекомендуемого суточного потребления. С профилактическими целями в качестве источника калия и магния препарат используют и в меньшей дозе (по 1–2 таблетки 3 р./сут) [42]. Небольшое содержание минеральных веществ в 1 таблетке позволяет обеспечить дробный прием этого препарата в течение суток, что повышает усвояемость макроэлементов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время совершенно очевидна целесообразность компенсации дефицита калия и магния в питании как здорового, так и больного человека. На фоне диетологических рекомендаций по оптимизации рациона (исключение высококалорийной, жирной пищи, включение продуктов — доноров магния с низким содержанием фитатов, дополнение диеты клетчаткой и инулинсодержащими продуктами и т. д.) следует также максимально обогащать рацион достаточным количеством этих микронутриентов.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят ООО «Гедеон Рихтер Фарма» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Литература

- Filippini T, Violi F, D'Amico R, Vinceti M. The effect of potassium supplementation on blood pressure in hypertensive subjects: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;230:127–135. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.048.
- Погожева А.В. Значение макро- и микроэлементов пищи в оптимизации минеральной плотности костной ткани. *Consilium Medicum*. 2015;17(2):61–65. [Pogozheva A.V. The importance of macro- and micronutrients in food in optimizing bone mineral density. *Consilium Medicum*. 2015;17(2):61–65 (in Russ.).]
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Кобалава Ж.Д. и др. Дефицит магния и гиперкоагуляционные состояния: метрический анализ данных выборки пациентов 18–50 лет лечебно-профилактических учреждений России. *Кардиология*. 2018;58(4):22–35. [Gromova O.A., Torshin I. Yu., Kobalava Zh.D. et al. Magnesium deficiency and hypercoagulable conditions: metric analysis of data from a sample of patients aged 18–50 of medical institutions in Russia. *Cardiology*. 2018;58(4):22–35 (in Russ.).] DOI: 10.18087/cardio.2018.4.10106.
- Razzaque M.S. Magnesium: are we consuming enough? *Nutrients*. 2018;10(12):1863. DOI: 10.3390/nu10121863.

- Liu S., Liu Q. Personalized magnesium intervention to improve vitamin D metabolism: applying a systems approach for precision nutrition in large randomized trials of diverse populations. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(6):1159–1161. DOI: 10.1093/ajcn/nqy294.
- Dai Q., Zhu X., Manson J.E. et al. Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(6):1249–1258. DOI: 10.1093/ajcn/nqy274.
- Rosanoff A., Dai Qi, Shapses S.A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? *Adv Nutr*. 2016;7(1):25–43. DOI: 10.3945/an.115.008631.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Коденцова В.М. Пищевые продукты: содержание и усвоение магния. *Терапия*. 2016;5(9):50–60. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Koentsova V.M. Food products: the content and absorption of magnesium. *Therapy*. 2016;5(9):50–60 (in Russ.).]
- Иванов К.И., Шадрина О.В., Алексеева Е.Ю. и др. Особенности фактического питания населения Республики Саха (Якутия). *Дальневосточный медицинский журнал*. 2005;2:72–74. [Ivanov K.I., Shadrina O.V., Alekseeva E. Yu. et al. Features of the actual nutrition of the population of the Republic of Sakha (Yakutia). *Far Eastern Medical Journal*. 2005;2:72–74 (in Russ.).]
- Мажаева Т.В., Пермяков Е.В. Питание и здоровье различных категорий населения России и Свердловской области. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2015;2:107–110. [Mazhaeva T.V., Permyakov E.V. Nutrition and health of various categories of the population of Russia and the Sverdlovsk region. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2015;2:107–110 (in Russ.).]
- Виленский И.Я., Минаев Б.Д. Гигиеническая оценка питания взрослого населения Ставропольского края. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(1):76–78. [Vilensky I. Ya., Minaev B.D. Hygienic assessment of adult nutrition in the Stavropol Territory. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2017;12(1):76–78 (in Russ.).]
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Светикова А.А. и др. Эффективность включения в диетотерапию пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и остеопенией специализированного углеводно-белкового продукта, содержащего витамины и минеральные вещества. *Вопросы питания*. 2008;77(6):44–52. [Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Svetikova A.A. et al. The effectiveness of the inclusion in the diet therapy of patients with cardiovascular diseases, obesity and osteopenia of a specialized carbohydrate-protein product containing vitamins and minerals. *Nutrition Issues*. 2008;77(6):44–52 (in Russ.).]
- Копчак Д., Закревский В. Пищевой статус и фактическое питание пациентов с метаболическим синдромом и дисбиозом кишечника. *Российский семейный врач*. 2017;21(3):31–37. [Kopchak D., Zakrevsky V. Nutritional status and actual nutrition of patients with metabolic syndrome and intestinal dysbiosis. *Russian family doctor*. 2017;21(3):31–37 (in Russ.).]
- Ковальчук В.К., Иванова И.Л., Вараны Д.В. Суточное потребление некоторых макроэлементов населением Приморского края. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011;4(46):86–90. [Kovalchuk V.K., Ivanova I.L., Varady D.V. The daily consumption of certain macronutrients by the population of the Primorsky Territory. *Pacific Medical Journal*. 2011;46:86–90 (in Russ.).]
- Reddy P., Edwards L.R. Magnesium supplementation in vitamin D deficiency. *Am J Ther*. 2019;26(1):e124–e132. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000538.
- Workinger J.L., Doyle R.P., Bortz J. Challenges in the diagnosis of magnesium status. *Nutrients*. 2018;10(9):1202. DOI: 10.3390/nu10091202.
- Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Дjobава Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2014;6:33–41. [Serov V.N., Blinov D.V., Zimovina U.V., Jobava E.M. Results of a study on the prevalence of magnesium deficiency in pregnant women. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;6:33–41 (in Russ.).]
- Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–967.
- Аверин Е.Е., Никитин И.Г., Никитин А.Э. Гипокалиемия: обзор современной проблемы. *Медицинский алфавит*. 2018;3(32 (369)):12–18. [Averin E.E., Nikitin I.G., Nikitin A.E. Hypokalemia: a review of the current state of the problem. *Medical alphabet*. 2018;3(32 (369)):12–18 (in Russ.).]
- Аверин Е.Е. Безопасность торасемида в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного перекрестного исследования. *Медицинский совет*. 2016;13:81–84. [Averin E.E. The safety of torasemide in the treatment of chronic heart failure: results of a randomized crossover study. *Medical Council*. 2016;13:81–84 (in Russ.).]
- Ekmekcioglu C., Elmadfa I., Meyer A.L., Moeslinger T. The role of dietary potassium in hypertension and diabetes. *J. Physiol. Biochem*. 2016;72:93–106.
- Cappuccio F.P., Buchanan L.A., Ji C. et al. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials on the effects of potassium supplements on serum potassium and creatinine. *BMJ Open*. 2016;6(8):e011716. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011716.
- Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Никитин И.Г., Созыкин А.В. Место рамиприла в современных рекомендациях по ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет*. 2018;21:34–41. [Averin E.E., Nikitin A.E., Nikitin I.G., Sozykin A.V. The place of ramipril in modern guidelines for the management of patients with cardiovascular disease. *Medical Advice*. 2018;21:34–41 (in Russ.).]
- Аверин Е.Е. Безопасность комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного перекрестного исследования БАСТИОН. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016;4(11):40–46. [Averin E.E. The safety of complex therapy of chronic heart failure: results of a randomized, cross-sectional study of the BASTION. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2016;4(11):40–46 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Регулярное применение Калия и Магния способствует повышению результативности терапии:

♥ **ИБС и ХСН** ¹⁻⁶
(в составе комплексной терапии)
Приказ Министерства здравоохранения РФ
от 24.12.2012 г. №1554н.
Приказ Министерства здравоохранения РФ
от 01.06.2015 г. №405ан

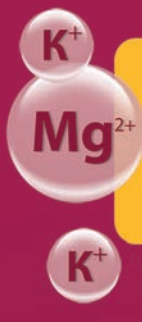
♥ **Нарушений сердечного ритма** ⁷⁻⁸
(особенно в случае использования
сердечных гликозидов)
Приказ Министерства здравоохранения РФ
от 9.11.2012 г. №710н.
Приказ Министерства здравоохранения РФ
от 28.12.2012 г. №1622н

♥ **Артериальной гипертензии** ⁹⁻¹⁴
(особенно в случае использования
петлевых и тиазидных диуретиков)
Приказ Министерства здравоохранения РФ
от 9.11.2012 г. №708н



Панангин® Форте

- **УДВОЕННАЯ ДОЗИРОВКА** -
316 мг Калия и 280 мг Магния
- **УДОБСТВО ПРИЕМА** -
1 таблетка 3 раза в день
- **ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ** -
соблюдение пациентом рекомендаций врача



**НЕ ЗАБУДЬТЕ НАЗНАЧИТЬ ПАНАНГИН®
В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ССЗ**



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

1. CIRCULATION. 2000 NOV 7;102(19):2353-8 ; 2. XU FENGMEI JIA JIZHEN YANG SUHONG. EFFECT OF PANANGIN ON LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE. JOURNAL OF KAIFENG MEDICAL COLLEGE VOL.19 NO. 3, 2000; 3. ZHI YF. ET AL. CLINICAL INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE AGAINST ARRHYTHMIA AND ITS POSSIBLE ANTI-OXIDATIVE MECHANISM. CHIN CRIT CARE MED, 2007 NOV; 19(11):662-6.; 4. ZHANG XING-PING. CLINICAL OBSERVATION OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE. IN THE TREATMENT OF ANGINA PECTORIS OF CORONARY HEART DISEASE. CHONGQING MEDICAL JOURNAL, JANUARY 2003, VOL. 32, ISSUE; 5. WANG HUIQING, WEI QIDA. PANANGIN'S EFFECT ON UNSTABLE ANGINA PECTORIS. JOURNAL OF TIANJIN MEDICAL UNIVERSITY 1999 VOL. 5 NO. 3; 6. THERAPEUTIC EFFECT OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE ON HEART FAILURE TIAN GUOPING, YAN XIBIN, JOURNAL OF HENGYANG MEDICAL COLLEGE VOL. 28 NO. 4 JULY 2000; 7. JACC VOL. 29, NO. 5 APRIL 1997:1028-34; 8. ZHI YF. ET AL. CLINICAL INVESTIGATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF POTASSIUM MAGNESIUM ASPARTATE AGAINST ARRHYTHMIA AND ITS POSSIBLE ANTI-OXIDATIVE MECHANISM. CHIN CRIT CARE MED, 2007 NOV; 19(11):662-6.; 9. ЯНКОВСКАЯ Л.В. РИСК РАЗВИТИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ РЯДА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ДЕФИЦИТЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ: АКЦЕНТ НА МАГНИЙ И КАЛИЙ // МЕЖДУНАРОДНЫЕ ОБЗОРЫ: КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА И ЗДОРОВЬЕ. 2015. №6 (18). С. 23-36; 10. BR MED J (CLIN RES ED). 1983 JUN 11;286(6381):1847-9.; 11. TIAN GUO-PING. EFFECT OF POTASSIUM MAGNESIUM AND ASPARTATE ON INSULIN RESISTANCE IN HYPERTENSION. CHINESE JOURNAL OF ARTERIOSCLEROSIS, 2000, VOL. 8 NO. 4: 1007-3949 (2000)-04-0353-03.; 12. EFFICACY COMPARISON STUDY OF EFFECTS OF PANANGIN AND NIFEDIPINE ON ESSENTIAL HYPERTENSION, MED J NAT DEFENDING FORCES IN NORTH CHINA, AUG. 2003, VOL. 15, NO. 4; 13. J INTERN MED. 1994 AUG;236(2):189-95.; 14. СЫЧЁВА Ю.А.. "РОЛЬ КОРРЕКЦИИ ДИСБАЛАНСА МАКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ" УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ ИМ. И.П. ПАВЛОВА, VOL. 19, NO. 3, 2012, PP. 62-66. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. РУ в РФ П N013093/02 от 13.08.2007 г.

Возможности современной антигипертензивной терапии в лечении артериальной гипертензии у больных с хронической обструктивной болезнью легких

Д.м.н. Н.Ю. Григорьева, М.Е. Королева, Е.С. Кузякина

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород
ГБУЗ НО «ГКБ № 5», Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

На основании последних данных отечественной и зарубежной литературы представлено современное состояние проблемы лечения артериальной гипертензии (АГ) у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). АГ является самой частой коморбидной патологией у больных с ХОБЛ. Акцент сделан на важности изучения различных видов артериального давления (АД) и оценки его динамики под воздействием современной антигипертензивной терапии. Избыточная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных АГ и ХОБЛ подтверждает необходимость специфического терапевтического воздействия с учетом положительного влияния антигипертензивных препаратов на эту систему. Такими свойствами обладают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, в частности фозиноприл. В данной работе показана связь variability АД с выраженностью плейотропных эффектов фозиноприла, его влиянием на функцию эндотелия и давление в легочной артерии, а также его преимущество перед другими антигипертензивными препаратами при лечении больных АГ и ХОБЛ. Авторы приводят результаты собственных наблюдений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, variability артериального давления, функция эндотелия, фозиноприл.

Для цитирования: Григорьева Н.Ю., Королева М.Е., Кузякина Е.С. Возможности современной антигипертензивной терапии в лечении артериальной гипертензии у больных с хронической обструктивной болезнью легких. РМЖ. 2020;3:14–17.

ABSTRACT

Possibilities of modern antihypertensive therapy in the treatment of arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease

N.Yu. Grigorieva, M.E. Koroleva, E.S. Kuzyakina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod
City Clinical Hospital No. 5, Nizhny Novgorod

Based on the latest national and foreign literature data, the current state of the problem concerning arterial hypertension (AH) treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is presented. AH is the most common comorbid pathology in patients with COPD. Emphasis is placed on the importance of studying different types of blood pressure variability and evaluating its dynamics under the exposure of modern antihypertensive therapy. Excessive activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with AH and COPD confirms the need for specific therapeutic effect, given the positive effect of antihypertensive drugs (AHD) on this system. Angiotensin converting enzyme inhibitors, in particular, fosinopril, have such properties. This article shows the association between blood pressure variability and the severity of fosinopril pleiotropic effects, in particular its effect on endothelial function and pulmonary artery pressure, as well as the fosinopril predominance over other AHD in the treatment of AH in patients with COPD. The authors present the results of their own observations.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, blood pressure variability, endothelial function, fosinopril.

For citation: Grigorieva N.Yu., Koroleva M.E., Kuzyakina E.S. Possibilities of modern antihypertensive therapy in the treatment of arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. RMJ. 2020;3:14–17.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ХОБЛ

Артериальная гипертензия (АГ) является самой частой коморбидной патологией у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [1–3]. Частая встречаемость АГ и ХОБЛ обусловлена наличием связи между патогенетическими механизмами этих заболеваний. К данным механизмам можно отнести: расстройства микро-

циркуляции, артериальную гипоксемию и гиперкапнию, измененную гемодинамику в малом круге кровообращения, увеличение секреции альдостерона, избыточную активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadреналовой системы, колебание внутригрудного давления при бронхиальной обструкции и др. [3]. При ХОБЛ легочная недостаточность имеет смешанный характер за счет тканевого, циркуляторного и гипоксического компонентов и через нарушенную функцию эндоте-

лия приводит к более тяжелому течению АГ [1–3]. Вследствие снижения уровня парциального давления кислорода в крови на фоне стимуляции хеморецепторов в сосудах усиливается периферическая вазоконстрикция, а также повышается секреция альдостерона в результате действия адренокортикотропного гормона на функцию надпочечников. При артериальном спазме, который приводит к ишемии паренхимы почек, повышенная секреция юкстагломерулярным аппаратом ренина активирует РААС, что способствует стойкому повышению уровня артериального давления (АД) [2]. Избыточная постоянная активность РААС приводит к тому, что на фоне гипоксии усиливается выработка ангиотензинпревращающего фермента, что способствует повышению АД, а также содержания альдостерона, что может привести к гипокалиемии и снижению силы дыхательных мышц, а в совокупности — к прогрессированию дыхательной недостаточности [1–3]. В результате повышенной активности РААС на фоне гипоксии развивается полицитемия, которая у больных с ХОБЛ за счет подавляющего действия на функцию эндотелия также способствует вазоконстрикции и повышению АД. Следует отметить, что нарушения функции эндотелия развиваются не только у большинства, но и в малом кругу кровообращения, приводя к развитию легочной гипертензии.

На фоне развивающейся эндотелиальной дисфункции у пациентов возникают структурно-функциональные нарушения сосудистой стенки в виде пролиферации и повышения ее жесткости [4]. Возникающая ригидность артерий отрицательно влияет на частоту дыхания, степень бронхиальной обструкции, частоту сердечных сокращений, а также обуславливает повышение центрального систолического и пульсового давления [5–12].

Избыточная активность РААС у больных АГ и ХОБЛ подтверждает необходимость специфического терапевтического воздействия с учетом положительного влияния антигипертензивных препаратов на эту систему. Такими свойствами обладают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [4]. Уникальность использования иАПФ при сочетанной патологии состоит в том, что они дают двойной терапевтический эффект: ослабляют агрессию ангиотензина II (прессорное звено) и тем самым оказывают такие важные эффекты, как уменьшение давления в легочной артерии, кардио- и вазопротекция, бронходилатация [2, 3], и усиливают защитное действие брадикинина (депрессорное звено). Именно брадикининовый механизм действия иАПФ, играющий важную роль в ремоделировании сердца и сосудов, лежит в основе возникновения кашля, который, однако, встречается крайне редко, составляя в среднем не более 5% [4].

ЗНАЧЕНИЕ ВАРИАбельНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Доказано, что не только высокий уровень, но и повышенная вариабельность АД (ВАД), т. е. отклонения АД от среднего уровня за определенный промежуток времени, ассоциируется с поражением органов-мишеней [5–8] и признается фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [6, 7]. ВАД обусловлена целым рядом причин: нейро-рефлекторных, гуморальных, поведенческих и др. [4].

В настоящее время единой классификации ВАД нет. Все ритмические колебания АД (beat-to-beat variability) делятся на краткосрочную ВАД (short-term blood pressure

variability), включающую внутривизитную и суточную; среднесрочную ВАД, или ВАД в разные дни (day-to-day blood pressure variability); долгосрочную ВАД (long term blood pressure variability), а именно межвизитную и сезонную [4, 5].

Чтобы оценить ВАД, применяют разные показатели. Чаще используется стандартное отклонение (standard deviation, SD) или коэффициент вариаций (coefficient of variations), равный SD/M , где M — среднее значение АД [4]. Суточную ВАД рекомендуют рассчитывать с поправкой на периоды фактической продолжительности дня и ночи (SDdn) [4]. Также важно рассчитывать разницу между максимальным и минимальным значениями систолического АД, как правило, за определенный период времени при самоконтроле больным уровня АД [7, 13].

В 2010 г. проведено первое крупное исследование, включавшее изучение ВАД (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, ASCOT) [14].

Позднее (2015) появились данные субанализа исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), в котором изучалась межвизитная ВАД систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) с целью изучения их прогностической значимости [15].

По данным других исследователей (К.М. Diaz et al., 2014), анализ межвизитной ВАД доказал, что при увеличении вариабельности САД на каждые 5 мм рт. ст. повышается риск ишемической болезни сердца на 27%, инсульта — на 17%, общей смертности — на 22% [16].

Изучалось также влияние антигипертензивных препаратов на ВАД. В частности, существуют отдельные исследования, в которых оценивались результаты монотерапии разными классами препаратов на долгосрочную ВАД в сравнении с плацебо [17].

Влияние ингибиторов АПФ НА ВАРИАбельНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Длительный положительный опыт использования иАПФ фозиноприла у больных АГ и ХОБЛ позволил нам определить этот препарат как стратегически важный в лечении данной категории пациентов, т. к. он обладает не только выраженным гипотензивным действием (рис. 1, 2), но и значимыми плейотропными эффектами, а также протективным влиянием на течение ХОБЛ [18].

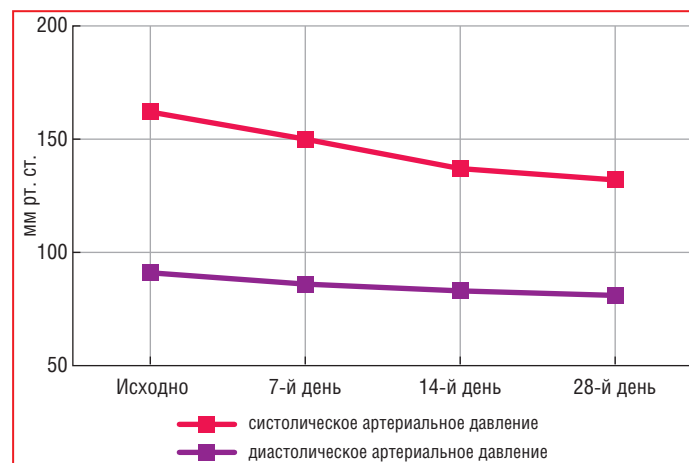


Рис. 1. Динамика систолического и диастолического АД в течение первого месяца лечения фозиноприлом

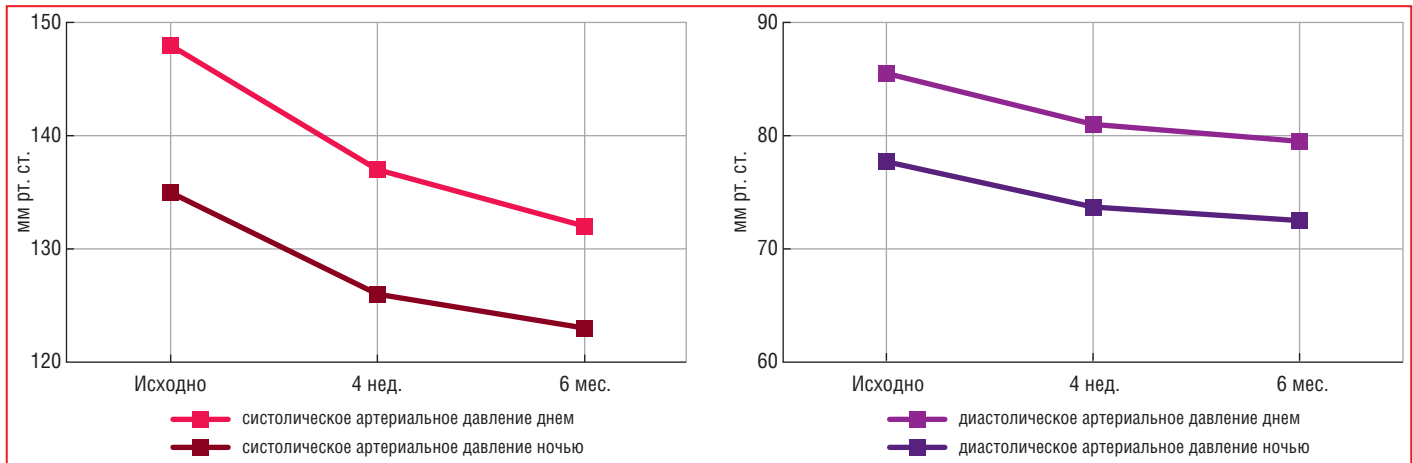


Рис. 2. Динамика систолического (А) и диастолического (В) АД днем и ночью по результатам суточного мониторирования АД у исследуемых больных в течение 6 мес. лечения фозиноприлом

Кроме того, нами изучено влияние фозиноприла у больных АГ в сочетании с ХОБЛ на краткосрочную, суточную и долгосрочную ВАД [18]. Показано, что по результатам суточного мониторирования АД отмечалось снижение как дневной, так и ночной ВАД. Вариабельность САД днем при лечении фозиноприлом была исходно $16,3 \pm 4,3$ мм рт. ст. и на фоне лечения через 6 мес. достоверно снизилась до $13,5 \pm 2,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Вариабельность САД в ночное время исходно была $17,0 \pm 10,7$ мм рт. ст. и через 6 мес. составила $15,0 \pm 8,7$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Вариабельность ДАД днем исходно была $12,6 \pm 4,3$ мм рт. ст. и снизилась до $9,9 \pm 1,6$ мм рт. ст. через 6 мес. исследования ($p < 0,001$). Вариабельность ДАД в ночное время исходно была $11,7 \pm 6,7$ мм рт. ст. и снизилась до $10,9 \pm 7,9$ мм рт. ст. через 6 мес. исследования ($p = 0,2$).

При изучении краткосрочной ВАД на 28-й день лечения фозиноприлом внутривизитная вариабельность ДАД между вторым и третьим измерениями стала достоверно ниже ($p = 0,04$).

Также нами был проанализирован такой вариант ВАД, как разница между максимальным и минимальным значением САД (ММД). Данная ВАД рассчитывалась через 2 нед. и через 4 нед. исследования для оценки эффективности назначенного лекарственного препарата. Средние значения ММД через 2 нед. составили $50,0 [45,0; 58,0]$ мм рт. ст. и через 4 нед. — $40,0 [38,0; 46,0]$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), что подтверждает эффективность фозиноприла уже в течение первого месяца лечения.

Плейотропные эффекты ингибиторов АПФ

Давление в легочной артерии — важный показатель перегрузки как правых, так и левых отделов сердца у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ, который может меняться под воздействием правильного лечения. В связи с этим нами оценена динамика изменений этого показателя на фоне лечения. Исходно у исследуемых нами больных среднее давление в легочной артерии несколько превышало норму и составляло $19,5 \pm 3,6$ мм рт. ст. Через 6 мес. исследования давление в легочной артерии снизилось у 20 (67%) пациентов до уровня $18,4 \pm 2,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Дисфункция эндотелия — еще один важный механизм, запускающий повреждение сердечно-сосудистого континуума. Системное воспаление, наблюдаемое при ХОБЛ, представляется ключевым детерминантом развития легоч-

ной и системной дисфункции эндотелия, хотя точные патофизиологические механизмы этого процесса до сих пор неизвестны [18]. Несомненно, что значимая дисфункция эндотелия у больных с ХОБЛ способствует более активному протеканию как сердечно-сосудистого, так и легочного ремоделирования с преимущественной дилатацией всех камер сердца и формированием хронического легочного сердца [12, 18]. В связи с этим поиск лекарственных препаратов, которые помимо антигипертензивного действия оказывали бы положительное влияние на функцию эндотелия, является важной задачей.

В наших работах было показано, что при выполнении пробы с эндотелий-зависимой вазодилатацией исходно дилатационная реакция плечевой артерии была снижена у всех больных АГ и ХОБЛ, однако произошло достоверное улучшение через 6 мес. лечения, в частности фозиноприлом (рис. 3).

Гипоксия при ХОБЛ запускает активацию процессов свободнорадикального и перекисного окисления и, следовательно, способствует развитию оксидативного стресса, что наряду с дисфункцией эндотелия служит связующим звеном между ХОБЛ и АГ. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) способствует повреждению клеточных мембран. Окислительный стресс является пусковым механизмом в патофизиологии ХОБЛ, приводя как к прогрессированию бронхиального повреждения и легочной гипертензии, так и к системным расстройствам. Накопление

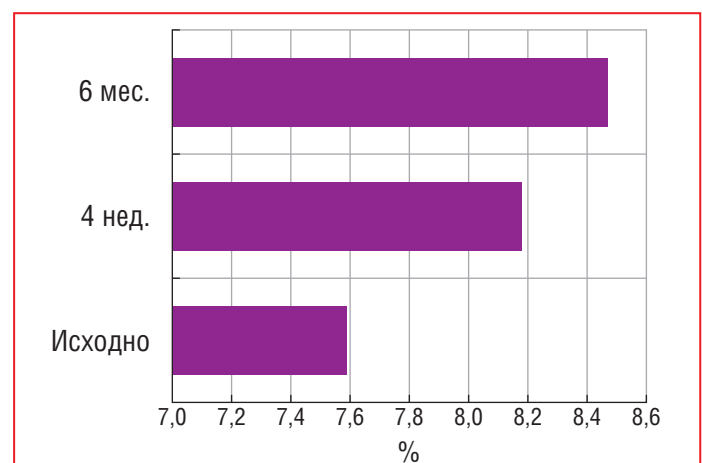


Рис. 3. Динамика пробы с эндотелий-зависимой вазодилатацией при лечении фозиноприлом

конечных продуктов ПОЛ сопровождается вазоконстрикцией артериол и повышением общего периферического сопротивления, что вносит вклад в формирование АГ у больных ХОБЛ [12, 19, 20]. ПОЛ является одним из важных звеньев, запускающих каскад патологических реакций как при ХОБЛ, так и при АГ [20]. По нашим данным, у пациентов с АГ и ХОБЛ через 6 мес. лечения фозиноприлом отмечалось достоверное улучшение показателей ПОЛ.

Первичные продукты ПОЛ запускают системную воспалительную реакцию, в ходе которой происходит усиление агрегационной активности тромбоцитов и адгезии нейтрофилов к эндотелию, нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации в результате изменения синтеза вазодилаторных компонентов (простациклина, оксида азота) и всех последующих эффектов вазоконстрикторов [20].

Полученные нами данные показали, что у больных протекают одни и те же свободнорадикальные процессы со смещением в сторону увеличения оксидантов. Это позволяет высказать предположение, что с ранних этапов развития коморбидной патологии имеет место единый патофизиологический процесс в развитии АГ и ХОБЛ. Важен факт того, что через 6 мес. лечения фозиноприлом отмечалась достоверная положительная динамика показателей липидного обмена, что подтверждает плейотропное действие препарата.

Анализ показателей, характеризующих системное воспаление, окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию, подтверждает отрицательное действие ХОБЛ на начальные звенья сердечно-сосудистого континуума и говорит о необходимости ранней диагностики сочетанной патологии АГ и ХОБЛ и активного применения эффективных лекарственных препаратов для лечения АГ на фоне ХОБЛ. Использование фозиноприла у указанной категории больных показало его положительное влияние не только на уровень АД, но и на течение ХОБЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный больной терапевтического профиля — это больной с выраженной коморбидностью, центральное место в которой занимает АГ. Наличие общих факторов риска с ХОБЛ, а также некоторые пересечения патогенеза позволяют рассматривать АГ и ХОБЛ как коморбидные заболевания. Особенности развития АГ при ХОБЛ заставляют, с одной стороны, искать эффективные гипотензивные лекарственные средства, действующие на различные звенья патогенеза, а с другой — оценивать их безопасность в плане побочного действия, прежде всего на бронхолегочную систему. Бесспорными лидерами в этой ситуации являются блокаторы РААС. Собственный опыт применения фозиноприла доказал эффективное снижение АД при одновременной реализации плейотропных эффектов у больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

Литература

1. Mahboub B., Alzaabi A., Iqbal M.N. Co-morbidities associated with COPD in the Middle East and North Africa region: association with severity and exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:273–280.
2. Cazzola M., Calzetta L., Rinaldi B. et al. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Cardiovascular Diseases. *Drugs.* 2017;77(7):721–732. DOI: 10.1007/s40265-017-0731-3.
3. Gungor Z.B., Sipahioglu N., Sonmez H. et al. Endothelial dysfunction markers in low cardiovascular risk individuals: comparison of males and females. *J Med Biochem.* 2017;36(1):62–72.
4. Höcht C. Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications. *Hypertension.* 2013;2013:398485. DOI: 10.5402/2013/398485.
5. Vidal-Petiot E., Stebbins A., Chiswell K. et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. Insights from the STABILITY trial. *Eur Heart J.* 2017;38(37):2813–2822.
6. Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Павлеева Е.Е. Вариабельность артериального давления. Межжизитная вариабельность артериального давления. *Кардиология.* 2017;57(11):68–75. [Ostroumova O.D., Borisova E.V., Pavleeva E.E. Blood pressure variability. Cross-flow variability of blood pressure. *Cardiology.* 2017;57(11):68–75 (in Russ.)].
7. Parati G., Ochoa J.E., Lombardi C., Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep.* 2015 Apr;17(4):537. DOI: 10.1007/s11906-015-0537-1.
8. Münzel T., Camici G.G., Maack C. et al. Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: part 2 of a 3-part series. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jul 11;70(2):212–229. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.035.
9. Tomiyama H., Ishizu T., Kohro R. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. *Int J Cardiol.* 2018;253:161–166.
10. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104.
11. Национальные рекомендации по ХОБЛ. Минздрав России; РНМОТ, 2018. (Электронный ресурс). URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>. Дата обращения: 09.03.2018. [National COPD recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation; RNMOT, 2018. (Electronic resource). URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>. Access date: 09.03.2018 75 (in Russ.)].
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2019. (Electronic resource). URL: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en>. Access date: 15.02.2019.
13. Платонова Е.В., Горбунов В.М., Шальнова С.А., Деев А.Д. Потенциал и парадоксы изучения домашней вариабельности артериального давления. *Кардиология.* 2015;8:68–75. [Platonova E.V., Gorbunov V.M., Shalnova S.A., Deev A.D. The potential and paradoxes of studying home blood pressure variability. *Cardiology.* 2015;8:68–75 (in Russ.)].
14. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):469–480.
15. Muntner P., Whittle J., Lynch A.I. et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: a cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2015;163(5):329–338.
16. Diaz K.M., Tanner R.M., Falzon L. et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2014; 64(5):965–982.
17. Webb A.J.S., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P.M. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:906–915.
18. Григорьева Н.Ю., Королева М.Е. Влияние азилсартана медоксомила на вариабельность артериального давления у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Лечащий врач.* 2019;7:17–23. [Grigoryeva N.Yu., Koroleva M.E. The effect of azilsartan medoxomil on blood pressure variability in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapist.* 2019;7:17–23 (in Russ.)].
19. Fischer B.M., Voynow J.A., Ghio A.J. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:76.
20. Sunnetcioglu A., Alp H.H., Sertogullarandan B. et al. Evaluation of oxidative damage and antioxidant mechanisms in COPD, lung cancer, and obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Care.* 2016;61(2):205–211. DOI: 10.4187/respcare.04209.

Полиморфизм генов MTHFR, GP1BA, FGA при тромбозе легочной артерии

Н.М. Крючкова¹, Т.Е. Федорова², д.м.н. А.А. Чернова², профессор С.Ю. Никулина²

¹КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск

²ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

РЕЗЮМЕ

Венозные тромбозы, включающие тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), — 3-я по распространенности после ишемической болезни сердца и инсульта сердечно-сосудистая патология, которая является причиной смерти огромного числа как стационарных, так и амбулаторных пациентов. В развитии ТЭЛА играют роль приобретенные и генетические факторы. В данной статье представлен научный обзор литературы из баз данных OMIM, PubMed за последние 20 лет, касающейся: а) гена гликопротеина Ib альфа (GP1BA), который находится на поверхности мембраны тромбоцита и выполняет роль рецептора для фактора Виллебранда; б) гена, отвечающего за кодирование полипептида фибриногена альфа (FGA); в) гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), которая катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилентетрагидрофолат, необходимый для повторного метилирования гомоцистеина в метионин. Проанализированы механизмы действия данных генов, их структура и функционирование белков, кодируемых данными генами. Отражены результаты опубликованных исследований, которые свидетельствуют о роли данных генов в развитии не только венозных эмболий, но и других сердечно-сосудистых заболеваний. На примере ряда исследований продемонстрирована ассоциация генов GP1BA, FGA и MTHFR с развитием ТЭЛА.

Ключевые слова: ген, гликопротеин Ib альфа, метилентетрагидрофолатредуктаза, фибриноген альфа, GP1BA, FGA, MTHFR, венозные тромбозы, тромбоз легочной артерии.

Для цитирования: Крючкова Н.М., Федорова Т.Е., Чернова А.А., Никулина С.Ю. Полиморфизм генов MTHFR, GP1BA, FGA при тромбозе легочной артерии. РМЖ. 2020;3:18–20.

ABSTRACT

Polymorphism of MTHFR, GP1BA, FGA genes in pulmonary embolism

N.M. Kryuchkova¹, T.E. Fedorova², A.A. Chernova², S.Yu. Nikulina²

¹Krasnoyarsk Trans-Regional Clinical Hospital No. 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk

²Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk

Venous thromboembolism, which includes pulmonary embolism (PE), is the third most common cardiovascular disease after coronary heart disease and stroke of cardiovascular morbidity, which causes a large number of fatal outcomes in both inpatient and outpatient patients. Acquired and genetic factors play the important role in the PE pathogenesis. This article reflects a scientific literature review using OMIM and PubMed databases for the last 20 years concerning the glycoprotein Ib alpha (GP1BA) gene, which is located on the surface of the platelet membrane and acts as a receptor for von Willebrand factor; the gene responsible for encoding the fibrinogen alpha (FGA) polypeptide, as well as the gene encoding methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). MTHFR catalyzes the conversion of 5,10-methylenetetrahydrofolate to 5-methylenetetrahydrofolate, necessary for the re-methylation of homocysteine to methionine. These genes mechanisms of action, their structure and proteins functioning encoded by them were analyzed. The article also presents data from published studies that indicate the role of these genes in the pathogenesis of not only venous thromboembolism, but also other cardiovascular diseases. Several studies have demonstrated the association of these genes with the PE occurrence.

Keywords: gene, glycoprotein Ib alpha, methylenetetrahydrofolate reductase, fibrinogen alpha, GP1BA, FGA, MTHFR, multifactorial disease, venous thromboembolism, pulmonary embolism.

For citation: Kryuchkova N.M., Fedorova T.E., Chernova A.A., Nikulina S.Yu. Polymorphism of MTHFR, GP1BA, FGA genes in pulmonary embolism. RMJ. 2020;3:18–20.

ВВЕДЕНИЕ

Венозная тромбоз (ВТЭ) — 3-я по распространенности после ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта сердечно-сосудистой патологии, которая является причиной смерти огромного числа как стационарных, так и амбулаторных пациентов. ВТЭ реализуется в двух основных патологиях: тромбозе глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбозе легочной артерии (ТЭЛА) [1]. В популяции ТГВ регистрируется у 160, ТЭЛА — у 60 человек на 100 000 населения еже-

годно [2, 3]. В развитии ВТЭ играют роль как генетические факторы, так и приобретенные (второе подтверждается увеличением числа случаев ВТЭ с увеличением возраста пациентов). Генетическая предрасположенность обусловлена полиморфизмами генов, которые путем синтеза белковых структур реализуют свои эффекты через систему гемостаза. Даже небольшие изменения в генной структуре ведут к формированию измененного белка, будь это фермент или составная часть рецептора на мембране тромбоцита, который может повлиять

на гемостаз. Наследственные патологии гемостаза называют тромбофилией. По определению З.С. Баркагана и А.П. Момот тромбофилия — это нарушение гемостаза и реологии крови с последующим развитием венозных и артериальных тромбозов, ведущих к ишемизации органов и тканей [4].

Проведено огромное количество исследований генетической детерминированности ТЭЛА, исследованы различные полиморфизмы генов. Наиболее изучены полиморфизмы гена фактора Лейдена (V), гена протромбина (II) и множество других, но до сих пор остаются неясности в вопросах генетической природы ТЭЛА. Проанализировав данные мировой литературы, мы выяснили, что нет достаточных сведений о таких полиморфизмах, как: -5T/C гена гликопротеина Ib альфа (*GP1BA*), Thr312Ala — гена α -фибриногена (*FGA*) и 677C/T — гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), что и явилось предметом нашего научного интереса.

Полиморфизм -5T/C гена *GP1BA*

Ген *GP1BA* расположен на коротком плече 17-й хромосомы, локус 13.2. Он кодирует гликопротеин Ib альфа, который находится на поверхности мембраны тромбоцита и выполняет роль рецептора фактора Виллебранда. Главная часть рецептора является гетеродимером, состоящим из двух цепочек полипептида: альфа- и бета-цепи, которые связаны дисульфидными связями [5]. Гликопротеин Ib альфа с фактором Виллебранда инициируют прикрепление тромбоцитов к поврежденному участку сосудистой стенки, а также вызывают внутриклеточный каскад реакций, который приводит к скоплению тромбоцитов и формированию тромба [6]. Полиморфизм -5T/C гена *GP1BA* был изучен во взаимосвязи с различными сосудистыми заболеваниями.

Так, Н. Douglas et al. в 2002 г. изучали роль данного полиморфизма при коронарном тромбозе и развитии инфаркта миокарда (ИМ). Исследование проведено с участием 256 пациентов в возрасте от 33 до 80 лет. По результатам исследования выявлено, что генотип ТТ может быть значимым фактором риска развития ИМ, в то время как гетерозиготный генотип ТС, наоборот, обладает протективным действием в отношении развития ИМ [7].

В исследовании R.I. Baker et al. изучалась роль данного полиморфизма в отношении развития первого эпизода ишемического инсульта. Обнаружено, что полиморфизм -5T/C встречался чаще в группе больных с инсультом (32,2%), чем в контрольной группе (22,8%); на основании этого исследователи пришли к заключению, что полиморфизм -5T/C является независимым фактором риска возникновения первого эпизода ишемического инсульта [8].

В 2009 г. A. Soyulu et al. провели исследование по изучению роли полиморфизма -5T/C в развитии массивной и сегментарной ТЭЛА. В исследовании приняли участие 42 пациента с массивной (одна группа) и сегментарной (другая группа) ТЭЛА. У каждого пациента определено наличие или отсутствие -5T/C. По результатам исследования установлено, что большинство пациентов с полиморфизмом -5T/C относились к группе с массивной ТЭЛА [9].

Таким образом, данный полиморфизм не только располагает к сосудистым событиям, но и является предиктором более тяжелого течения заболевания.

Полиморфизм Thr312Ala гена *FGA*

Ген *FGA* расположен на длинном плече 4-й хромосомы, локус 31.3. Фибриноген — это растворимый предшественник фибрина, плазменный гликопротеин, синтезируемый в печени. Его молекула является димером, каждая субъединица которого состоит из трех типов полипептидных цепей: альфа (*FGA*), бета (*FGB*) и гамма (*FGG*). Тромбин служит причиной ограниченного расщепления белка молекулы фибриногена, он способствует последовательному отщеплению фибринопептидов А и В от альфа- и бета-цепей, превращая фибриноген тем самым в фибрин-мономер, который, полимеризуясь, составляет основу фибринового тромба [10].

Ранее был обнаружен полиморфизм гена *FGA*, при котором происходит замена аминокислоты тимина на аминокислоту аланин в положении 312 (Thr312Ala) [11]. Участок гена, в котором расположен данный полиморфизм, кодирует часть фибриногена, ответственную за взаимодействие с фактором XIIIa свертывания, также в этой части белка расположен центр взаимодействия α 2-антиплазмина и фибрина [12]. Это приводит к локализации α 2-антиплазмина в сгустке фибрина и помогает защитить фибриновый сгусток от распада под действием плазмина [13]. Помимо этого, участок фибриногена, охватывающего α -фибриноген, улучшает активацию фактора XIII путем снижения концентрации Ca^{2+} , необходимого для разобщения субъединиц А и В фактора XIII свертывания [14]. Таким образом, полиморфизм Thr312Ala может влиять на прочность сгустка и его эластичность путем вмешательства в XIIIa-зависимые процессы перекрестных связей.

A.M. Carter et al. в своем исследовании изучали влияние полиморфизма Thr312Ala гена *FGA* на смертность от инсульта у лиц с синусовым ритмом и наличием фибрилляции предсердий. Также была рассмотрена взаимосвязь между видами инсульта. В исследование были включены пациенты с ишемическим инсультом и здоровые добровольцы. Не было выявлено достоверного различия в распределении генотипа у здоровых людей и больных, перенесших ишемический инсульт, как и корреляции между видами инсульта и наличием полиморфизма. Но показана связь между генотипом пациентов, перенесших инсульт, и сердечным ритмом: частота встречаемости полиморфизма достоверно выше у пациентов с фибрилляцией предсердий в сравнении с таковой у пациентов с синусовым ритмом. Таким образом, наличие полиморфизма Thr312Ala может приводить к повышенному риску эмболизации расположенным в предсердии сгустком [15].

Целью другого исследования A.M. Carter et al. было выявление связи между наличием полиморфизма Thr312Ala, ТГВ и ТЭЛА. В исследовании участвовали 122 пациента с ТГВ, 99 пациентов с ТЭЛА и 254 здоровых добровольца (контрольная группа). По результатам исследования наблюдалось следующее распределение генотипа в группах: у пациентов с ТЭЛА — ТТ 49%, ТА 36%, АА 15%, с ТГВ — ТТ 50%, ТА 42%, АА 8%, что достоверно отличалось от данных контрольной группы: ТТ 60%, ТА 34%, АА 6%. Эти результаты поддерживают гипотезу о том, что полиморфизм Thr312Ala изменяет XIII-зависимое перекрестное сшивание, делая сформированный сгусток фибрина более восприимчивым к дефрагментации, а значит, эмболизации [16].

В другом исследовании выявлен повышенный риск ВТЭ у пациентов с полиморфизмом Thr312Ala и генотипом АА в сравнении с пациентами, имеющими генотип ТТ. Эти результаты предполагают, что альфа-фибриноген Thr312Ala вовлечен в патогенез ВТЭ [17].

Полиморфизм 677С/Т гена *MTHFR*

Ген, кодирующий *MTHFR*, расположен на коротком плече 1-й хромосомы, локус 36.22. *MTHFR* катализирует превращение 5,10-метилтетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, необходимый для повторного метилирования гомоцистеина в метионин. Замена цитозина на тимин в положении 677 приводит к снижению ферментативной активности *MTHFR* на 30% по сравнению с исходной [18].

В 1997 г. Н. Morita et al. изучили 362 японских пациентов-мужчин с ангиографически подтвержденным атеросклеротическим поражением коронарных артерий и 778 пациентов контрольной группы и сделали вывод, что полиморфизм может являться фактором риска заболевания коронарных артерий [19]. М. Klerk et al. подтвердили данную гипотезу, проанализировав риск ИБС у пациентов с полиморфизмом 677С/Т. Они пришли к заключению, что у людей с генотипом *MTHFR* 677ТТ значительно более высокий риск ИБС, особенно в сочетании с низким уровнем фолата. Эти результаты поддержали гипотезу о том, что неправильный метаболизм фолата приводит к повышенному уровню гомоцистеина, который является причиной увеличения риска ИБС [20].

В 2002 г. проведено исследование по изучению связи между риском развития инсульта и гипергомоцистеинемией с полиморфизмом 677С/Т. Исследователи пришли к выводу, что данный полиморфизм незначительно влияет на предрасположенность к ишемическому инсульту [21].

В другом исследовании принимали участие 4475 пациентов, из них с ТГВ — 2519, с ТЭЛА — 1315 пациентов, с ТГВ в сочетании с ТЭЛА — 541 пациент, в контрольной группе — 4856 пациентов. Генотип *MTHFR* 677ТТ присутствовал у 440 пациентов (10%) с той или иной патологией и у 517 пациентов (11%) в контрольной группе, а генотип 677СС — у 1891 пациента (43%) с той или иной патологией и у 2094 пациентов (43%) в контрольной группе. Так как по распределению генотипов исследуемые группы не имели существенных отличий от контроля, то повышенный риск, связанный с аллелью Т, не был выявлен [22].

В исследовании А. Karimi et al. также не доказана роль полиморфизма в развитии тромбоэмболии, т. к. по частоте полиморфизма 677С/Т группа пациентов с ТЭЛА достоверно не отличалась от контрольной группы. Распространенность носителей гомозигот данного полиморфизма значительно выше в группе ТГВ, но не ТЭЛА по сравнению с контрольной группой [23].

В метаанализе 24 исследований было изучено влияние полиморфизма 677С/Т на частоту возникновения тромбоэмболических венозных осложнений в популяции китайского населения. Было проанализировано 11 статей на английском языке и 13 — на китайском. Эти исследования включали 2339 пациентов с тромбоэмболическими осложнениями и 4048 человек контрольной группы. Метаанализ показал, что у представителей китайского населения частота венозных тромбоэмболий достоверно коррелирует с наличием полиморфизма 677С/Т [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противоречивые результаты разных работ подтверждают необходимость дальнейшего изучения вопроса о влия-

нии генетических факторов на возникновение ВТЭ, в т. ч. ТЭЛА. Таким образом, несмотря на многолетнее изучение генов предрасположенности к ТЭЛА, вопрос об их роли в развитии этого заболевания остается открытым. Изучение роли полиморфизмов в развитии ТЭЛА в настоящее время актуально ввиду ежегодного увеличения заболеваемости и смертности от данной патологии.

Литература

- Souto J.C., Almasry L., Borrell M. et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia. *Am J Hum Genet.* 2000;67(6):1452-1459.
- Яковлев В.Б., Яковлева М.В. Венозные тромбоэмболические осложнения: диагностика, лечение, профилактика. *Рос. мед. вестн.* 2002;23-28. [Yakovlev V.B., Yakovleva M.V. Venous thromboembolic complications: diagnosis, treatment, prevention. *Russian Medical News.* 2002;23-28 (in Russ.).]
- Демехова М.Ю. Гормональная контрацепция и венозные тромбоэмболические осложнения у женщин. *РМЖ. Мать и дитя.* 2017;12:884-888. [Demekhova M.Yu. Hormonal contraception and venous thromboembolic complications in women. *RMJ.* 2017;12:884-888 (in Russ.).]
- Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед; 2001. [Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostics and controlled therapy of hemostasis disturbances [the 2 edition supplemented]. M.: Newdiamed; 2001 (in Russ.).]
- Othman M., Emsley J. Gene of the issue: GP1BA gene mutations associated with bleeding. *Platelets.* 2017;28(8):832-836.
- Savage B., Almus-Jacobs F., Ruggeri Z.M. Specific synergy of multiple substrate — receptor interactions in platelet thrombus formation under flow. *Cell.* 1998;94:657-666.
- Douglas H., Michaelides K., Gorog D.A. et al. Platelet membrane glycoprotein Ibalph gene -5T/C Kozak sequence. Polymorphism as an independent risk factor for the occurrence of coronary thrombosis. *Heart.* 2002;87(1):70-74.
- Baker R.L., Eikelboom J., Lofthouse E. et al. Platelet glycoprotein Ibalph Kozak polymorphism is associated with an increased risk of ischemic stroke. *Blood.* 2001;98(1):36-40.
- Soylu A., Tokaç M., Cora T. et al. Platelet glycoprotein Ibalph gene polymorphism and massive or submassive pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;27(3):259-266.
- Dayhoff M.O. Atlas of Protein Sequence and Structure. Fibrinogen and fibrinopeptides. Washington: National Biomedical Research Foundation. 1972;5: D87-D97.
- Baumann R.E., Henschen A.H. Human fibrinogen polymorphic site analysis by restriction endonuclease digestion and allele-specific polymerase chain reaction amplification: identification of polymorphisms at positions Aa312 and Bβ448. *Blood.* 1993;82:2117-2124.
- Muszbec L., Adany R., Mikkola H. Novel aspects of blood coagulation factor XIII, I: structure, distribution, activation, and function. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1996;33:357-421.
- Kimura S., Aoki N. Cross-linking site in fibrinogen for α2-plasmin inhibitor. *J Biol Chem.* 1986;261:15591-15595.
- Credo R.B., Curtis C.G., Lorand L. A-Chain domain of fibrinogen controls generation of fibrinoligase (coagulation factor xiii): calcium ion regulatory aspects. *Biochemistry.* 1981;20:3770-3778.
- Carter A.M., Catto A.J., Grant P.J. Association of the alpha-fibrinogen Thr312Ala polymorphism with poststroke mortality in subjects with atrial fibrillation. *Circulation.* 1999;99:2423-2426.
- Carter A.M., Catto A.J., Kohler H.P. et al. Alpha-fibrinogen Thr312Ala polymorphism and venous thromboembolism. *Blood.* 2000;96:1177-1179.
- Rasmussen-Torvik L.J., Cushman M., Tsai M.Y. et al. The association of alpha-fibrinogen Thr312Ala polymorphism and venous thromboembolism in the LITE study. *Thromb Res.* 2007;121(1):1-7.
- Goyette P., Sumner J.S., Milos R. et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and Mutation identification. *Nat Genet.* 1994;7(2):195-200.
- Morita H., Taguchi J., Kurihara H. et al. Y. Genetic polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) as a risk factor for coronary artery disease. *Circulation.* 1997;95(8):2032-2036.
- Klerk M., Verhoef P., Clarke R. et al. *MTHFR* Studies Collaboration Group. *MTHFR* 677C/T polymorphism and risk of coronary heart Disease: a meta-analysis. *JAMA.* 2002;288(16):2023-2031.
- Kelly P.J., Rosand J., Kistler J.P. et al. Homocysteine, *MTHFR* 677C/T polymorphism, and risk of ischemic stroke: Results of a meta-analysis. *Neurology.* 2002;59(4):529-536.
- Irene D., Bezemer R., Carine J.M. et al. No association between the common *MTHFR* 677C->T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Arch Intern Med.* 2007;167(5):497-501.
- Karimi A., Abolhasani M., Hashemzadeh-Chaleshtori M. et al. Preliminary study of inherited thrombophilic risk factors in different clinical manifestations of venous thromboembolism in central Iran. *Indian J Med Res.* 2015;142(1):46-52.
- Zhang P., Gao X., Zhang Y. et al. Association between *MTHFR* C677T polymorphism and venous thromboembolism risk in The Chinese population: a meta-analysis of 24 case-controlled studies. *Angiology.* 2015;66(5):422-432.

ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕССИЙ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПОЛИКЛИНИК АМБУЛАТОРНЫЙ ПРИЁМ

Сессия № 31 | 10 сентября 2020
«Бюро амбулаторных услуг»



УЧАСТИЕ В СЕССИЯХ БЕСПЛАТНОЕ!

Малый конференц-зал Административного Здания по адресу: ул. Новый Арбат, д.36. (м. Смоленская), Москва

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи

www.rmj.ru



Полные тексты статей и рекомендации для практикующих врачей.
Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное»
после регистрации в личном кабинете!

Тактика ведения пациентов с внезапным подъемом артериального давления

Профессор Н.И. Гапонова, профессор В.Р. Абдрахманов

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается эффективность применения каптоприла при лечении пациентов с внезапным повышением уровня артериального давления (АД). Внезапное повышение АД остается самым частым поводом к вызовам бригад скорой медицинской помощи. Выраженное повышение АД без поражения органов-мишеней может сопровождаться субъективными симптомами, снижающими качество жизни и трудоспособность пациентов («внезапное выраженное индивидуально-значимое повышение АД»). Антигипертензивная терапия при остром повышении АД без поражения органов-мишеней должна проводиться в амбулаторных условиях препаратами для перорального приема. Следует выбирать лекарственные препараты с быстрым началом и оптимальной продолжительностью действия. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента каптоприл (Капотен) полностью соответствует требованиям, предъявляемым к препаратам для купирования внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД. Препарат имеет благоприятный профиль безопасности, что позволяет рекомендовать его пациентам с коморбидностью, включая хроническую сердечную недостаточность, нарушения ритма сердца и пожилой возраст. Быстрое начало действия, достигаемое при сублингвальном применении, и хороший профиль безопасности позволяют считать его препаратом выбора, в т. ч. в качестве само- и взаимопомощи пациентам при внезапном повышении АД.

Ключевые слова: внезапное повышение артериального давления, скорая медицинская помощь, антигипертензивная терапия, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, каптоприл.

Для цитирования: Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Тактика ведения пациентов с внезапным подъемом артериального давления. РМЖ. 2020;3:22–26.

ABSTRACT

Patient management tactics during sudden high blood pressure

N.I. Gaponova, V.R. Abdrakhmanov

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

The article discusses the captopril efficacy in the treatment of patients with sudden high blood pressure (BP). Sudden high BP remains the most common reason for calling an emergency. A marked high BP without affecting target organs may be accompanied by subjective symptoms that reduce the patients' life quality and ability to work ("individually significant acute high BP"). Antihypertensive therapy in acute high BP without affecting the target organs should be performed on an outpatient basis with oral medications. Fast-acting medications with an optimal duration of action should be chosen. The angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril (Capoten) fully meets the requirements for medications aimed at relief of an individually significant acute high BP. The drug has a favorable safety profile, which allows to prescribe it for patients with comorbidity, including chronic heart failure, heart rhythm disorders and elderly age. Fast action (achieved by sublingual administration) and good safety profile allow it to be considered the front-line drug, including as self-treatment and mutual aid to patients with a sudden high BP.

Keywords: sudden high blood pressure, emergency, antihypertensive therapy, angiotensin-converting enzyme inhibitor, captopril.

For citation: Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. Patient management tactics during sudden high blood pressure. RMJ. 2020;3:22–26.

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации сохраняется тенденция к росту заболеваемости артериальной гипертонией (АГ). За последние годы, по данным результатов исследования ЭССЕ-РФ-2, распространенность АГ среди взрослого населения превысила 40% [1].

Внезапное повышение уровня артериального давления (АД) является самым частым поводом к вызову бригад скорой медицинской помощи (СМП), достигая в среднем 20% всех причин вызовов. Общее количество таких вызовов за год превышает 20 млн [2]. Хотя в структуре таких вызовов преобладают пациенты без острого поражения органов-мишеней, в прогностическом отношении частое раз-

витие таких эпизодов подъема уровня АД значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Как показало многоцентровое ретроспективное исследование ОСАДА (Оптимальное Снижение Артериального Давления при неосложненных гипертонических кризах у больных с Артериальной гипертензией), при частых неосложненных гипертонических кризах (ГК) повышается риск развития острого нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемии и гипертрофии левого желудочка [3].

Результаты аналогичного наблюдения за 2435 пациентами с повышением систолического АД выше 180 мм рт. ст. и при отсутствии острого поражения органов-мишеней

подтверждают увеличение риска инсульта в 5 раз в течение 3 лет наблюдения по сравнению с риском у пациентов без эпизодов повышения систолического АД выше 140 мм рт. ст., вне зависимости от обычного уровня АД [4].

Как известно, международные и российские рекомендации по лечению АГ определяли *гипертонический криз* как остро возникшее выраженное повышение АД, сопровождающееся клиническими симптомами, требующее немедленного контролируемого его снижения с целью упреждения поражения органов-мишеней [5, 6].

В 2018–2020 гг. экспертные группы Европейского общества кардиологов (The European Society of Cardiology, ESC) и Российского кардиологического общества (РКО) пересмотрели классификацию ГК [6, 7]. В настоящее время в российских клинических рекомендациях ГК определяется как состояние, при котором значительное повышение АД (до 3-й степени) ассоциируется с острым поражением органов-мишеней, нередко жизнеугрожающим, требующим немедленных квалифицированных действий, направленных на снижение АД, обычно при помощи парентеральной терапии в условиях стационара [7]. Термин «*неосложненный ГК*», определявший выраженное повышение АД, сопровождавшееся клиническими симптомами без признаков острого поражения органов-мишеней, признан устаревшим и не рекомендуется к использованию [7, 8].

В связи с вышеизложенным выраженное повышение АД без поражения органов-мишеней европейские эксперты (ESC) рассматривают как *неконтролируемую АГ*, с необходимостью назначения/возобновления или модификации (подбора) пероральной антигипертензивной терапии согласно алгоритму медикаментозного лечения АГ в амбулаторных условиях [9]. Рекомендации РКО от 2020 г. также предусматривают лечение пациентов со значительным повышением уровня АД в амбулаторных условиях, чаще всего путем назначения пероральных препаратов в соответствии со стандартными алгоритмами применения антигипертензивной терапии [7].

Проблема выраженного повышения АД в отсутствие поражения органов-мишеней сохраняет свою актуальность. Согласно статистическим данным Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова г. Москвы в последние годы количество вызовов к пациентам с гипертонической болезнью составляет более 400 тыс. ежегодно, из них 23% случаев составили вызовы, связанные с ГК. Следует отметить, что данная статистика учитывала вызовы в соответствии с действовавшей до 2020 г. классификацией, которая предусматривала разделение ГК на осложненные и неосложненные. Лишь около 2% пациентов, вызвавших СМП в связи с ГК, были госпитализированы.

Высокая частота обращений в СМП пациентов с выраженным повышением АД без поражения органов-мишеней объясняется тем, что выраженное и быстрое повышение АД, как правило, сопровождается субъективными симптомами (головной болью, головокружением, тошнотой и вегетативными симптомами), которые снижают качество жизни и работоспособность пациента. Отмечено, что выраженность симптомов определяется не столько абсолютными значениями АД, сколько скоростью его повышения [2, 8]. Считаем целесообразным подчеркнуть, что наличие субъективной симптоматики на фоне выраженного повышения АД может требовать относительно быстрого снижения АД для ее купирования до назначения или интенсификации постоянной антигипертензивной терапии.

По мнению экспертов РКО, для описания клинической ситуации, заключающейся в выраженном повышении АД без поражения органов-мишеней, возможно использовать термин «*внезапное выраженное индивидуально-значимое повышение АД*». Лечение такого состояния должно проводиться в амбулаторных условиях антигипертензивными препаратами для перорального приема, а тактика снижения избыточно повышенного уровня АД должна определяться наличием субъективной симптоматики.

Необходимо отметить, что антигипертензивная терапия должна проводиться в строгом соответствии с клиническими рекомендациями, согласно которым постепенно снижается повышенный уровень АД (на 20–25% от исходного уровня) в течение первых 2 ч. Медикаментозное лечение не должно быть агрессивным, необходимо помнить о возможных осложнениях избыточной антигипертензивной терапии, таких как коллапс и снижение мозгового кровотока с развитием ишемии органов-мишеней [10].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАПТОПРИЛА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫРАЖЕННЫМ ИНДИВИДУАЛЬНО-ЗНАЧИМЫМ ПОВЫШЕНИЕМ АД

Для снижения АД у пациентов с выраженным индивидуально-значимым повышением АД без поражения органов-мишеней используются пероральные гипотензивные препараты с быстрым и непродолжительным действием [11]. Для оказания медицинской помощи пациентам с внезапным повышением АД в приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации № 36н от 22.01.2016 «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи» зарегистрирован ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприл [12].

Ингибитор АПФ каптоприл (оригинальный препарат Капотен, производитель — компания АО «Акрихин») блокирует образование ангиотензина II и предупреждает его мощное сосудосуживающее действие на артериальные сосуды.

Благоприятное нейрогуморальное действие каптоприла проявляется уменьшением образования альдостерона, антидиуретического гормона, снижением активности симпатoadrenalовой системы, накоплением кининов в тканях, увеличением высвобождения оксида азота и простагландинов. Каптоприл также обладает выраженными кардио-, церебро- и нефропротективными свойствами, что определяет высокую эффективность препарата при лечении пациентов с АГ, инфарктом миокарда, ХСН и хронической болезнью почек.

Каптоприл выгодно отличается от большинства ингибиторов АПФ наличием сульфгидрильной группы. Благодаря этому препарат способен связывать свободные радикалы (антиоксидантное действие), увеличивать коронарный кровоток (коронарорасширяющее действие), предотвращать развитие толерантности к нитратам, оказывать ренопротективное действие и усиливать связывание инсулина с инсулиновыми рецепторами, повышая чувствительность тканей к действию инсулина [13, 14].

В целях ускорения антигипертензивного действия рекомендуется сублингвальное применение каптоприла. Несомненно, быстрота развития антигипертензивного эффекта при сублингвальном приеме является главным преимуще-

ществом этого препарата при лечении больных с острым повышением АД. Клинические исследования фармакокинетики каптоприла показали, что сублингвальный прием каптоприла в дозах 12,5–25 мг характеризуется более быстрым достижением максимальной концентрации препарата в крови при сходных с приемом внутрь параметрах значения максимальной концентрации и площади под фармакокинетической кривой [15–18].

В ряде исследований продемонстрирована клиническая эффективность сублингвального применения каптоприла при ГК и установлено, что гипотензивный эффект каптоприла наступает раньше (через 10 мин после приема), чем при пероральном применении, и длится до 6–8 ч. В 2019 г. сублингвальный способ применения препарата в дозе 25–50 мг был внесен в инструкцию по медицинскому применению препарата Капотен и зарегистрирован Министерством здравоохранения Российской Федерации [19–23].

Течение АГ часто осложняется развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) со значимыми различиями их распространенности в зависимости от возраста и пола [24]. Ремоделирование сердца при АГ приводит к формированию дисфункции левого желудочка и развитию сердечной недостаточности. Известно, что распространенность ХСН в популяции больных АГ составляет 16,1% у мужчин и 9,1% у женщин в возрастной группе 25–44 года и демонстрирует рост до 65,1% и 51,9% соответственно в группе 75–89 лет. Тяжесть ХСН также постепенно увеличивается с возрастом: доля пациентов с АГ и ХСН III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA) составляет 1,5% у мужчин и 0,9% у женщин в возрасте 25–44 года с увеличением до 12,3% и 10,2% соответственно в группе 75–89 лет [24]. Структурно-функциональное ремоделирование сердца при АГ протекает параллельно с электрофизиологическим, которое приводит к развитию дисфункции синусового узла, нарушению атриовентрикулярного проведения и возникновению аритмий [25]. В исследовании С.И. Гетман (2018) было показано, что АГ сопровождалась нарушениями ритма и проводимости сердца у 83,3% пациентов [26].

Каптоприл показан пациентам с ХСН и не обладает аритмогенным действием, не влияет на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Наиболее значимыми противопоказаниями к применению каптоприла являются стеноз артерии единственной почки или билатеральный стеноз почечных артерий, стеноз устья аорты и тяжелые нарушения функции печени и почек [23], что позволяет назначать этот препарат большинству пациентов с первичной АГ в качестве средства врачебной помощи, так и средства для самостоятельного купирования внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД.

Серьезной проблемой для пациентов пожилого возраста является частое наличие сопутствующих заболеваний, а также низкая комплаентность из-за снижения когнитивных функций. Кроме того, снижение функциональных резервов организма в пожилом возрасте обуславливает особые требования к лечению АГ: плавное снижение АД до «целевых» уровней только при условии хорошей переносимости антигипертензивной терапии, предупреждение ортостатической гипотензии, снижение систолического АД ниже 130 мм рт. ст. не рекомендуется у пациентов старше 80 лет [27]. Эффективность и безопасность применения каптоприла для купирования неосложненного ГК

у пожилых пациентов были изучены в 2 сравнительных клинических исследованиях. В исследовании V. Marigliano et al. (1988) была показана более высокая безопасность применения каптоприла по сравнению с таковой нифедипина [28]. S. Salkic et al. (2015) установили, что в субпопуляции пожилых пациентов сублингвальный прием каптоприла в дозе 25 мг был более эффективен, чем внутривенное введение урапидила в дозе 12,5 мг [29]. Согласно системе классификации FORTA (Fit FOR The Aged — обязательный, рекомендуемый) ингибиторы АПФ, в т. ч. каптоприл, относятся к группе А (обязательный (рекомендуемый) препарат с четко выраженным преимуществом соотношения эффективности и безопасности, доказанным у пожилых пациентов при данном показании) [30].

Высокая распространенность АГ, в т. ч. у лиц трудоспособного возраста [1], а также высокая распространенность внезапных выраженных индивидуально-значимых повышений АД, ограниченность медицинских ресурсов делают целесообразными разработку и внедрение алгоритмов доврачебной само- и взаимопомощи в данных клинических ситуациях. Ряд кратких памяток для пациентов разработан на основе действовавших ранее клинических рекомендаций и доступен в сети Интернет; ими предусмотрен прием антигипертензивных препаратов первой помощи, предвзвешенно рекомендованных врачом. Изменение тактики лечения выраженного повышения АД требует обновления памяток и обучающих программ для пациентов, в которых представлен алгоритм действий пациентов при данном состоянии.

Быстрое начало действия, дозозависимый эффект, обширная доказательная база препаратов каптоприла и благоприятный профиль безопасности позволяют считать его препаратом выбора, в т. ч. в качестве самопомощи при внезапных выраженных индивидуально-значимых повышениях АД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обновленных клинических рекомендациях Российского кардиологического общества упразднен термин «неосложненный гипертонический криз» и переосмыслен подход к лечению выраженного повышения АД, подчеркнута необходимость подбора адекватной постоянной антигипертензивной терапии. Выраженное повышение АД без поражения органов-мишеней может сопровождаться субъективными симптомами, снижающими качество жизни и трудоспособность пациентов. Данное состояние необходимо лечить в амбулаторных условиях, используя препараты для перорального применения с быстрым началом и оптимальной продолжительностью действия. После купирования повышения АД необходимо обеспечить контроль АД путем назначения или модификации текущей антигипертензивной терапии.

Каптоприл соответствует требованиям, предъявляемым к препаратам для купирования внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД. Он обладает оптимальным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем: быстрое начало действия, управляемое снижение АД на несколько часов, отсутствие влияния на ЧСС, дозозависимый эффект, что позволяет пациенту вернуться к базовой терапии после купирования повышения АД и субъективной симптоматики. Каптоприл имеет наиболее убедительную доказательную базу в отношении

применения для купирования выраженного повышения АД и сублингвального применения. Препарат имеет благоприятный профиль безопасности, что позволяет назначать его пациентам с коморбидностью, включая ХСН, нарушения проводимости и брадикардию. Эффективность и безопасность каптоприла для купирования выраженного повышения АД без поражения органов-мишеней у герiatricких пациентов подтверждены в рамках клинических исследований; препарат относят к группе А классификации FORTA как препарат с четко выраженным преимуществом соотношения эффективности и безопасности, доказанным у пожилых пациентов при данном показании. С учетом благоприятного профиля безопасности каптоприл является оптимальным препаратом для самостоятельного купирования внезапного выраженного индивидуально-значимого повышения АД у пациентов с АГ.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию АО «Акрихин» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Литература

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450–466. [Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E. et al. The prevalence of arterial hypertension, treatment coverage and its effectiveness in the Russian Federation (observational study data ESSE-RF-2). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450–466 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.

2. Гапонова Н.И., Терещенко С.Н., Абдрахманов В.Р. и др. Гипертонические кризы: патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение и профилактика. Учебное пособие для врачей. М.: Libri plus; 2014. [Gaponova N.I., Tereshchenko S.N., Abdrakhmanov V.R. Hypertensive crises: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment and prevention. A manual for doctors. M.: Libri plus; 2014 (in Russ.)].

3. Колос И.П., Чазова И.Е., Терещенко С.Н. и др. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с частыми гипертоническими кризами. Предварительные результаты многоцентрового ретроспективного исследования случаев — контроль ОСАДА. Терапевтический архив. 2009;(9):9–12. [Kolos I.P., Chazova I.E., Tereshchenko S.N. and others. The risk of developing cardiovascular complications in patients with frequent hypertensive crises. Preliminary results of a multicenter retrospective case-control study of OSADA. Therapeutic Archive. 2009;(9):9–12 (in Russ.)].

4. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet. 2010;375:895–905. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X.

5. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2013;31(10):1925–1938. DOI: 10/1097/HSN.0b013e328364ca4c.

6. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur. Heart J. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

7. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» Российское кардиологическое общество, 2020 г. (Электронный ресурс). URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (дата обращения 02.03.2020). [Clinical recommendations “Arterial hypertension in adults” Russian Cardiology Society, 2020 (Electronic resource). URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (access date 02.03.2020) (in Russ.)].

8. Гипертонические кризы. Под ред. С.Н. Терещенко, Н.Ф. Плавунуова. 2-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ; 2013. [Hypertensive crises. Ed. S.N. Tereshchenko, N.F. Plavunova. 2nd ed., Ext. and reslave. M.: MEDpress-inform; 2013 (in Russ.)].

9. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

10. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Кардиологический вестник. 2015;(1):3–30. [Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical recommendations. Cardiological Bulletin. 2015;(1):3–30 (in Russ.)].

КАПОТЕН 
СКОРАЯ ПОМОЩЬ ГИПЕРТониКУ



- 1 Показан большинству гипертоников при внезапном повышении артериального давления¹
- 2 Быстро снижает артериальное давление в течение 30 минут¹
- 3 Включен в Стандарты лечения как препарат первой помощи при высоком артериальном давлении²

11. Смирнова М.Д. Артериальная гипертензия «urgency» против «emergency»: вопросы терминологии, дифференциальной диагностики и лечения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;1(II):77–82. [Smirnova M.D. Arterial hypertension «urgency» vs «emergency»: terminology, differential diagnosis and treatment issues. RMJ. Medical Review. 2019;1(II):77–82 (in Russ.).]
12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 36н от 22 января 2016 г. «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи». (Электронный ресурс). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71240210/> (дата обращения 01.03.2020). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 36n of January 22, 2016 “On approval of the requirements for completing with medicines and medical products stacks and kits for emergency medical care”. (Electronic resource). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71240210/> (access date 01.03.2020) (in Russ.).]
13. Опи Л.Х. Лекарства в практике кардиолога. М.: Рид Элсивер; 2010. [Opie L. Kh. Medicines in the practice of a cardiologist. M.: Reed Elsevier; 2010 (in Russ.).]
14. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. Lancet. 1999;353:611–616.
15. Al-Furaih T.A., McElnay J.C., Elborn J.S. et al. Sublingual captopril — a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. Eur J Clin Pharmacol. 1991;40:393–398.
16. McElnay J.C., Al-Furaih T.A., Hughes C.M. et al. The effect of pH on the buccal and sublingual absorption of captopril. Eur J Clin Pharmacol. 1995;48:373–379.
17. McElnay J.C., Al-Furaih T.A., Hughes C.M. et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of buffered sublingual captopril in patients with congestive heart failure. Eur J Clin Pharmacol. 1996;49:471–476.
18. Tschollar W., Belz G.G. Sublingual captopril in hypertensive crisis. Lancet. 1985;2(8445):34–35.
19. Pose Reino A., González-Juanatey J.R., et al. Sublingual enalapril in hypertensive crisis. A preliminary study. An Med Interna. 1989;6:421–423.
20. Gökel Y., Satar S., Paydaş S. A Comparison of the Effectiveness of Sublingual Losartan, Sublingual Captopril and Sublingual Nifedipine in Hypertensive Urgency. Turk J Med Sci. 1999;29:655–660.
21. Gemici K., Karakoç Y., Ersoy A. et al. A Comparison of Safety and Efficacy of Sublingual Captopril with Sublingual Nifedipine in Hypertensive Crisis. Int J Angiol. 1999;8(3):147–149.
22. Kazerani H., Hajimoradi B., Amini A. et al. Clinical efficacy of sublingual captopril in the treatment of hypertensive urgency. Singapore Med J. 2009;50(4):400–402.
23. Регистрационное удостоверение П № 013055/01 от 07.12.2007 (дата переоформления 05.07.2017) лекарственного препарата Капотен (каптоприл), таблетки, 25 мг, производства АО «АКРИХИН». (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2c8201c0-0429-4571-996c-c7d276a5bed2&t= (дата доступа 02.03.2020). [Marketing authorization P N 013055 / 01 of 07.12. 2007 (date of re-issuance 07/05/2017) of the drug Kapoten (captopril), tablets, 25 mg, manufactured by AKRIKHIN JSC. (Electronic resource). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2c8201c0-0429-4571-996c-c7d276a5bed2&t= (access date 03.02.2020) (in Russ.).]
24. Чазова И.Е., Аксенова А.В., Ощепкова Е.В. Особенности течения артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). Терапевтический архив. 2019;1:8–12. [Chazova I.E., Aksenova A.V., Oshchepkova E.V. Features of the course of arterial hypertension in men and women (according to the National Register of Arterial Hypertension). Therapeutic Archive. 2019;1:8–12 (in Russ.).]
25. Потешкина Н.Г. Артериальная гипертензия: структурно-функциональное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда и его роль в прогнозировании нарушений ритма и проводимости сердца: дис. ... д-ра мед. наук. Пермь, 2003. [Poteshkina N.G. Arterial hypertension: structural-functional and electrophysiological myocardial remodeling and its role in predicting cardiac arrhythmias and conduction: thesis. Perm, 2003 (in Russ.).]
26. Гетман С.И. Распространенность нарушений ритма сердца и проводимости среди обратившихся за медицинской помощью к кардиологу на амбулаторном этапе. Кардиология. 2018;58(6):20–28. [Getman S.I. The prevalence of cardiac arrhythmias and conduction disorders among those who sought medical help from a cardiologist on an outpatient basis. Cardiology. 2018;58(6):20–28 (in Russ.).]
27. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2017;2:76–90. [Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Kotovskaya Yu.V. et al. Treatment of arterial hypertension in patients 80 years of age and older and patients with senile asthenia. Cardiology: news, opinions, training. 2017;2:76–90 (in Russ.).]
28. Marigliano V., Santilli D., Fiorani M. et al. Hypertensive emergencies in old age: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. J Hypertens. 1988;6(1):91–93.
29. Salkic S., Brkic S., Batić-Mujanovic O. et al. Emergency Room Treatment of Hypertensive Crises. Med Arch. 2015;69(5):302–306. DOI: 10.5455/med-darh.2015.69.302-306.
30. Aktuelle version der forta-liste online (Electronic resource). URL: <https://forta.umm.uni-heidelberg.de/> (access date 28.01.2020).



I Всероссийская конференция
ЧАЗОВСКИЕ
ЧТЕНИЯ
совместно с
VI ЕЖЕГОДНОЙ
МЕЖДУНАРОДНОЙ
КОНФЕРЕНЦИЕЙ
«КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ
ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ»

25 АПРЕЛЯ 2020
Москва

CARDIO-CONFERENCE.RU

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ
inflammation.russia@mail.ru

РАБОТА С УЧАСТНИКАМИ
info@cardio-conference.ru

ОРГАНИЗАТОРЫ



МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОСТЬ КОНФЕРЕНЦИИ ПОЗВОЛЯЕТ ПАРАЛЛЕЛЬНО ПРОВЕСТИ НЕСКОЛЬКО ТЕМАТИЧЕСКИХ СЕКЦИЙ, КОТОРЫЕ ВКЛЮЧАЮТ ТАКИЕ ОБОБЩЕННЫЕ ТЕМАТИКИ, КАК:

- Липидология
 - Аритмология
 - Острый Коронарный Синдром (ОКС)
 - Артериальная гипертензия
 - Диабетология
 - Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)
 - Кардиопульмонология
 - Нефрология/ревматология
 - Лабораторная медицина
 - Рентгенхирургия
 - Антитромботическая терапия
 - КТ/МРТ/УЗИ визуализация в кардиологии
 - Кардионеврология
 - Кардиоонкология
- (от организаторов Тагеровские чтения)

Подходы к рациональному выбору продолжительности и компонентов двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и высоким риском кровотечений

К.м.н. Д.Ю. Седых, Р.М. Велиева, д.м.н. В.В. Кашталап

НИИ КПССЗ, Кемерово

РЕЗЮМЕ

Особое место в профилактике повторных ишемических событий принадлежит антиагрегантам, основная задача которых — предотвращение формирования тромбоцитарных тромбов на поверхности нестабильных атеросклеротических бляшек. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке в России и мире широко представлены антитромбоцитарные лекарственные препараты, реализующие свое действие у пациентов с ишемической болезнью сердца через различные патогенетические механизмы. В реальной клинической практике врачу необходимо из имеющегося множества выбрать идеальный антитромбоцитарный препарат, который характеризуется мощным дезагрегантным эффектом, не требующим лабораторного контроля; при этом препарат не должен повышать риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий, будучи удобным в применении. В статье изложены аргументы в пользу двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) с применением клопидогрела у пациента с госпитальным кровотечением на фоне инфаркта миокарда. Приводятся результаты исследований, указавших на более высокую безопасность ДАТТ в составе клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты при сохранении высокой эффективности.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, кровотечение, двойная антитромбоцитарная терапия, клопидогрел.

Для цитирования: Седых Д.Ю., Велиева Р.М., Кашталап В.В. Подходы к рациональному выбору продолжительности и компонентов двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и высоким риском кровотечений. РМЖ. 2020;3:27–30.

ABSTRACT

Methods for the rational choice of duration and components of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome at high risk of bleeding

D.Yu. Sedykh, R.M. Velieva, V.V. Kashtalap

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

A special place in the prevention of recurrent ischemic events belongs to antiplatelet agents, the major task of which is to prevent the formation of platelet thrombi on the surface of unstable atherosclerotic plaques. To date, antiplatelet drugs are widely available in the pharmaceutical market in Russia and worldwide. Their effect is implemented through various pathogenetic mechanisms in patients with coronary heart disease. In real clinical practice, the physician needs to select the most relevant antiplatelet drug from the available set, which is characterized by a potent disaggregant effect that does not require laboratory control; upon this, the drug should not increase the risk of adverse drug interactions, being convenient to use. The article presents arguments in favor of dual antiplatelet therapy with clopidogrel for a patient with hospital bleeding during myocardial infarction. The article also shows study results indicating a higher safety of dual antiplatelet therapy in the composition of clopidogrel and acetylsalicylic acid while maintaining high efficiency.

Keywords: myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, bleeding, dual antiplatelet therapy, clopidogrel.

For citation: Sedykh D.Yu., Velieva R.M., Kashtalap V.V. Methods for the rational choice of duration and components of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome at high risk of bleeding. RMJ. 2020;3:27–30.

ВВЕДЕНИЕ

Современная кардиология располагает достаточным арсеналом фармакотерапии в борьбе с медико-социальными потерями, вызываемыми болезнями системы кровообращения [1]. Неоспоримым является приоритет назначения пациентам, перенесшим острый коронарный синдром (ОКС), 4 групп лекарственных препаратов (антитромбоцитарных, гиполипидемических, ингибиторов ангиотензинпревращаю-

щего фермента, β -адреноблокаторов), применение которых в рандомизированных клинических испытаниях ассоциировалось с улучшением прогноза заболевания [2].

Особое место в профилактике повторных ишемических событий принадлежит антиагрегантам, основная задача которых — предотвращение формирования тромбоцитарных тромбов на поверхности нестабильных атеросклеротических бляшек [3]. На сегодняшний день на фармацев-

тическом рынке в России и мире широко представлены антитромбоцитарные лекарственные препараты, реализующие свое действие у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) через различные патогенетические механизмы, такие как: ингибирование циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота (АСК)), блокада рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) и P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, празугрел, тикагрелор, тиклопидин), угнетение фосфодиэстеразы (дипиридамола, цилостазола) и антагонистическое взаимодействие с рецепторами гликопротеина IIb/IIIa (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан) [4].

В реальной клинической практике врачу необходимо из имеющегося множества выбрать идеальный антитромбоцитарный препарат, который характеризуется мощным дезагрегантным эффектом, не требующим лабораторного контроля; при этом препарат не должен повышать риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий, будучи удобным в применении [5]. Зачастую врачу приходится проводить сознательное «ослабление» — деэскалацию мощности антитромбоцитарной терапии за счет применения менее интенсивных ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов при наличии у пациентов подтвержденного высокого риска кровотечений. С одной стороны, практикующему врачу нужно помнить, что, несмотря на высокий, но потенциально обратимый риск большинства геморрагических исходов, развитие ишемических событий зачастую имеет несопоставимые по тяжести для здоровья последствия [6]. С другой стороны, развитие жизнеугрожающего кровотечения у пациента с ОКС во время нахождения в стационаре значительно повышает риск смерти в силу совокупности многих причин [7, 8].

В каждом конкретном случае врачу необходимо принимать персонализированное решение в отношении агрессивности антитромботической терапии у пациента с ОКС на основании совокупности клинико-анамнестической информации. Недопустимо при отсутствии у пациентов объективизированного высокого риска кровотечений или наличия уже состоявшегося кровотечения проводить деэскалацию высокоэффективной антитромбоцитарной терапии. В то же время наличие уже состоявшегося кровотечения у пациента — это несомненный повод для деэскалации двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ). Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества при выявлении уже состоявшегося кровотечения необходимо рассмотреть возможность укорочения продолжительности ДАТТ или смены ингибитора P2Y₁₂-рецепторов на менее сильный (например, с тикагрелора/празугрела на клопидогрел) [9]. Кроме того, активное кровотечение является очевидным противопоказанием к мощным ингибиторам P2Y₁₂-рецепторов. В то же время неоспоримо, что предпочтительными препаратами для назначения пациентам с ОКС в составе ДАТТ в случае отсутствия высокого геморрагического риска являются так называемые «новые» дезагреганты — тикагрелор или празугрел [10]. При невозможности их назначения и при наличии у пациентов противопоказаний к назначению высокоинтенсивной антитромбоцитарной терапии вариантом рационального выбора является клопидогрел.

Клинические исследования

Параметры эффективности и безопасности клопидогрела были доказаны более чем у 100 тыс. пациентов с различными формами атеросклероза [11]. Фармакологически

клопидогрел принадлежит к группе тиенопиридиновых дезагрегантов и обладает отличительным антитромбоцитарным действием: его активный метаболит необратимо модифицирует АДФ рецептор (P2Y₁₂) на тромбоцитах и одновременно вызывает блокаду тромбоспандина А2, что в итоге приводит к усиленному ингибированию агрегации тромбоцитов [12].

Высокая эффективность монотерапии клопидогрелом по сравнению с эффектом применения АСК была впервые подтверждена в проведенном у 19 185 больных исследовании CAPRIE (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) и характеризовалась снижением на 8,7% риска первичной конечной точки (ишемического события или смерти от него, $p=0,043$). При этом максимальный эффект достигался в подгруппах очень высокого риска (пациенты с коронарным шунтированием в анамнезе, сахарным диабетом 2 типа и/или гиперхолестеринемией), без повышения риска тяжелых кровотечений ($p<0,05$) [13]. В исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) у 12 562 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, получавших сочетание АСК и клопидогрела, было показано снижение риска тромботических событий на протяжении 12 мес. по сравнению с пациентами на монотерапии АСК ($p<0,001$), при сопоставимой частоте жизнеугрожающих кровотечений ($p=0,130$) [14]. При этом субанализ PCI-CURE ($n=2 568$) продемонстрировал аналогичные по эффективности результаты на выборке пациентов с ОКС после экстренного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), без различий по числу больших кровотечений между группами монотерапии АСК и двойной терапии АСК + клопидогрел ($p>0,05$) [15]. Именно после исследования CURE концепция ДАТТ после ОКС стала доминирующей опцией в ведении этой группы больных.

В настоящее время для профилактики ранних тромбозов стентов при ЧКВ по поводу инфаркта миокарда (ИМ) и снижения риска смерти рекомендовано применять нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг [9]. Следует отметить, что согласно инструкции к оригинальному клопидогрелу в России зарегистрирована дозировка 300 мг [16].

Многоцентровое исследование CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation), включившее 2116 больных со стабильной ИБС и ЧКВ, позволило решить вопрос о необходимости дополнительного приема нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг за 6 ч до процедуры коронарного стентирования с последующим переходом на поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг/сут ($p=0,051$), а также показало высокую эффективность препарата в отношении риска инсультов, ИМ в течение 1 года (снижение риска на 26,9%, $p=0,02$) [17].

Исследование CLARITY (CLopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) стало основополагающим в определении преимуществ клопидогрела у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. В исследование включили 491 больного. Частота первичной конечной точки (повторный ИМ) составила в группе плацебо + АСК 21,7% и 15% в группе клопидогрела + АСК при абсолютном снижении риска на 6,7% и относительном — на 36% ($p<0,001$), без выявления различий по геморрагическим исходам [18, 19].

Данные исследования COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) ($n=45 852$) также убедительно показали, что при ИМ прием ДАТТ в первые 24 ч в составе АСК и клопидогрела максимально позволяет снизить госпитальную летальность [20].

После проведения клинических исследований ДАТТ с участием клопидогрела протоколы PLATO и TRITON TIMI 38 исходили из априорной необходимости приема двойной терапии при ОКС и убедительно доказали более высокую эффективность применения ДАТТ в составе АСК и «новых» дезагрегантов при сравнении со схемой использования АСК и клопидогрела, при этом, однако, наблюдалось увеличение риска развития кровотечений [21, 22].

До настоящего времени дискуссионным остается вопрос о длительности ДАТТ у пациентов после ОКС [23]. Попытки персонифицированного обоснования ее сроков были предприняты в исследовании DAPT, оценившем у 9961 пациента с ИМ после ЧКВ соотношение рисков крупных кровотечений и ишемических событий при стандартной длительности двойной терапии и при ее продлении. Частота тромбозов стентов при продлении терапии уменьшалась на 71%, ишемических событий — на 53% ($p=0,001$), при этом пролонгация двойной терапии ассоциировалась с увеличением частоты больших кровотечений на 2,5% ($p=0,001$) [24]. Это исследование позволило разработать специальную шкалу для комплексной оценки баланса рисков ишемических и геморрагических событий PRECISE-DAPT [24]. Уменьшение сроков ДАТТ до 6 мес. рассматривалось при выявлении высокого риска кровотечений у пациента с ОКС при наборе 25 и более баллов по шкале PRECISE-DAPT, оцененной при выписке пациента из стационара на амбулаторный этап. Следует отметить, что значимым фактором, повышающим риск кровотечений на фоне назначения ДАТТ, является указание на любое перенесенное кровотечение, что необходимо учитывать практикующему врачу для рационализации выбора сроков и состава двойной терапии [25].

Далее рассмотрено клиническое наблюдение, демонстрирующее необходимость четкого обоснования деэскалации ДАТТ у пациента с ОКС с возникшим кровотечением при использовании стандартных интенсивных схем антитромботической терапии.

Клиническое наблюдение

Пациент Н., 69 лет (вес — 75 кг, рост — 174 см, индекс массы тела — 24,8 кг/м²), пенсионер, неработающий, проживающий в г. Кемерово. Поступил в клинику Кемеровского кардиологического диспансера 27 декабря 2019 г. по каналу скорой медицинской помощи с жалобами на интенсивные давящие боли за грудиной, возникшие в утренние часы, длительностью более получаса, без иррадиации и эффекта от приема 4 доз нитропрепарата.

В анамнезе пациента в течение 20 лет артериальная гипертензия. Максимальное артериальное давление (АД) — 220/100 мм рт. ст., адаптирован к АД 140/90 мм рт. ст. Диагноз гипертонической болезни установлен. Постоянно принимал: бисопролол 2,5 мг/сут, АСК 100 мг/сут. С 2001 г. появилась клиника стенокардии в пределах II функционального класса (ФК). ИМ и инсульты в анамнезе отрицает. Коронароангиография (КАГ) ранее не проводилась. В течение 1 нед. до настоящего ухудшения стал хуже переносить привычную физическую активность за счет появления дискомфорта за грудиной.

Из анамнеза жизни известно, что наследственность по болезням системы кровообращения у пациента не отягощена, не курит. Наличие хронической некардиальной патологии в прошлом отрицает. Гемотрансфузий и аллергических реакций не было.

По электрокардиограмме (ЭКГ), снятой врачом скорой медицинской помощи на дому, у пациента регистрировалась депрессия сегмента ST 1 см по задней стенке левого желудочка (ЛЖ). В ходе транспортировки пациенту дана нагрузочная доза АСК 250 мг, проведено внутривенное введение нефракционированного гепарина 5000 ЕД, морфина 1% 1 мл в разведении.

При доставке больного в приемное отделение стационара патологических физикальных изменений не выявлено, гемодинамически пациент был стабилен (АД 135/80 мм рт. ст., пульс 60 ударов в минуту). Исходные расчетные риски при ОКС составили по шкале госпитальной летальности GRACE 144 балла (высокий риск), по шкале оценки риска кровотечений CRUSADE — 24 балла (низкий риск). Лабораторно отмечено повышение значений тропонина I до 1,2 нг/мл. Гемоглобин при поступлении составлял 160 г/л, эритроциты — $5,17 \times 10^{12}/л$.

На ЭКГ при поступлении в стационар выявлена синусовая брадикардия с частотой 55 ударов в минуту, субэндокардиальная ишемия по задней стенке ЛЖ сохранялась. Ультразвуковое исследование сердца выявило отсутствие нарушений локальной сократительной способности миокарда ЛЖ, фракцию выброса ЛЖ, равную 63%, признаки гипертрофии ЛЖ, склеротические изменения аорты, аортального и митрального клапанов.

Пациент был квалифицирован как больной с ОКС без подъема сегмента ST высокого риска и из приемного отделения экстренно направлен в операционную для проведения КАГ. В ходе исследования выявлен изолированный субтотальный (95%) стеноз правой коронарной артерии (ПКА). Больному в операционной назначена нагрузочная доза тикагрелора 180 мг с последующим выполнением эффективной ангиопластики со стентированием субтотального стеноза ПКА. Для реваскуляризации интервенционным хирургом был выбран стент с лекарственным покрытием. Дополнительно пациенту проводилась инфузия нефракционированного гепарина до достижения значений активированного частичного тромбопластинового времени более 300 с.

После выполнения оперативного вмешательства пациент переведен в блок интенсивной терапии инфарктного отделения. Назначены тикагрелор 90 мг 2 р./сут и АСК 75 мг в обед, бисопролол 2,5 мг утром, периндоприла аргинат 2,5 мг утром, розувастатин 40 мг на ночь.

Через 2,5 ч после выполнения ЧКВ у пациента развилось правостороннее носовое кровотечение в объеме до 250 мл. В течение получаса на фоне прикладывания пузыря со льдом, в силу сохранения кровянистых выделений из носа, был выполнен дополнительный гемостаз гемостатической губкой без выраженного эффекта, после чего экстренно проведена передняя тампонада с позитивным результатом — остановкой кровотечения.

На протяжении последующих нескольких часов наблюдалось двукратное рецидивирование носового кровотечения: повторная тампонада проведена с раствором аминокaproновой кислоты, затем адреналина, что привело к полной остановке кровотечения. Проводился мониторинг гемодинамики, параметров общего анализа крови и коагулограммы, однократно была выполнена агрегатограмма. Было зафиксировано снижение уровня гемоглобина до 112 г/л, эритроцитов — до $4,5 \times 10^{12}/л$, признаков гипокоагуляции не выявлено, по агрегатограмме крови регистрировалась гипоагрегация тромбоцитов со всеми индукторами.

Пациент был консультирован ЛОР-врачом, данных за органическую патологию, новообразования в полости носоглотки не выявлено. Проведена обработка носоглотки, дополнительных манипуляций не потребовалось.

В течение 24 ч после остановки кровотечения пациент получал монотерапию АСК. Проведена оценка риска кровотечений по шкале PRESICE-DAPT. С учетом факта свершившегося у пациента кровотечения у пациента определено 25 баллов, что обусловило в перспективе необходимость сокращения сроков ДАТТ. Коллективно было принято решение о деэскалации ДАТТ с дальнейшим назначением клопидогрела 75 мг/сут. На следующий день после достижения стойкого гемостаза пациенту была назначена нагрузочная доза клопидогрела 300 мг.

После 1 сут нахождения в блоке интенсивной терапии больной продолжил лечение в общей палате, без проявлений коронарной, сердечной, хронотропной недостаточности, нарушений ритма сердца и рецидивирования кровотечений на протяжении 7 дней. ЭКГ-динамика выявила течение Q-необразующего заднеинфарктного, заднебазального ИМ. На 8-е сут госпитализации пациент выписан на амбулаторную реабилитацию по месту жительства с клиническим диагнозом: ИБС. Инфаркт миокарда от 22.12.2019, Q-необразующий, заднеинфарктный, заднебазальный, неосложненный, Killip I. Ангиопластика со стентированием ПКА от 22.12.2019 (1 DES). ХСН 1 ФК 1. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Дислипидемия. Эпистаксис от 22.12.2019 (передняя тампонада).

На постоянной основе для лечения назначен прием следующих препаратов:

- АСК 75 мг в обед после еды;
- клопидогрел 75 мг утром в течение 6 мес.;
- бисопролол 2,5 мг утром;
- периндоприла аргинат 5 мг 2 р./сут (утро, вечер);
- амлодипин 5 мг на ночь;
- розувастатин 40 мг на ночь.

Обсуждение

В настоящее время пациент находится на диспансерном наблюдении кардиологом, жалоб не предъявляет, рецидивов кровотечения не зарегистрировано. Терапию регулярно принимает, стабилизирован по уровню АД, пульса и показателям липидного спектра, повторно геморрагических событий с момента выписки не отмечал. Осматривался повторно оториноларингологом, данных за органическую патологию не выявлено, хирургическая коагуляция сосудов носа не рекомендована.

Безусловно, авторы далеки от мнения, что состоявшееся носовое кровотечение стало результатом использования высокоэффективного «нового» дезагреганта. Скорее, речь идет о наличии у пациента исходного субклинического высокого риска кровотечений, который реализовался при развитии ОКС и использовании агрессивной схемы антитромботической терапии с применением АСК, второго антиагреганта и нефракционированного гепарина. Это клиническое событие определило необходимость рациональной деэскалации первоначально выбранной терапии и сокращения сроков ДАТТ до 6 мес. Такие случаи не являются частыми, однако могут встречаться в практике врачей, оказывающих помощь пациентам с ОКС на разных этапах лечения, что требует коллегиального обсуждения дальнейших медикаментозных схем ведения пациента.

Заключение

Таким образом, при определенных клинических ситуациях, которые встречаются в практике врача, оказывающего помощь пациенту с ОКС, и требуют коллегиального обсуждения, рациональным выбором схемы ДАТТ при ОКС может быть использование АСК 75–100 мг/сут вместе с клопидогрелом 75 мг/сут. Обоснованным и объективным инструментом для оценки риска кровотечений у пациента с ОКС и возможной деэскалации и сокращения стандартных сроков ДАТТ является шкала PRESICE-DAPT.

Литература

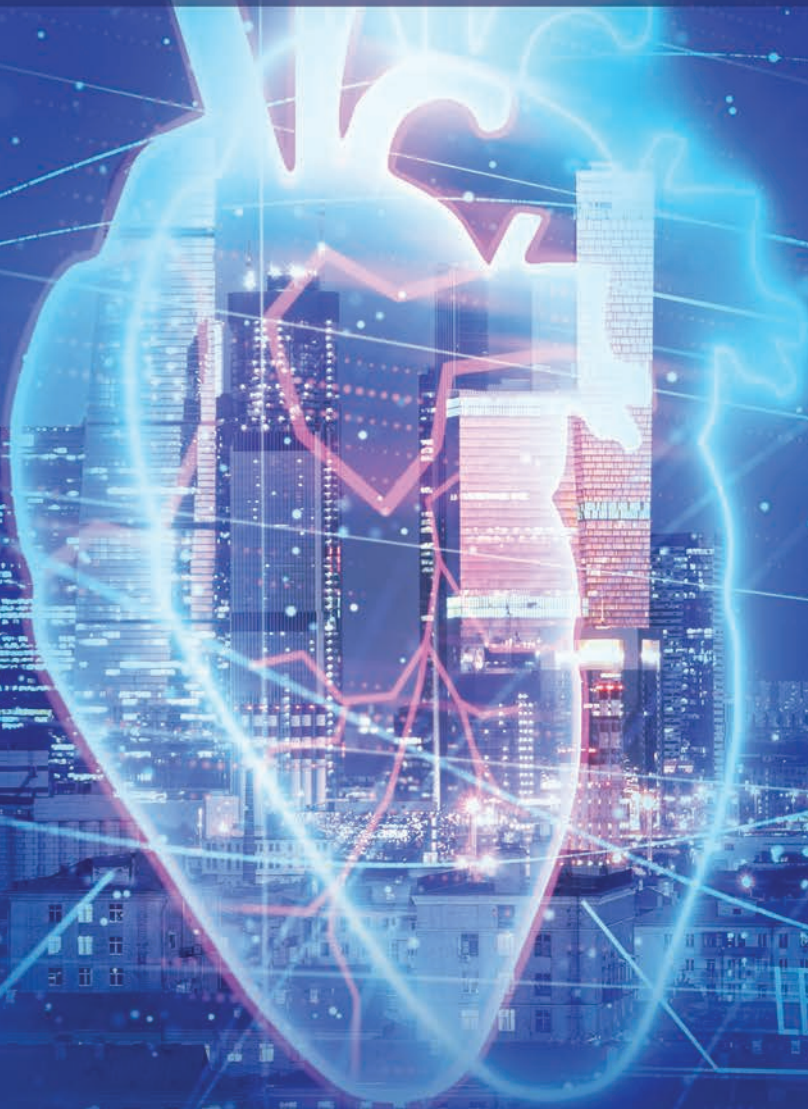
1. Terpening C. An appraisal of dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin or prevention of cardiovascular events. *J Am Board Fam Med.* 2009;22(1):51–56.
2. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? *Кардиосомастика.* 2015;6(2):12–19. [Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V. Patient after myocardial infarction: how to reduce the risk of a repeated ischemic event? *Cardiosomatics.* 2015;6(2):12–19 (in Russ.).]
3. Cattaneo M. ADP receptors antagonists. In: Platelets. Michelson A.D., ed. San Diego, Calif: Elsevier Academic Press, 2006.
4. Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Капилевич Н.А., Ефимова Е.В. Современные подходы к профилактике тромботических осложнений у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Болезни сердца и сосудов.* 2009;4:4–9. [Poponina T.M., Poponina Yu.S., Kapilevich N.A., Efimova E.V. Modern approaches to the prevention of thrombotic complications in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Heart and Vascular Disease.* 2009;4:4–9 (in Russ.).]
5. WHO Commission on Macroeconomics and Health. *Macroeconomics and Health: investing in health for economic development.* Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: WHO, 2001.
6. Abu-Assi E., Raposeiras-Roubin S., Garcia-Acuna J.M. et al. Bleeding risk stratification in an era of aggressive management of acute coronary syndromes. *World J Cardiol.* 2014;6(11):1140–1148.
7. Stone G.W., McLaurin B.T., Cox D.A. et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;355(21):2203–2216.
8. Moschetti M., Fox K.A., Cannon C.P. et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003;24(20):1815–1823.
9. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213–260.
10. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2018;39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
11. Данковцева Е.Н., Затеишиков Д.А. Современные аспекты применения клопидогрела. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6(2):185–191. [Dankovtseva E.N., Zateyshchikov D.A. Modern aspects of the use of clopidogrel. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2010;6(2):185–191 (in Russ.).] DOI: 10.20996/1819-6446-2010-6-2-185-191.
12. Erlikh A.A. Review of the new clinical guidelines of the European Cardiological Society in 2017 on the use of double antiplatelet therapy. *Consilium Medicum.* 2017;19(12):8–11.
13. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348(9038):1329–1339. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
14. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494–502.
15. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358(9281):527–533.
16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Плавикс®. (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=36fc98a2-d34c-4828-93b3-9660d25b220b&t=-. Дата обращения: 28.02.2018. [Instructions for the medical use of the drug Plavix®. (Electronic resource). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=36fc98a2-d34c-4828-93b3-9660d25b220b&t=-. Access date 28.02.2018 (in Russ.).]
17. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd et al. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation: early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(19):2411–2420.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



VIII ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

МОСКВА, РОССИЯ
27-28 МАЯ 2020 Г.



WWW.CARDIO-EUR.ASIA

Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: существуют ли особенности ведения пациентов?

Профессор Т.В. Адашева¹, к.м.н. Е.И. Саморукова¹, С.С. Долбин², д.м.н. В.В. Ли¹, профессор В.С. Задионченко¹, Н.В. Высоцкая¹

¹ФГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

²ФГКУ «Центральная поликлиника», Москва

РЕЗЮМЕ

Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее часто встречающееся коморбидное состояние при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Известно, что АГ встречается более чем у 50% больных ХОБЛ. Как и АГ, ХОБЛ и нарушенная легочная функция независимо связаны с увеличением риска сердечно-сосудистых событий. По данным ряда исследований установлено, что снижение функции легких (уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду) является столь же сильным фактором риска сердечно-сосудистой смертности, как и основные факторы сердечно-сосудистого риска.

В статье обсуждаются патофизиологические особенности АГ у больных ХОБЛ. Рассматриваются общие механизмы прогрессирования сосудистого повреждения при АГ и ХОБЛ. Представлена современная тактика терапии АГ и особенности терапии при ХОБЛ. Анализируются все классы антигипертензивных препаратов: их влияние на патогенетические механизмы АГ при ХОБЛ и возможные отрицательные респираторные эффекты, межлекарственные взаимодействия. Обосновывается использование комбинированной терапии и персонализированного подхода.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации.

Для цитирования: Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Долбин С.С. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: существуют ли особенности ведения пациентов? РМЖ. 2020;3:32–38.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: are there any specific patterns of patient management?

T.V. Adasheva¹, E.I. Samorukova¹, S.S. Dolbin², V.V. Li¹, V.S. Zadionchenko¹, N.V. Vysotskaya¹

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

²Central Clinic of the Federal Security Service of the Russian Federation, Moscow

Arterial hypertension (AH) is the most common comorbid condition in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It is known that hypertension incidence is more than 50% in patients with COPD. As hypertension, COPD and lung function impairment are independently associated with an increased risk of cardiovascular events. According to a number of studies, reduced lung function (reduced forced expiratory volume in 1 second) is a strong risk factor for cardiovascular mortality just as the main cardiovascular risk factors.

The article discusses the pathophysiological patterns of AH in patients with COPD. Also, the article considers the general mechanisms of vascular damage progression in AH and COPD. Modern treatment tactics of AH and therapy characteristics in patients with COPD are described. All classes of antihypertensive drugs are analyzed — their exposure on the pathogenetic mechanisms of AH in COPD, possible negative respiratory effects and drug interactions. The use of combined therapy and individual approach is justified.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, antihypertensive therapy, fixed drug combinations.

For citation: Adasheva T.V., Samorukova E.I., Dolbin S.S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: are there any specific patterns of patient management? RMJ. 2020;3:32–38.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в мире страдают около 174 млн человек, ожидается рост заболеваемости в течение следующих 25 лет в результате увеличения количества курильщиков в развивающихся странах и продолжающегося старения популяции в странах с высоким уровнем жизни [1]. Артериальной гипертензией (АГ) страдает в среднем около 30–45% взрослой популяции [2].

АГ — наиболее часто встречающееся коморбидное состояние при ХОБЛ [3, 4]. Показано, что АГ встречается более чем у 50% больных ХОБЛ. В исследовании

J.M. Echave et al. изучалась частота сопутствующей патологии у больных ХОБЛ (977 человек, средний возраст — 70,1±9,8 года, 87,4% мужчин). При использовании индекса Charlson у 65,7% исследуемых выявлены коморбидные состояния, из которых 57,7% составила АГ [5, 6].

Как и АГ, ХОБЛ и нарушенная легочная функция независимо связаны с увеличением риска сердечно-сосудистых событий [7, 8]. По данным ряда исследований установлено, что снижение функции легких (уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁)) является столь же сильным фактором риска сердечно-сосудистой смертности, как и основные факторы сердечно-со-

судистого риска. В исследовании The Lung Health Study (5887 курильщиков в возрасте 35–60 лет с умеренной степенью бронхиальной обструкции) установлено, что при уменьшении ОФВ₁ на 10% происходил рост показателя общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности — на 28%, риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивался на 20% [9].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ АГ И ХОБЛ

Общими патофизиологическими механизмами развития ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, формирования и стабилизации АГ являются:

- нарушение функции автономной нервной системы с активацией симпато-адреналовой системы (САС);
- активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- воспаление на легочном и системном уровнях;
- дисбаланс в системе оксидант/антиоксидант с формированием оксидативного повреждения на локальном и системном уровнях;
- эндотелиальное и сосудистое повреждение с повышением жесткости сосудистой стенки и ускорением процессов атерогенеза [10].

В настоящее время ХОБЛ признается системным (полиорганным) заболеванием с коморбидными сердечно-сосудистыми состояниями. Основной патогенетический механизм развития и прогрессии этой коморбидной патологии — системное воспаление и оксидативный стресс [11, 12]. Эпицентром воспаления у больных ХОБЛ являются

легкие, с течением времени происходит распространение воспалительных цитокинов и оксидантов по системному кровотоку (эффект «spill over» — «перелива») с развитием системного воспаления низкой градации [12–15]. Воспалительные стимулы приводят к повреждению бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем (снижение легочной функции, формирование эмфиземы и гиперинфляции, легочный фиброз, инициация процессов сосудистого повреждения и атерогенеза с дальнейшим развитием сердечно-сосудистых заболеваний) (рис. 1).

ЛЕГОЧНЫЕ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ АКТИВАЦИИ РААС

В последние годы был проведен целый ряд исследований, которые показали универсальный характер эффектов активации РААС при кардиореспираторной патологии с наличием как сердечно-сосудистых, так и легочных повреждающих воздействий.

Эффекты активации легочной РААС:

- увеличение выработки провоспалительных цитокинов в легких с формированием локальной воспалительной реакции;
- сосудистое повреждение, активация протромботического сценария с формированием легочной гипертензии;
- индукция процессов ремоделирования в легких с развитием паренхиматозной деструкции и эмфиземы;
- развитие легочного фиброза;

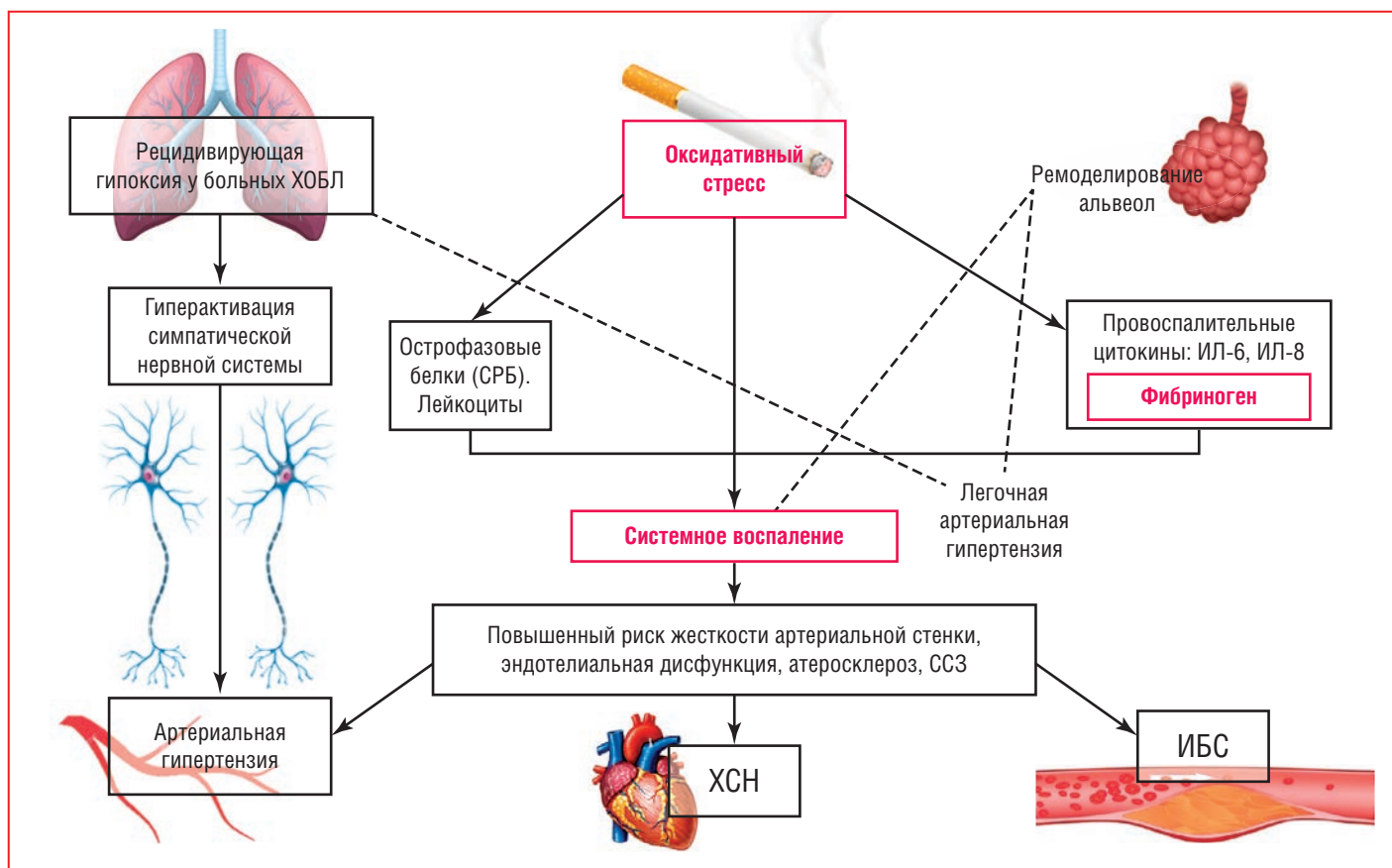


Рис. 1. Потенциальные механизмы взаимосвязи ХОБЛ в сочетании с АГ с сердечно-сосудистыми заболеваниями (адапт. из [71]).

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СРБ – С-реактивный белок, ИЛ – интерлейкин, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца

- развитие дисфункции скелетных мышц на фоне системной воспалительной реакции с нарушением механики дыхания [16–24].

Все вышеописанные процессы приводят к развитию бронхиальной обструкции и редукции легочных объемов с падением легочной функции.

Таким образом, активация системы РААС, помимо сосудистых эффектов с повышением системного АД, стимулирует целый ряд органных (сердечно-сосудистых и респираторных повреждений) в результате активации оксидативного стресса, системного воспаления, эндотелиального повреждения.

ТАКТИКА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Тактика ведения АГ у большинства больных ХОБЛ не отличается от ведения АГ в общей популяции, но имеются некоторые специфические дополнения. Данные об исходах антигипертензивной терапии у пациентов с ХОБЛ ограничены из-за недостаточности доказательной базы по сердечно-сосудистым конечным точкам. Фактически отсутствуют рандомизированные клинические исследования (РКИ), посвященные антигипертензивной терапии этой группы больных. Рекомендации традиционно базируются на теоретических рисках антигипертензивных препаратов (АГП) у пациентов с ХОБЛ. Фармакокинетические и фармакодинамические факторы должны приниматься во внимание при выборе АГП для пациентов с ХОБЛ параллельно с учетом легочной функции и любых сопутствующих состояний. Степень легочного повреждения может влиять на пользу и риски определенных терапевтических стратегий.

Отсутствие РКИ с доказательной базой по рискам и пользе антигипертензивной терапии у больных АГ и ХОБЛ не дает оснований для создания четких клинических рекомендаций. Все консенсусы и рекомендации по назначению АГП у больных ХОБЛ основаны на небольших клинических исследованиях «случай — контроль» и согласованном мнении экспертов. Таким образом, антигипертензивная терапия должна проводиться в соответствии с существующими рекомендациями и с некоторыми минимальными ограничениями [10, 25].

Диуретики

Ретроспективное исследование эффективности тиазидных диуретиков, использовавшихся одновременно с другими АГП у 7140 пациентов с ХОБЛ и АГ, показало отсутствие увеличения обострений ХОБЛ на фоне приема тиазидных диуретиков (в сравнении с комбинированной терапией без диуретиков) [26]. Несмотря на традиционные опасения, связанные с негативным влиянием диуретиков на мукоцилиарный клиренс, вязкость мокроты, современные данные позволяют констатировать, что применение тиазидных диуретиков не влияет негативно на респираторные функции. С другой стороны, электролитные нарушения могут встречаться на фоне использования ингаляционных β_2 -агонистов, которые изменяют концентрацию внутриклеточного калия, и на фоне приема глюкокортикоидов, увеличивающих почечную экскрецию калия [27, 28]. Гипокалиемия на фоне применения тиазидных диуретиков имеет дозозависимый характер и усугубляется при наращивании доз [29]. Аритмии встречаются редко, но диагностируются у ряда пациентов с гипокалиемией (уровень калия менее 3,5 ммоль/л). У пациентов с ХОБЛ

должен периодически проводиться мониторинг ионограммы для выявления электролитных нарушений, особенно когда глюкокортикоиды и бронходилататоры назначаются впервые либо увеличиваются их дозы. Петлевые диуретики обладают минимальным антигипертензивным эффектом, но часто назначаются пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и при перегрузке объемом или у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин [30]. Мониторинг электролитов особенно необходим у таких пациентов, т. к. гипокалиемия чаще встречается на фоне применения петлевых диуретиков, чем на фоне применения тиазидных.

Также важно учитывать, что петлевые диуретики могут приводить к метаболическому алкалозу и гиперкапнии у пациентов с ХОБЛ. По данным недавнего ретроспективного когортного исследования, существует связь новых назначений петлевых диуретиков в течение 30 дней с обращениями больных ХОБЛ за неотложной помощью или госпитализацией по поводу обострений или пневмонии [31]. В этой когорте побочные респираторные эффекты были обнаружены при приеме петлевых (но не тиазидных) диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или сартанов. И хотя в этом наблюдательном исследовании другие факторы не были исключены, это, безусловно, является предупреждением о риске побочных респираторных эффектов при назначении петлевых диуретиков широкой когорте пациентов с ХОБЛ. Таким образом, ограничение использования петлевых диуретиков при ведении АГ у больных ХОБЛ и мониторинг электролитных эффектов тиазидных диуретиков представляются разумными мерами.

Ингибиторы АПФ и блокаторы АТ1-РЕЦЕПТОРОВ

Хотя ИАПФ и блокаторы ангиотензиновых АТ1-рецепторов (БАР) позиционируются как препараты первой линии при ведении АГ, т. к. они ассоциируются со снижением риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, при назначении этих препаратов пациентам с ХОБЛ должны учитываться риски и польза в отношении определенных респираторных функций [10, 25].

Теоретически положительные эффекты ИАПФ включают ослабление воспаления в системе легочной гемодинамики и положительное действие на газообмен, респираторное усилие и мышечную функцию. У пациентов с легочным фиброзом установлено увеличение соотношения АТ1/АТ2-рецепторов и снижение ОФВ₁ [32]. Эта инверсия соотношения подтверждает патофизиологическую роль системы РААС у пациентов с аллергическим воспалением дыхательных путей и ХОБЛ [33]. Кроме того, т. к. легкие и скелетная мускулатура экспрессируют ИАПФ, система РААС вовлечена в патогенез легочных и внелегочных симптомов ХОБЛ. РААС участвует в патогенезе ХОБЛ посредством активации продукции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухолей. Легочное повреждение потенциально опосредовано РААС-эффектами в отношении Т-лимфоцитов АТ1-генерированных активных форм кислорода, которые способствуют митохондриальной дисфункции и, в дальнейшем, активации оксидативного стресса и дисфункции эндотелия [34].

По данным наблюдательных исследований, ИАПФ и БАР могут вызывать как сердечно-сосудистые, так и респираторные протективные эффекты у пациентов

с ХОБЛ [35, 36]. В неконтролируемых исследованиях использование ИАПФ и БАР у госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ было связано со значительным снижением 90-дневной смертности [37], однако подтверждения этих данных в РКИ не было.

Несмотря на очевидные преимущества использования ИАПФ у больных ХОБЛ, побочные эффекты, ассоциированные с их применением, могут лимитировать их использование. Кашель — наиболее частый побочный эффект, он встречается у 5–35% пациентов на фоне терапии ИАПФ [38]. Индуцированный ИАПФ ангионевротический отек встречается в популяции редко (0,2–0,7%), но его частота растет у пожилых пациентов (старше 65 лет), курильщиков, на фоне терапии антагонистами кальция, антигистаминными препаратами или системными глюкокортикоидами [38–40]. ИАПФ-индуцированный кашель и бронхоспазм, так же как и ангионевротический отек, связаны с увеличением концентрации брадикинина и гораздо чаще встречаются у пациентов с аллергией, использующих антигистаминные и антиастматические препараты [40]. Таким образом, эффекты снижения риска сердечно-сосудистых событий и смертности на фоне терапии ИАПФ, доказанные в РКИ при ведении пациентов с АГ в общей популяции, делают оправданным применение этих препаратов у больных ХОБЛ, у которых не развиваются побочные эффекты. В отличие от тиазидных диуретиков, ИАПФ и БАР снижают риск гипокалиемии на фоне применения ингаляционных β_2 -агонистов. Блокаторы РААС могут быть препаратами выбора у пациентов с риском развития гипокалиемии.

β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Современные рекомендации не позиционируют β -адреноблокаторы (БАБ) как препараты для инициальной терапии АГ в общей популяции пациентов, однако рекомендуются их преимущественное применение в особых клинических ситуациях — при симпатикотонии, ИБС, ХСН, тахикардии и т. д. [25]. Таким образом, назначение кардиоселективных препаратов больным ХОБЛ рекомендовано при наличии дополнительных показаний.

При использовании низких доз на старте терапии и осторожной титрации безопасность кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов хорошо доказана. Применение некардиоселективных препаратов (карведилол, пропранолол) не рекомендовано при любых клинических состояниях с бронхоспастическим синдромом [29].

Несколько обсервационных исследований показали снижение риска смерти и уменьшение числа госпитализаций у пациентов с ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне применения как кардиоселективных, так и некардиоселективных БАБ, при отсутствии значимого влияния на функцию внешнего дыхания [41–46]. Однако в недавнем рандомизированном исследовании, включавшем больных ХОБЛ, которые не имели установленных показаний к применению БАБ, метопролол не предупреждал обострения ХОБЛ [47]. Кардиоселективные БАБ могут с успехом использоваться у пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, при наличии показаний к применению [48]. Небольшое проспективное когортное исследование показало, что использование кардиоселективных БАБ может улучшить выживаемость после аортокоронарного шунтирования (АКШ) у пациентов с ХОБЛ [49].

Также в недавнем исследовании, включавшем 6770 пациентов, которые были госпитализированы с острым

инфарктом миокарда, в группе ХОБЛ (28,3% популяции исследования) было показано меньшее использование рекомендованной терапии, чем в общей популяции пациентов, такой как БАБ, чрескожные коронарные вмешательства и АКШ [50]. Отказ от рекомендованной терапии был ассоциирован с увеличением смертности.

Хотя использование кардиоселективных БАБ у пациентов с ХОБЛ в целом не ассоциировано с индуцированным бронхоспазмом, наши рекомендации — использовать небольшие дозы на старте терапии у всех пациентов, с медленным темпом ир-титрации, чтобы минимизировать риски гипотензии и брадикардии. Клиницисты должны быть бдительны во избежание обострения респираторных симптомов, когда терапия БАБ иницируется или дозы увеличиваются, например, при недооцененной истории астмы, сочетании астмы и ХОБЛ (астма-ХОБЛ overlap-синдром), недиагностированной обратимой бронхообструкции или повышении уровня эозинофилов в периферической крови (сопутствующая астма).

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Применение препаратов первого выбора в инициальной терапии АГ у общей популяции пациентов ассоциировано со снижением риска сердечно-сосудистых событий и смертности. Блокаторы кальциевых каналов (БКК) — средства первой линии для ведения АГ у больных ХОБЛ, т. к. обладают целым рядом дополнительных эффектов и преимуществ.

Плейотропные эффекты БКК:

- релаксация гладких мышц в бронхиолах, профилактика бронхоспазма, индуцированного физической активностью, уменьшение неспецифической бронхореактивности;
- влияние на гемодинамику малого круга — уменьшение легочной гипертензии;
- вазопротективные эффекты — влияние на процессы сосудистого повреждения;
- органопротективные эффекты: регресс гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), уменьшение атеросклеротического поражения коронарных, коронарных и периферических артерий [10, 25, 51, 52].

Вазопротективные, антиатеросклеротические эффекты БКК связаны с их эндотелийрегулирующими, антиоксидантными свойствами. Дигидропиридиновые БКК улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию за счет увеличения активности NO [53, 54], обладают антиоксидантными свойствами (посредством ингибирования перекисного окисления липидов в клеточных мембранах) [55, 56]. Амлодипин улучшает функцию эндотелия за счет увеличения продолжительности полураспада NO, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращая цитокин-опосредованный апоптоз, уменьшает экспрессию молекул адгезии — ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина. Показано также усиление высвобождения брадикинина под воздействием БКК [57].

Таким образом, БКК способны блокировать ключевые повреждающие эндотелиальные стимулы, влиять на основные патогенетические механизмы сосудистого повреждения при ХОБЛ.

В ряде небольших нерандомизированных исследований установлены положительные эффекты амлодипина у пациентов с ХОБЛ и АГ: снижение артериального давления (АД), коррекция суточного профиля АД, органопротективные свойства: уменьшение гипертрофии ЛЖ, степени диасто-

лической дисфункции, снижение альбуминурии, а также плейотропные эффекты: антиоксидантный, противовоспалительный, эндотелийрегулирующий [58, 59].

Таким образом, БКК являются препаратами выбора для пациентов с ХОБЛ и АГ.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ГРУПП

Не существует специфических противопоказаний для использования калийсберегающих диуретиков и антагонистов минералокортикоидных рецепторов, однако эти препараты не являются средствами выбора для инициальной терапии АГ. Альфа-адреноблокаторы не демонстрируют отрицательных респираторных эффектов.

Препараты центрального действия, такие как клонидин, могут увеличивать бронхиальную реактивность [60]. Использование более специфических препаратов для уменьшения центральной симпатической активности — агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов — не исследовано у пациентов с ХОБЛ и АГ. Эти препараты могут использоваться как средство второй, третьей линии в комбинированных схемах антигипертензивной терапии. Минимальная информация имеется у респираторной безопасности периферических вазодилаторов, таких как гидралазин [10].

Резюмирующая информация о применении АГП у пациентов с ХОБЛ приведена в таблице 1.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

В рекомендациях Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии (2018) с высоким классом и уровнем доказанности (IA) отдается предпочтение комбинированной терапии. Впервые внедрена стратегия «single pill» — терапия фиксированными комбинациями со старта большинству пациентов с АГ [25].

Исходя из существующих рекомендаций по ведению АГ и специфических патофизиологических механизмов АГ, больным ХОБЛ можно рекомендовать в качестве препаратов преимущественного выбора БКК, блокаторы РААС или комбинации БКК / блокаторы РААС. При недостаточном эффекте комбинированной антигипертензивной терапии показаны небольшие дозы тиазидных диуретиков, при наличии специфических показаний — высокоселективные β_1 -адреноблокаторы [10].

Безусловно, наличие коморбидных заболеваний неизбежно приводит к вынужденной полипрагмазии и, как следствие, к снижению приверженности терапии. У пациентов с ХОБЛ и АГ количество принимаемых лекарственных препаратов может достигать 6–8 наименований [61, 62], при этом увеличивается риск межлекарственных взаимодействий. Современная фармакотерапия АГ и ХОБЛ основана на применении фиксированных комбинаций — базисной терапии бронхолитиками (двойная бронходилатация — β_2 -агонист / М-холинолитик) и АГП (блокатор РААС / БКК), что существенно повышает приверженность терапии и позволяет воздействовать на различные стороны патогенеза обострений.

При лечении АГ в сочетании с ХОБЛ показано назначение препаратов / комбинаций, не только эффективно контролирующих АД, но и отвечающих ряду требований:

- обеспечение 24-часового контроля АД при приеме 1–2 р./сут;
- адекватный контроль АД в ночные и ранние утренние часы;
- совместимость препаратов с базисными средствами лечения ХОБЛ;
- отсутствие эффектов, ухудшающих бронхиальную проходимость, усугубляющих гипоксию;

Таблица 1. Применение антигипертензивных препаратов у больных ХОБЛ

Группа препаратов	Применение у больных ХОБЛ	Комментарии
Тиазидные диуретики	Снижение риска госпитализаций по поводу ХСН у пациентов с ХОБЛ. Рассмотреть использование у хрупких пациентов и больных остеопорозом, т. к. тиазидные диуретики обладают остеопротективными свойствами	Увеличение риска гипокалиемии при использовании изолированно (дозозависимый эффект) или в комбинации с ингаляционными β_2 -агонистами или глюкокортикоидами. Рутинно мониторировать уровень калия, проводить коррекцию гипокалиемии. Мониторировать уровень глюкозы, липидов и электролитов
Петлевые диуретики	Увеличение риска метаболического алкалоза и гиперкапнии. Увеличение экстренных обращений в связи с ХОБЛ и пневмонией	Увеличение риска экскреции кальция с мочой при использовании изолированно или длительно с глюкокортикоидами. Использовать с осторожностью при повышенном риске переломов. Мониторировать гиперкапнию и сатурацию в соответствии с тяжестью заболевания. Мониторировать уровень калия
Ингибиторы АПФ	Снижение смертности у пациентов с ХОБЛ, госпитализированных с обострением. Улучшение легочной реабилитации	Риск «брадикининового» кашля. Снижают риски гипокалиемии на фоне приема тиазидных диуретиков, β_2 -агонистов и глюкокортикоидов. Мониторировать уровень калия и функцию почек
Антагонисты АТ1-рецепторов	Снижение смертности у пациентов с ХОБЛ, госпитализированных с обострением. Минимальные ограничения по безопасности у пациентов с ХОБЛ	Снижают риски гипокалиемии на фоне приема тиазидных диуретиков, β_2 -агонистов и глюкокортикоидов. Мониторировать уровень калия и функцию почек
Блокаторы кальциевых каналов	Нет отрицательных легочных эффектов. Подтверждена безопасность у пациентов с ХОБЛ. Избегать назначения верапамила и дилтиазема больным ХСН со сниженной фракцией выброса	Осторожно применять верапамил и дилтиазем, т. к. они способны повышать концентрацию препаратов из-за ингибирования цитохрома CYP-450. Не нужно рутинное мониторирование показателей
β -блокаторы	Бронхоспазм при использовании некардиоселективных препаратов, в редких случаях — на фоне больших доз кардиоселективных препаратов. Показаны пациентам с ХСН и сниженной фракцией выброса ЛЖ, после инфаркта миокарда и при стенокардии	Избегать некардиоселективных препаратов. Кардиоселективные препараты должны назначаться в малых дозах с последующей медленной титрацией. Мониторировать новые симптомы, такие как диспноэ, непереносимость физической нагрузки или увеличение дозы ингаляторов

- положительное влияние на гемодинамику малого круга кровообращения;
- выраженные кардио- и вазопротективные эффекты;
- отсутствие влияния гипоксии на фармакодинамику АГП [10].

Этим требованиям отвечает активно используемая специалистами фиксированная комбинация Экватор (лизиноприл + амлодипин). Гибкая дозировочная линейка позволяет грамотно подбирать индивидуальную дозу.

В многочисленных клинических исследованиях показана высокая эффективность Экватора:

- достижение целевого уровня АД на фоне перехода на эту фиксированную комбинацию 77–100% пациентов;
- уменьшение вариабельности АД в течение суток, коррекция суточного профиля АД;
- хорошая переносимость терапии, низкий процент развития кашля, повышение качества жизни;
- повышение приверженности терапии;
- органопротективные эффекты (снижение уровня альбуминурии, уменьшение гипертрофии ЛЖ, снижение скорости распространения пульсовой волны) [63–70].

Клиническое наблюдение

Больной К., 65 лет, наблюдается в клинике с *диагнозом*: Гипертоническая болезнь 3 стадии, АГ 2 степени, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений — 4. Дислипидемия IIА. ХОБЛ: эмфизематозный фенотип, тяжелые функциональные нарушения (GOLD 3), выражен-

ные клинические симптомы (САТ 21), редкие обострения (0–1 раз в год).

Обратился в клинику с жалобами на: повышение АД до 170/100 мм рт. ст. (адаптирован к АД 130/90 мм рт. ст.); общую слабость, быструю утомляемость, снижение работоспособности. *Анамнез*: страдает гипертонической болезнью более 15 лет, ХОБЛ в течение 10 лет. Курение: индекс пачка-лет — 40. Получает комбинированную базисную терапию: титропия бромид 5 мкг + олодатерол 5 мкг 1 р./сут; Мертенил (розувастатин) 20 мг/сут; эналаприл 10 мг + гидрохлортиазид 25 мг 1 р./сут в виде свободной комбинации.

На фоне подобранной базисной терапии отмечается отсутствие прогрессирования заболевания, редкие обострения. Достигнут целевой уровень ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л). Отсутствие целевого уровня АД подтверждено результатами самоконтроля — колебания АД в течение суток составляют от 145/90 до 160/95 мм рт. ст.

ЭКГ покоя: ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 75 уд./мин. Единичные наджелудочковые экстрасистолы.

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ). Базовый ритм синусовый. Средняя ЧСС — 64/мин, максимальная ЧСС — 110/мин, минимальная ЧСС — 50/мин. Пауз более 2,5 с не выявлено. Зафиксированы 1123 нежелудочковые экстрасистолы. Динамики сегмента ST не зарегистрировано.

Эхокардиография: дилатации камер сердца, гипертрофии миокарда не выявлено. Глобальная и локальная сократимость не нарушена. Диастолическая дисфункция ЛЖ — по I типу.

ЭКВАТОР®
АМЛОДИПИН + ЛИЗИНОПРИЛ

БАЛАНС В КОНТРОЛЕ ДАВЛЕНИЯ НА СТАРТЕ ТЕРАПИИ

- ✓ Плавное снижение артериального давления¹
- ✓ Равномерное действие в течение суток¹
- ✓ Легкий контроль артериального давления¹
- ✓ Усиление органопротективных свойств двух компонентов²

1. Задюнченко В.С. и соавторы. Результаты клинических исследований препарата Экватор® в лечении артериальной гипертонии. «РМЖ». 2012; 11; 954 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Экватор®. 5+10 мг ЛП-002321; 5+20 мг ЛП-001645; 10+20 ЛП-006141/10

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭКВАТОР®

Регистрационный номер: 5+10 мг ЛП-002321; 5+20 мг ЛП-001645; 10+20 ЛП-006141/10. **Торговое наименование:** Экватор®. **Международное непатентованное или группировочное название:** амлодипин + лизиноприл. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор и блокатор «медленных» кальциевых каналов). Код АТХ: С09ВВ03. **Форма выпуска:** таблетки, 5 мг + 10 мг, 5 мг + 20 мг, 10 мг + 20 мг, 10 мг + 10 мг. По 10 таблеток в блистере из ПВХ фольги/полиэтилена/ПВДХ и лакированной твердой алюминиевой фольги. **Показания к применению:** эссенциальная гипертония (большим, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ; к амлодипину или другим производным дигидропиридина; к другим компонентам препарата; отек Квинке в анамнезе, в т. ч. на фоне применения ингибиторов АПФ; наследственный или идиопатический ангионевротический отек; гемодинамически значимый стеноз аорты или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.); кардиогенный шок; нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда (в течение первых 28 дней), беременность и период лактации; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Способ применения и дозы:** Экватор® следует принимать внутрь 1 таблетку 1 раз в сутки независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Максимальная суточная доза 1 таблетка 1 раз в сутки. **Побочные действия:** головная боль; кашель; головокружение; учащенное сердцебиение; сонливость; ортостатическая гипотензия; гиперемия кожи; диарея; рвота; боль в животе; тошнота; нарушение функции почек; периферические отеки. С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в полной версии инструкции по применению препарата. **Условия хранения:** в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Перед применением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.**

Лабораторные данные: в клиническом анализе крови и мочи — без отклонений. Биохимический анализ крови: глюкоза крови натощак — 4,9 ммоль/л, креатинин — 82 мкмоль/л, калий — 3,4 ммоль/л.

Анализ клинического случая:

- целевое АД не достигнуто на фоне приема свободной комбинации ИАПФ и тиазидного диуретика;
- зафиксирована гипокалиемия на фоне межлекарственных взаимодействий (тиазидный диуретик в сочетании с β_2 -агонистом);
- выявлена суправентрикулярная экстрасистолия по ХМ ЭКГ.

Коррекция антигипертензивной терапии: назначен препарат Экватор 10/20 (амлодипин 10 мг + лизиноприл 20 мг). На фоне коррекции терапии через 10 дней пациент отметил снижение АД. По самоконтролю АД в течение дня — 125/80–135/85 мм рт. ст., улучшение самочувствия. Уровень калия — 4,4 ммоль/л. ХМ ЭКГ через 2 нед. после коррекции терапии: базовый ритм синусовый. Нарушений ритма нет. Динамики сегмента ST не зарегистрировано.

Таким образом, коррекция терапии с отменой тиазидного диуретика привела к коррекции гипокалиемии и нарушений ритма и достижению целевого уровня АД на фоне приема комбинированного препарата Экватор. В дальнейшем, после титрования дозы Экватора, пациента можно будет перевести на фиксированную комбинацию Экватор (лизиноприл + амлодипин + розувастатин).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардиореспираторная коморбидность, в частности сочетание ХОБЛ и АГ, приводит к снижению приверженности лечению, использованию неоптимальных терапевтических стратегий из-за опасения мифических побочных эффектов терапии. Когда АД неадекватно контролируется у пациентов с ХОБЛ, использование фиксированных комбинаций — правильный терапевтический подход для увеличения приверженности и контроля терапии.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят ООО «Гедеон Рихтер Фарма» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Литература

1. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2015. *Lancet Respir Med.* 2017;5:691–706.
2. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11. [The prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012–2013. The results of the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):4–11 (in Russ.).]
3. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(5):557–582.
4. Greulich T., Weist B.J.D., Koczulla A.R. et al. Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population. *Respir Med.* 2017;132:132–138.
5. Hill K., Goldstein R.S., Guyatt G.H. et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ.* 2010;182(7):673–678. DOI: 10.1503/cmaj.091784.
6. Echave J.M., Martin-Escudero J.C., Anton E. et al. Comorbidity in COPD in Spain. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:A1462.
7. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:8–11.
8. Kunisaki K.M., Dransfield M.T., Anderson J.A. et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(9):51–57.

9. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):333–339. DOI: 10.1164/rccm.2110093.
10. Мальявин А.Г., Мартынов А.И., Адашева Т.В. и др. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. Клинические рекомендации РНМОТ. Терапия. 2019;5(31). Приложение:1–57. [Malyavin A.G., Martynov A.I., Adasheva T.V. et al. Diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. *Clinical recommendations RNMOT. Therapy.* 2019;5(31). Addendum:1–57 (in Russ.).]
11. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. Пульмонология. 2007;2:104–117. [Avdееv S.N. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease. *Pulmonology.* 2007;2:104–117 (in Russ.).]
12. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1165–1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
13. Young R., Hopkins R., Eaton T. Comorbidities in COPD. *Eur Respir J.* 2009;34(6):1497–1498. DOI: 10.1183/09031936.00117209.
14. Van Eeden S., Leipsic J., Paul Man S.F. et al. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(1):11–16. DOI: 10.1164/rccm.201203-0455PP.
15. Young R.P., Hopkins R., Eaton T.E. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur Respir Rev.* 2009;18(114):222–232. DOI: 10.1183/09059180.00005309.
16. Marshall R.P. The pulmonary renin-angiotensin system. *Curr Pharm Des.* 2003;9(9):715–722. PMID: 12570789.
17. Podowski M., Calvi C., Metzger S. et al. Angiotensin receptor blockade attenuates cigarette smoke-induced lung injury and rescues lung architecture in mice. *J Clin Invest.* 2012;122(1):229–240. DOI: 10.1172/JCI46215.
18. Jankowich M.D., Rounds S.I.S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest.* 2012;141(1):222–231. DOI: 10.1378/chest.11-1062.
19. Specks U., Martin W.J., Rohrbach M.S. Bronchoalveolar lavage fluid angiotensin-converting enzyme in interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(1):117–123. DOI: 10.1164/ajrccm/141.1.117.
20. Königshoff M., Wilhelm A., Jahn A. et al. The angiotensin II receptor 2 is expressed and mediates angiotensin II signaling in lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;37(6):640–650. DOI: 10.1165/rcmb.2006-0379TR.
21. Bradford C.N., Ely D.R., Raizada M.K. Targeting the vasoprotective axis of the renin-angiotensin system: a novel strategic approach to pulmonary hypertensive therapy. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(4):212–219. DOI: 10.1007/s11906-010-0122-6.
22. Man W.D., Hopkinson N.S., Harraf F. et al. Abdominal muscle and quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(9):718–722. DOI: 10.1136/thx.2005.040709.
23. Man W.D., Soliman M.G., Nikolettou D. et al. Non-volitional assessment of skeletal muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2003;58(8):665–669. PMID: 12885979.
24. Gosker H.R., Kubat B., Schaart G. et al. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;22(2):280–285. PMID: 12952261.
25. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
26. Herrin M.A., Feemster L.C., Crothers K. et al. Combination antihypertensive therapy among patients with COPD. *Chest.* 2013;143(5):1312–1320.
27. Cazzola M., Noschese P., D'Amato G., Matera M.G. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. *Chest.* 2002;121:230–241.
28. Flamenbaum W. Diuretic use in the elderly: potential for diuretic-induced hypokalemia. *Am J Cardiol.* 1986;57(2):38A43A.
29. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2018;138(17):e426–e483.
30. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):e240–e327.
31. Vozoris N.T., Wang X., Austin P.C. et al. Incident diuretic drug use and adverse respiratory events among older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84:579–589.
32. Forth R., Montgomery H. ACE in COPD: a therapeutic target? *Thorax.* 2003;58:56–58.
33. Magalhães G.S., Rodrigues-Machado M.G., Motta-Santos D. et al. Angiotensin-(1–7) attenuates airway remodelling and hyperresponsiveness in a model of chronic allergic lung inflammation. *Br J Pharmacol.* 2015;172:2330–2342.
34. Vasileiadis I.E., Goudis C.A., Giannakopoulou P.T., Liu T. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a promising medication for chronic obstructive pulmonary disease? *COPD.* 2018;15:148–156.
35. Mancini G.B., Etmann M., Zhang B. et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2554–2560.
36. Andreas S., Herrmann-Lingen C., Raupach T. et al. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2006;27:972–979.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Геморрагический васкулит на фоне активного гепатита В в периоде рубцевания инфаркта миокарда: клиническое наблюдение

К.м.н. О.Г. Филимонова

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, Киров

РЕЗЮМЕ

В практике любого врача может встретиться состояние, когда после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей, тонзиллита или гриппа у пациента появляется геморрагическая сыпь на нижних конечностях, кровоизлияния в слизистые оболочки, развивается поражение суставов и беспокоит абдоминальная боль. Причиной возникновения болей в животе, метеоризма, расстройства стула, тошноты и рвоты, иногда с примесью крови, являются кровоизлияния в стенку кишечника. Эти признаки характерны для геморрагического васкулита (ГВ). Дебют этого заболевания в пожилом возрасте при наличии серьезной коморбидной патологии не всегда позволяет изначально поставить правильный диагноз. В описанном клиническом наблюдении сочетание ГВ и вирусного гепатита В, а также начало васкулита в периоде рубцевания мелкоочагового инфаркта миокарда вызвало трудности дифференциальной диагностики. Лихорадка и четкий абдоминальный синдром отсутствовали, но наблюдались артралгии, характерная сыпь и выраженный отек нижних конечностей. Клинические проявления ГВ были приняты за симптомы декомпенсации хронической сердечной недостаточности. В связи с этим терапия была неэффективна, прогрессировало поражение почек по типу гломерулонефрита. Правильно поставленный диагноз позволил начать патогенетическую терапию глюкокортикоидами и получить положительную динамику клинических проявлений.

Ключевые слова: геморрагический васкулит, петехиальная сыпь, суставной синдром, абдоминальная боль, вирусный гепатит В, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, поражение почек, глюкокортикоиды.

Для цитирования: Филимонова О.Г. Геморрагический васкулит на фоне активного гепатита В в периоде рубцевания инфаркта миокарда: клиническое наблюдение. РМЖ. 2020;3:39–43.

ABSTRACT

Hemorrhagic vasculitis during active hepatitis B in the period of myocardial scarring: clinical case

O.G. Filimonova

Kirov State Medical University, Kirov

Every doctor in its practice can face with signs of petechiae on the lower extremities, mucous membrane hemorrhages, joint syndrome and abdominal pain in patients who had experienced the upper respiratory tract infection, tonsillitis or influenza. The cause of abdominal pain, flatulence, bowel disorders, nausea and vomiting (sometimes with blood admixture) are bleedings in the intestinal wall. These signs are characteristic of hemorrhagic vasculitis (HV). This disease onset in elderly in the presence of serious comorbid pathology does not always allow to initially establish the correct diagnosis. In the presented clinical case, the combination of hepatitis B and viral hepatitis B, as well as vasculitis onset during small focal myocardial scarring caused difficulties in the differential diagnosis. Fever and a discernible abdominal pain syndrome were absent, however, arthralgias, characteristic rash and swelling of the lower extremities were observed. Clinical signs of HV were mistaken for symptoms of decompensated chronic heart failure. In this regard, the therapy was ineffective, the kidney failure progressed according to glomerulonephritis type. Correctly established diagnosis made it possible to start pathogenetic therapy with glucocorticoids and get a positive dynamics of clinical manifestations.

Keywords: hemorrhagic vasculitis, petechiae, joint syndrome, abdominal pain, viral hepatitis B, myocardial infarction, chronic heart failure, kidney failure, glucocorticoids.

For citation: Filimonova O.G. Hemorrhagic vasculitis during active hepatitis B in the period of myocardial scarring: clinical case. RMJ. 2020;3:39–43.

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагический васкулит (ГВ) (vasculitis haemorrhagica; синонимы: болезнь Шенлейна — Геноха, капилляротоксикоз, аллергическая пурпура, абдоминальная пурпура, капилляротоксическая пурпура, анафилактическая пурпура Шенлейна — Геноха) — это аутоиммунное поражение мелких артерий, в основе которого лежит асептическое повреждение эндотелия [1, 2].

ГВ возникает в 140 случаях на 1 млн населения, по частоте встречаемости занимает 1-е место среди системных

васкулитов. Данная нозология развивается обычно в первой половине жизни и наиболее часто встречается в детском возрасте. В отличие от других васкулитов при ГВ в воспалительный процесс вовлекаются сосуды мелкого калибра (артериолы, капилляры, вены). В настоящее время не вызывает сомнения иммунокомплексная природа заболевания, при котором в мелких сосудах развивается асептическое воспаление с деструкцией стенок и тромбированием, а также появлением пурпуры различной локализации вследствие повреждающего действия циркулирующих иммун-

ных комплексов и активированных компонентов системы комплемента [3–5]. Механизмы, лежащие в основе ГВ, до конца не распознаны, но на сегодня известно, что в развитии ГВ имеют значение сдвиги иммунного комплекса, гиперчувствительность замедленного типа, аутоиммунный и парааллергический процессы. Имунокомплексное поражение сосудов при ГВ неспецифично и полиэтиологично: заболевание развивается на почве бактериальных и вирусных инфекций, при применении лекарственных препаратов и воздействии холодового фактора.

Клиническое течение ГВ

Начало болезни чаще острое с одновременным возникновением ряда симптомов. У всех больных наблюдается *кожная (пальпируемая) пурпура*. В классических случаях сыпь геморрагическая, пятнисто-папулезная с выраженным тромбогеморрагическим компонентом, иногда вплоть до некроза, или, реже, с экссудативным компонентом. Высыпания чаще всего располагаются на ногах, симметрично, преимущественно на разгибательной поверхности. Для элементов сыпи характерно обратное развитие: побледнение, появление пятен пигментации и их постепенное исчезновение. При данной патологии наблюдается ортостатическая пурпура — усиление высыпаний в вертикальном положении [3, 4].

У большинства пациентов с ГВ встречается *поражение суставов* в виде артрита или артралгий (59–100%). Наиболее часто суставной синдром возникает одновременно с поражением кожи. Чаще поражаются суставы нижних конечностей (голеностопные, коленные), гораздо реже — лезапястные и локтевые.

У многих больных возникает *абдоминальный синдром*: коликообразные боли в животе, сопровождающиеся тошнотой и неукротимой рвотой. Данные проявления обусловлены мелкими кровоизлияниями в брыжейку, кишечную стенку или брюшину, геморрагическим пропитыванием толщи кишки и брыжейки, реже — васкулитом с некрозами. Чаще всего в процесс вовлекается тонкий кишечник, реже — толстая кишка, пищевод и желудок.

У 25–30% больных ГВ возникает *гломерулонефрит* (ГН). Характерны 3 основных клинических варианта нефропатии: рецидивирующий мочевого синдром с умеренной протеинурией и микрогематурией; поражение почек в виде острого ГН с преобладанием остроснефритического синдрома; хронический нефрит по типу нефротического или гипертонического, смешанный или латентный нефрит. У 20–30% пациентов с ГН развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН). Поражение легких, сердца и центральной нервной системы встречается очень редко.

В зависимости от клинической картины различают следующие *формы ГВ*: кожную, кожно-суставную, буллезную, абдоминальную, абдоминально-кожную, почечную, кожно-почечную и смешанную.

Течение заболевания может быть молниеносным, острым, подострым (затяжным) и хроническим рецидивирующим. Для молниеносной формы характерно бурное начало: выраженный артрит, множественные сливные геморрагии на коже, высокая лихорадка, абдоминальный синдром с частыми кишечными кровотечениями. Летальный исход может наступить в течение нескольких дней от кровотечения из кишечника или инсульта. Продолжительность острой формы от нескольких недель до 6 мес. Острая

форма характеризуется полисиндромностью, может заканчиваться выздоровлением или приобретает рецидивирующее течение. При длительности болезни более 12 мес. говорят о хроническом течении. Для него характерны неоднократные обострения проявлений болезни с различной частотой (через 2–3 мес., полгода, 1–2 года и более).

Изменения, выявляемые при лабораторных и инструментальных исследованиях

Нередко наблюдается лейкоцитоз и увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), особенно при тяжелых формах заболевания. Анемия возникает нечасто, только при кишечном кровотечении и ХПН. Повышение содержания α_2 - и γ -глобулинов, фибриногена характерно для активного периода болезни. Примерно у трети больных обнаруживают увеличение титров антистрептолизина О. Важным показателем могут служить увеличение концентрации IgA в сыворотке крови и появление IgA-содержащих иммунных комплексов. О повреждении сосудов свидетельствует увеличение в плазме в 1,5–3 раза фактора Виллебранда. В разгар болезни у большинства пациентов повышается свертываемость крови, агрегация и адгезия тромбоцитов, снижается содержание в сыворотке антитромбина III и плазминогена; определяются положительные паракоагуляционные тесты и выявляются продукты деградации фибриногена.

При вовлечении желудочно-кишечного тракта в ходе эндоскопического исследования находят эрозии в двенадцатиперстной кишке, реже — в желудке, тонкой или толстой кишке. Помогает поставить правильный диагноз биопсия кожи: в сосочковом слое дермы наблюдаются микроваскулиты с инфильтрацией мононуклеарными клетками (макрофагами, плазмочитами, лимфоцитами). Обнаружение при микроскопии иммунных комплексов, содержащих IgA, подтверждает диагноз.

В *диагностике ГВ* используют классификационные критерии Американской ревматологической ассоциации (1990):

- пальпируемая пурпура и отсутствие тромбоцитопении;
- возраст моложе 20 лет;
- разлитые боли в животе, усиливающиеся после еды, признаки кишечного кровотечения;
- инфильтрация гранулоцитами стенок артерий и вен (при исследовании биопсийного материала).

Диагноз считают достоверным при наличии двух и более критериев [1].

Лечение ГВ

В период активности до исчезновения геморрагических высыпаний (3–4 нед.) назначается постельный режим. Его нарушения могут вызвать рецидивы геморрагической сыпи. Рекомендуют гипоаллергенную диету, исключение вакцинаций и проб с бактериальными антигенами.

При легком течении заболевания (кожном и суставном синдромах) показан сульфасалазин в дозе 1–2 г/сут в среднем в течение 6 мес., иногда применяют нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, кетопрофен). При абдоминальном синдроме назначают преднизолон перорально в дозе 0,5–1,0 мг/кг в сутки в течение 2 нед. с последующим снижением дозы. При тяжелом течении

абдоминального синдрома рекомендуют внутривенное введение преднизолона 500–1000 мг в течение 3 дней (пульс-терапия). Если наблюдается тяжелое поражение почек, то монотерапия глюкокортикоидами малоэффективна. При нефротическом синдроме или быстро прогрессирующим ГН глюкокортикоиды комбинируют с циклофосфамидом, иногда оправдано добавление к иммуносупрессивной терапии низкомолекулярных гепаринов. Встречаются сообщения о положительном эффекте повторных сеансов плазмафереза [2, 3]. К сожалению, широко используемые в настоящее время антиагрегантные, «сосудоукрепляющие» препараты в большинстве случаев неэффективны и не оказывают влияния на отдаленный прогноз.

В статье рассматривается случай ГВ, ассоциированного с гепатитом В, у пациента с недавно перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) без зубца Q.

Клиническое наблюдение

Пациент И., 59 лет. При поступлении в терапевтическое отделение 13.06.2018 жалобы на высыпания на коже голеней, бедер, выраженные отеки голеней и стоп, слабость, утомляемость, температура не повышалась, похудел на 2 кг за 5 дней.

Anamnesis morbi. 26.04.2018 перенес мелкоочаговый ИМ переднеперегородочной и верхушечной областей, во время госпитализации был обнаружен НВsAg в крови. Консультирован инфекционистом, специфическая противовирусная терапия гепатита не была показана. 30.05.2018, за 2 нед. до поступления в терапевтическое отделение, появился жидкий стул (несколько раз в течение недели), за 10 дней до поступления обнаружил высыпания на коже, кроме того, беспокоили припухлость коленных суставов и кратковременные боли в них, увеличились отеки на ногах. Ничем не лечился. Обратился к кардиологу и 03.06.2018 был направлен на стационарное лечение в кардиологическое отделение в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН). Несмотря на активную диуретическую терапию, отеки сохранялись, высыпания стали обильнее, сливные, появилась анемия (гемоглобин 94–100 г/л), уровень трансферина повысился в 2 раза. Консультирован ревматологом 09.06.2018, поставлен диагноз: ГВ на фоне активного вирусного гепатита В, смешанная форма (кожно-почечно-суставная), острое течение. Нефрит. Хроническая болезнь почек 2. Анемия легкой степени тяжести в рамках васкулита. Печеночноклеточная недостаточность 0. Ишемическая болезнь сердца (ИБС): постинфарктный кардиосклероз (ИМ без Q, переднеперегородочный, верхушечный от 26.04.2018). Гипертоническая болезнь (ГБ) III стадии, риск 4. ХСН 2А, 2-го функционального класса. Переведен в терапевтическое отделение в плановом порядке.

Anamnesis vitae. Родился в Кировской области. Детские инфекции отрицает, туберкулез, венерические заболевания, вредные привычки отрицает. Гепатит В с 2018 г. Гемотрансфузий не было. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные. Аллергологический анамнез не отрицательный. Хронические заболевания: ИБС, постинфарктный кардиосклероз (с апреля 2018 г.), ГБ III стадии. Женат, имеет детей.

Объективный осмотр. Состояние относительно удовлетворительное. Сознание сохранено. Кожные покровы и слизистые бледные. Частота дыхания 17 в минуту, ров-

ное. Дыхание в легких везикулярное, без хрипов. Пульс 68 уд./мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 140/80 мм рт. ст. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. Границы сердца изменены: левая — по левой среднеключичной линии, правая и верхняя — в пределах нормы. Пастозность голеней, отеки стоп. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, селезенка, почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Стул оформленный, регулярный, обычного цвета, без патологических примесей (со слов больного), диурез свободный.

Status localis. 13.06.2018. Геморрагические высыпания на голенях (местами сливные), бедрах, ягодицах, боковых поверхностях живота — немногочисленные. Суставы безболезненные, движения в них в полном объеме. Отеки стоп. Рост 167 см. Вес 80 кг. Индекс массы тела 28 кг/м².

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследований.

В *общем анализе крови* от 14.06.2018 отмечалось снижение гемоглобина до 108 г/л, эритроциты $3,64 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,9, ретикулоциты 6%, лейкоциты, СОЭ в пределах нормы.

Биохимический анализ крови от 13.06.2018: глюкоза крови 4,5 ммоль/л; общий холестерин 5,5 ммоль/л; общий белок 78 г/л, С-реактивный белок 0,2 мг/л; общий билирубин 17,5 мкмоль/л, прямой билирубин 4,5 мкмоль/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) 62 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 66 Ед/л; щелочная фосфатаза 200 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 30 Ед/л; креатинин 115 мкмоль/л (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 60 мл/мин, рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ). Сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки в пределах нормы.

Общий анализ мочи от 13.06.2018: прозрачная, плотность 1018, рН 6,0, белок, глюкоза отсутствуют, эритроциты 8–10 в поле зрения, лейкоциты 1–2 в поле зрения, эпителий плоский единичный.

Анализ мочи по Нечипоренко от 14.06.2018: лейкоциты в пределах нормы, эритроциты 8000.

Электрокардиография от 04.06.2018: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 64 уд./мин, электрическая ось сердца отклонена влево, нарушение процессов реполяризации переднеперегородочной и верхушечной областей.

Фиброгастродуоденоскопия от 15.06.2018: картина малой грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, застойной гастропатии.

Лечение:

- применение патогенетической терапии ГВ: преднизолон 10 мг/сут;
- симптоматическая терапия активного вирусного гепатита В: аскорбиновая кислота 10% 2 мл № 6, глюкоза 5% 200 мл внутривенно капельно № 6, омега-3 20 мг 2 р./день до еды 13 дней, адemetионин 400 мг внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора № 10, затем адemetионин в таблетках по 400 мг 2 р./день 3 дня;
- базисная терапия ИБС в течение 13 дней: торасемид 10 мг утром, спиронолактон 25 мг утром, бисопролол 5 мг утром, лозартан 25 мг 2 р./день, ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид 75 мг в ужин, клопидогрел 75 мг вечером, аторвастатин 10 мг вечером.

Динамика состояния пациента. 25.06.2018 на фоне терапии состояние заметно улучшилось, высыпания уменьшились, стали более бледными. *Объективно:* состояние удовлетворительное. Частота дыхательных движений 17 в минуту, АД 125/80 мм рт. ст. Пульс 68 уд./мин, ритмичный. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. В общем анализе крови от 22.06.2018 гемоглобин повысился до 111 г/л, эритроциты $3,7 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,9. Биохимические показатели от 22.06.2018: креатинин 88 мкмоль/л, СКФ 82 мл/мин (по формуле СКД-ЕРІ); АСТ 48 Ед/л, АЛТ 62 Ед/л. В анализе мочи по Нечипоренко лейкоциты в пределах нормы, эритроциты 3500.

Status localis от 25.06.2018: единичные геморрагические высыпания на коже голеней в стадии разрешения. Небольшая пастозность голеней. В связи с улучшением самочувствия выписан домой.

Рекомендации пациенту:

1. Наблюдение терапевта, ревматолога, кардиолога.
2. Режим расширенный постельный на 2 нед., затем ограничение физических нагрузок (ходьба более 1 км, долгое стояние) в течение 1 мес.
3. Гипоаллергенная диета.
4. Адеметионин 400 мг 2 р./день 1 мес.
5. Явка к врачу через 2 нед. — контроль лечения. Общий анализ крови через 2 нед., анализ крови на АСТ, АЛТ, креатинин и расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ через 1 мес.
6. Анализ мочи по Нечипоренко через 1 мес., при сохранении гематурии — консультация нефролога.
7. Преднизолон 5 мг по 2 таблетки утром 10 дней, затем снижать дозу до $\frac{1}{4}$ таблетки (1,25 мг) в неделю до полной отмены при отсутствии новых высыпаний и ухудшения состояния.
8. Консультация ревматолога через 2 мес., при ухудшении — раньше.
9. Торасемид 10 мг утром, спиронолактон 25 мг утром, биспролол 5 мг утром, лозартан 25 мг 2 р./день, ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид 75 мг вечером, клопидогрел 75 мг вечером, аторвастатин 10 мг вечером.

ОБСУЖДЕНИЕ

В практике любого врача может встретиться состояние, когда после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей, тонзиллита или гриппа у пациента появляются геморрагическая сыпь на нижних конечностях, кровоизлияния в слизистые оболочки, развивается поражение суставов и беспокоит абдоминальная боль [1]. Причиной возникновения болей в животе, метеоризма, расстройства стула, тошноты и рвоты, иногда с примесью крови, являются кровоизлияния в стенку кишечника. Эти признаки характерны для ГВ. Впервые описание нескольких случаев петехиальных высыпаний при наличии артрита сделал немецкий врач Йохан Шенлейн в 1937 г., а несколькими десятилетиями позже Эдуард Генох подробно описал в своей научной работе данную болезнь [6, 7].

Этиология большинства первичных системных васкулитов (СВ) неизвестна. При некоторых формах СВ их удается четко связать с определенными причинными (триггерными) факторами, такими как вирусы гепати-

та В, С, бактериальная инфекция (стрептококки, иерсинии, хламидии и др.), а также гиперчувствительность к лекарственным препаратам, компонентам табака [8–10]. Убедительно доказана роль генетических факторов в развитии некоторых СВ.

В нашем случае также удалось определить этиологический фактор — активный вирусный гепатит В. Однако трудности диагностики ГВ создал мелкоочаговый ИМ, перенесенный пациентом 1,5 мес. назад. Выраженные отеки голеней и стоп были расценены кардиологом как проявление ХСН, геморрагическая сыпь — как застойные дистрофические явления в коже. Отсутствие эффекта от диуретической терапии, увеличение элементов сыпи заставило врача прибегнуть к консультации специалиста и поставить правильный диагноз, требующий активной патогенетической терапии.

К особенностям ГВ у детей в отличие от взрослых относится четкая связь заболевания с инфекцией верхних дыхательных путей. У взрослых реже наблюдаются абдоминальный синдром и лихорадка, чаще — вовлечение суставов, тяжелое поражение почек и увеличение СОЭ [3]. У 30–60% от числа пациентов, страдающих ГВ, диагностируется поражение почек [11, 12]. Так называемый геноховский ГН возникает у каждого 4-го больного уже в дебюте ГВ и с такой же частотой наблюдается при первом рецидиве заболевания [12, 13].

В нашем клиническом наблюдении лихорадка и четкий абдоминальный синдром отсутствовали, но наблюдались артралгии, характерная сыпь и выраженный отек нижних конечностей. Также присутствовало поражение почек по типу ГН. Активная патогенетическая терапия привела к регрессу основных симптомов, положительной динамике мочевого синдрома и снижению уровня креатинина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дебют ГВ в пожилом возрасте при наличии серьезной коморбидной патологии не всегда позволяет изначально поставить правильный диагноз [14–17]. В нашем наблюдении сочетание ГВ и вирусного гепатита В, а также дебют васкулита в периоде рубцевания мелкоочагового ИМ вызвали трудности дифференциальной диагностики: клинические проявления ГВ были приняты за симптомы декомпенсации ХСН. В связи с этим терапия ХСН была неэффективна, прогрессировало поражение почек. Правильно поставленный диагноз позволил начать патогенетическую терапию и получить положительную динамику клинических проявлений.

Таким образом, не только ревматолог, но и врачи других специальностей должны помнить о данном заболевании, которое может возникнуть у пожилых пациентов после перенесенного острого респираторного заболевания или на фоне хронических вирусных гепатитов и приема некоторых лекарственных препаратов.

Литература

1. Гречишкина Н.В. Геморрагический васкулит. Основы диагностики и дифференциальной диагностики. Справочник врача общей практики. 2018;2:25–32. [Grechishkina N.V. Hemorrhagic vasculitis. Basics of diagnosis and differential diagnosis. Handbook for the General practitioner. 2018;2:25–32 (in Russ.).]
2. Ефремова О.А., Придатчина Л.С., Расторгуева Г.А. и др. Эффективность применения свежемороженой плазмы при лечении геморрагического васкулита. Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация. 2011;99(4):209–213. [Efremova O.A., Pridachin L.S., Rastorguev G.A. et al. The efficacy

of fresh frozen plasma in the treatment of hemorrhagic vasculite. Scientific statements of Belgorod state University. Series: Medicine. Pharmacy. 2011;99(4):209–213 (in Russ.).

3. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Nasonov E.L. ed. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).]

4. Джакылбаев О.А., Раимжанов А.Р. Иммунологические показатели у больных геморрагическим васкулитом в процессе комбинированного лечения. Современные тенденции развития науки и технологий. 2016;1–3:32–36. [Jakypbaev O.A., Raimzhanov A.R. Immunological parameters in patients with hemorrhagic vasculitis in the process of combined treatment. Modern trends in the development of science and technology. 2016;1–3:32–36 (in Russ.).]

5. Hong-Ya Xin, De-Jian Jiang, Su-Jie Jia et al. Regulation by DDAN/ADMA pathway of lipopolysaccharide-induced tissue factor expression in endothelial cells. J. of Thrombosis and Haemostasis. 2007;95(5):830–838.

6. Jennette J., Falk R., Bacon P. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides. Arthr Rheum. 2013;65(1):1–11.

7. Шилкина Н.П. Системные васкулиты: некоторые дискуссионные аспекты проблемы. Терапевтический архив. 2015;87(5):100–105. [Shilkina N.P. Systemic vasculitides: Some debatable aspects of the problem. Therapeutic archive. 2015;87(5):100–105 (in Russ.).]

8. Антипова В.Н., Шлыкова М.А., Солодовникова Л.В., Смитиенко И.О. Системные васкулиты: наблюдения из практики. Современная ревматология. 2015;9(3):26–29. [Antipova V.N., Shlykova M.A., Solodovnikova L.V., Smitienko I.O. Systemic vasculitides: Clinical cases. Modern Rheumatology J. 2015;9(3):26–29 (in Russ.).]

9. Дунаева Н.В., Карев В.Е., Воробьева О.А. и др. Противовирусная терапия хронического гепатита С, осложненного системным криоглобулинемическим васкулитом. Журнал инфектологии. 2016;8(2):40–47. [Dunaeva N.V., Karev V.E., Vorobyeva O.A. et al. Antiviral therapy of chronic hepatitis C complicated by systemic cryoglobulinemic vasculitis. J of Infectology. 2016;8(2):40–47 (in Russ.).]

10. Макашова В.В., Омарова Х.Г. Реактивация хронического гепатита В после отмены терапии. РМЖ. 2019;10:50–52. [Makashova V.V., Omarova Kh.G. Chronic

hepatitis B reactivation after treatment discontinuation. RMJ. 2019;10:50–52 (in Russ.).]

11. Синяченко О.В., Егудина Е.Д., Бевзенко Т.Б. и др. Поражение почек при геморрагическом васкулите Шенлейна — Геноха, начавшемся в детском и взрослом возрасте. Почка. 2016;18(4):24–30. [Syniachenko O.V., Yegudina E.D., Bevzenko T.B. et al. Kidney Damage in Hemorrhagic Vasculitis Occurring in Childhood and Adulthood. Reins. 2016;18(4):24–30 (in Russ.).]

12. Albaramki J. Henoch-Schonlein purpura in childhood a fifteen year experience at a tertiary hospital. J Med Liban. 2016;64(1):13–17.

13. Calvo-Rio V., Hernández J.L., Ortiz-Sanjuán F. et al. Relapses in patients with Henoch-Schönlein purpura: Analysis of 417 patients from a single center. Medicine. 2016;95(28):4217.

14. Екушева Е.В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике кардиолога. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;11:26–29. [Ekusheva E.V. Elderly patient with comorbid pathology in the practice of a cardiologist. RMJ. Medical Review. 2018;11:26–29 (in Russ.).]

15. Урванцева И.А., Коваленко Л.В., Воробьев А.С. и др. Возможности использования биологических маркеров для прогнозирования госпитальной летальности при инфаркте миокарда. РМЖ. 2019;8(1):27–31. [Urvantseva I.A., Kovalenko L.V., Vorobiev A.S. et al. Possibility of using biological markers to predict hospital mortality in myocardial infarction. RMJ. 2019;8(1):28–31 (in Russ.).]

16. Сerezина Е.К., Обрезан А.Г. Биомаркеры повреждения и ремоделирования миокарда в диагностике сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;10(1):23–26. [Serezshina E.K., Obrezan A.G. Myocardial damage and remodelling biomarkers in the diagnosis of heart failure with a preserved ejection fraction. RMJ. Medical Review. 2019;10(1):23–26 (in Russ.).]

17. Мазур Н.А. Оптимальная медикаментозная терапия больных стенокардией и ее влияние на смертность. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017;14:1067–1072. [Mazur N.A. Optimal drug treatment of patients with angina pectoris and its impact on mortality control. RMJ. 2017;14:1067–1072 (in Russ.).]

ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕССИЙ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПОЛИКЛИНИК АМБУЛАТОРНЫЙ ПРИЁМ

Сессия № 30 | 18 мая 2020
«Телемедицинские технологии в поликлинике»



УЧАСТИЕ В СЕССИЯХ БЕСПЛАТНО!

Малый конференц-зал Административного Здания по адресу: ул. Новый Арбат, д.36. (м. Смоленская), Москва

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническими лейкозами: результаты ретроспективного исследования

Профессор Х.Х. Ганцева, к.м.н. А.М. Явгильдина, Л.Д. Садретдинова

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

РЕЗЮМЕ

Проведен ретроспективный анализ показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов с хроническими лейкозами (ХЛ) на базе гематологического центра г. Уфы (Республика Башкортостан).

Цель исследования: оценка функциональных изменений ССС при ХЛ для выявления характерных нарушений, требующих проведения превентивной терапии для снижения риска прогрессирования заболевания.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 86 пациентов (20 человек — контрольная группа, 34 пациента с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и 32 пациента с хроническим миелолейкозом (ХМЛ)). Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 60 лет, установленный диагноз ХЛ. Из исследования исключались клинически нестабильные пациенты с сопутствующими заболеваниями. У всех пациентов был оценен клинический статус, проведены инструментальные методы диагностики (электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ), эхокардиография (Эхо-КГ)), проведена оценка variability ритма сердца и вегетативного тонуса.

Результаты исследования: основными клиническими симптомами при поступлении были общая интоксикация и похудание. Со стороны ССС наиболее частыми жалобами были боли в области сердца различной длительности, интенсивности и характера, одышка при физической нагрузке и сердцебиение. По данным ЭКГ чаще всего регистрировались синусовая тахикардия, признаки гипертрофии левого желудочка и блокада ножек пучка Гиса. ХМ было более информативным в выявлении признаков поражения ССС, чем ЭКГ. Исходные показатели variability ритма сердца у пациентов с гемобластозами снижены в обеих группах. По данным Эхо-КГ выявлены признаки увеличения размеров и объемов левого желудочка, снижение сократительной способности и его дилатация. У пациентов с ХЛЛ преобладала симпатикотония, с ХМЛ — эутония.

Заключение: ХЛ, имея системный характер, влияют на функциональное состояние ССС. Многокомпонентная терапия ХЛ обуславливает появление у значительной части пациентов побочных эффектов, в т. ч. кардиотоксических, в связи с чем важно совместное ведение пациентов гематологом и терапевтом.

Ключевые слова: гемобластозы, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, сердечно-сосудистая система, variability сердечного ритма, функциональные методы исследования, нарушения ритма сердца.

Для цитирования: Ганцева Х.Х., Явгильдина А.М., Садретдинова Л.Д. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническими лейкозами: результаты ретроспективного исследования. РМЖ. 2020;3:44–47.

ABSTRACT

Functional state of the cardiovascular system in patients with chronic leukemia: retrospective study results

Kh.Kh. Gantseva, A.M. Yavgildina, L.D. Sadretdinova

Bashkir State Medical University, Ufa

A retrospective analysis of the cardiovascular system (CVS) functional state in patients with chronic leukemia (CL) was conducted at the Hematology Center in Ufa, the Republic of Bashkortostan.

Aim: to evaluate the CVS functional changes in CL to identify characteristic disorders that require preventive therapy reducing the risk of disease progression.

Patients and Methods: the study involved 86 patients (20 patients were in the control group, 34 patients — with chronic lymphocytic leukemia (CLL), and 32 patients — with chronic myeloid leukemia (CML)). Age of patients ranged from 18 to 60 years; established diagnosis — CL. Clinically unstable patients with concomitant diseases were excluded from the study. All patients underwent the clinical status assessment, instrumental diagnostics (electrocardiography (ECG), Holter monitor (HM), echocardiography (ECHO-CG)). Also, evaluation of heart rate variability and vegetative tonus was performed.

Results: the main clinical symptoms at admission were signs of general intoxication and weight loss. On the part of CVS, the most common complaints were chest pain of varying duration, intensity and nature, shortness of breath during physical exercise, and palpitation. According to ECG data, sinus tachycardia, signs of left ventricular hypertrophy and bundle branch block were most commonly registered. HM was more informative in identifying signs of CVS disorder than the ECG. Initial indicators of heart rate variability in patients with hemoblastosis were reduced in both groups. According to the ECHO-CG data, there were signs of an increase in the left ventricle size and volume, reduced contractility and its dilation. In patients with CLL, sympathicotonia dominated, in patients with CML — eutonia.

Conclusion: CL, having a systemic nature, affect the CVS functional state. Multicomponent therapy of CL causes the manifestation of adverse events, including cardiotoxic, in a significant part of patients which is why joint patient management by hematologist and therapist is very important.

Keywords: hemoblastosis, chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, cardiovascular system, heart rate variability, functional research methods, heart rhythm disorders.

For citation: Gantseva Kh.Kh., Yavgildina A.M., Sadretdinova L.D. Functional state of the cardiovascular system in patients with chronic leukemia: retrospective study results. RMJ. 2020;3:44–47.

ВВЕДЕНИЕ

В докладе ВОЗ о новой классификации В-клеточных опухолей лимфоидной ткани хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) определяется как лимфома [1]. Заболеваемость в России, так же как и в странах Европы, составляет примерно 4,1 на 100 000 человек в год, мужчины болеют ХЛЛ в 2 раза чаще, чем женщины, выявлена роль наследственности в развитии заболевания [2, 3].

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) по распространенности занимает 3-е место среди всех форм лейкозов, что составляет примерно 20% случаев в Северной Америке и в странах Европы. А в таких странах, как Индия и Япония, заболеваемость ХМЛ выходит на 2-е место среди лейкозов [2–4]. Распространенность ХМЛ составляет около 1–1,5 на 100 000 человек во всех странах. Мужчины заболевают чаще женщин и составляют 55–60% от общего числа больных. Пик заболеваемости приходится на возраст от 30 до 40 лет [4–7]. Наследственный фактор в заболевании ХМЛ не выявлен, но известны отдельные случаи, когда ХМЛ выявлялся у нескольких членов семьи [5].

Тяжесть хронических лейкозов, наряду с традиционно значимыми клиническими проявлениями, определяется патологией сердечно-сосудистой системы (ССС), которая обычно развивается на фоне прогрессирования основного заболевания и оказывает существенное негативное влияние на клиническую картину и нередко приводит к летальному исходу [6].

Цель исследования — оценить функциональные изменения ССС при хронических лейкозах для выявления характерных нарушений, требующих проведения превентивной терапии для снижения риска прогрессирования заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для оценки особенностей функционального состояния органов ССС пациенты с хроническими лейкозами были разделены на 3 группы: группа 1 (n=34) — пациенты с ХЛЛ, группа 2 (n=32) — пациенты с ХМЛ, группа 3 (n=20) — контрольная (здоровые лица, по полу и возрасту сопоставимые с пациентами исследуемых групп).

Исследование проводилось путем ретроспективного анализа медицинской документации пациентов, проходивших стационарное лечение на базе гематологического центра г. Уфы (Республика Башкортостан). Истории болезни отбирали по нозологическому принципу в соответствии с исследуемыми заболеваниями и распределяли в 2 группы, сравнимые по полу, возрасту и давности заболевания.

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 60 лет, установленный диагноз хронического лейкоза. Критерии исключения: наличие сопутствующих хронических заболеваний в стадии декомпенсации, тяжелые инфекционные процессы (ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис, прогрессирующее течение вирусных гепатитов В и С), эпилепсия в анамнезе, обширное хирургическое вмешательство за последние 3 мес. или запланированное/предполагаемое обширное хирургическое или кардиологическое вмешательство в период проведения исследования.

У всех пациентов был оценен клинический статус, применялись инструментальные методы диагностики: ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ), Эхо-КГ и оценка на вариабельность ритма сердца.

Для оценки вегетативного тонуса рассчитывался вегетативный индекс Кердо (ВИК) по формуле:

$$\text{ВИК} = 100 \times (1 - \text{ДАД} / \text{ЧСС}).$$
 Полученные показатели ВИК позволили определить доминирующий отдел вегетативной нервной системы у испытуемых: $\text{ВИК} > 0$ — симпатикотония, $\text{ВИК} < 0$ — парасимпатикотония, $\text{ВИК} = 0$ — эутония (сбалансированность симпато-парасимпатической регуляции вегетативных функций).

Статистическую обработку полученных данных проводили по общепринятой методике, рассчитывали среднее арифметическое (M), среднюю ошибку среднего арифметического (m). В группах с нормальным распределением данных использовали t-критерий Стьюдента, в выборках с распределением, отличным от нормального, применяли непараметрические критерии Вилкоксона и Манна — Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки связи признаков применен корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика больных. Основным клиническим симптомом у 27 пациентов ХЛЛ и у 27 пациентов с ХМЛ при поступлении в клинику была общая интоксикация. У остальных пациентов основным симптомом было похудание. Больные предъявляли жалобы: на похудание (16 пациентов группы 1 и 19 пациентов группы 2); на увеличение лимфатических узлов (16 пациентов группы 1), на боли в костях и геморрагический синдром (4 и 6 пациентов групп 1 и 2 соответственно).

Со стороны ССС наиболее частыми были жалобы на боли в области сердца различных длительности, интенсивности и характера, одышку при физической нагрузке и сердцебиение (табл. 1).

При поступлении в клинику среди пациентов с ХЛЛ 14 были в удовлетворительном состоянии и 20 — в состоянии средней тяжести, среди пациентов с ХМЛ — 8 и 24 соответственно.

Таким образом, у пациентов с гемобластозами достаточно часто имеют место жалобы и клинические проявления со стороны ССС, которые вызваны рядом причин. К основным причинам можно отнести лейкозную инфильтрацию миокарда как проявления гематологической диссеминации опухоли при обострении болезни у пациентов с хроническими лейкозами (чаще при ХМЛ); неспецифические изменения миокарда, связанные с кровоизлиянием (чаще при ХМЛ); анемический синдром; перикардит; инфекционные осложнения.

Данные ЭКГ. Основные выявленные при ЭКГ изменения у больных двух исследуемых групп представлены в таблице 2.

Частые и многообразные ЭКГ-изменения, зарегистрированные при хронических лейкозах, объясняются как длительностью заболевания, так и более старшим возрастом этой когорты пациентов. Вместе с тем специфических ЭКГ-изменений, характерных для гемобластозов, выявить не удалось.

Данные ХМ. С целью более полного выявления некоторых ЭКГ-симптомов (клинически латентных форм нарушений ритма сердца и эпизодов ишемии миокарда) всем пациентам проведено ХМ, результаты представлены в таблице 3.

Суточное ХМ выявляло признаки поражения ССС значительно чаще, чем стандартное классическое ЭКГ: 109 (165,2%) случаев против 51 (77,3%). Поэтому ХМ при гемобластозах является диагностически более информативным методом,

Таблица 1. Клинические симптомы поражения сердечно-сосудистой системы

Клинический симптом	Пациенты с ХЛЛ (n=34)		Пациенты с ХМЛ (n=32)	
	n	%	n	%
Кардиалгия	12	35,3	11	34,4
Одышка	20	58,8	16	50,0
Сердцебиение	13	38,2	15	46,9%
Перебои в работе сердца	—	—	2	6,3
Повышение артериального давления	4	11,8	5	15,6
Увеличение границ сердца	15	44,1	6	18,8
Пастозность стоп	2	5,9	—	—
Приглушенность тонов сердца	30	88,2	24	75
Систолический шум на верхушке	9	26,5	6	18,8

Таблица 2. Изменения у пациентов с гемобластозами, выявленные при ЭКГ

ЭКГ-признаки	Пациенты с ХЛЛ (n=34)		Пациенты с ХМЛ (n=32)		Всего (n=66)	
	n	%	n	%	n	%
Синусовая тахикардия >100 уд./мин	3	8,8	5	15,6	8	12,1
Суправентрикулярные экстрасистолы	1	2,9	2	6,3	3	4,5
Желудочковые экстрасистолы	2	5,9	3	9,4	5	7,6
Снижение вольтажа QRS	2	5,9	2	6,3	4	6,1
Депрессия сегмента ST	3	8,8	3	9,4	6	9,1
Отрицательный зубец Т	4	11,8	3	9,4	7	10,6
Гипертрофия левого желудочка	4	11,8	4	12,5	8	12,1
Блокада ножек пучка Гиса	3	8,8	5	15,6	8	12,1
AV-блокада	1	2,9	—	—	1	1,5
Эктопический ритм	1	2,9	—	—	1	1,5
Итого	24	70,6	27	84,4	51	77,3

Таблица 3. Показатели холтеровского мониторинга

Исследуемые параметры	Пациенты с ХЛЛ (n=34)		Пациенты с ХМЛ (n=32)		Всего (n=66)	
	n	%	n	%	n	%
Средняя ЧСС до 86–100 уд./мин	12	35,3	8	25	20	30,3
Средняя ЧСС ≥100 уд./мин	2	5,9	3	9,4	5	7,6
Суправентрикулярные экстрасистолы до 30 в час	23	67,6	21	65,6	44	66,7
Суправентрикулярные экстрасистолы ≥30 в час	2	5,9	1	3,1	3	4,5
Желудочковые экстрасистолы до 30 в час	11	32,4	8	25	19	28,8
Желудочковые экстрасистолы ≥30 в час	2	5,9	3	9,4	5	7,6
Депрессия сегмента ST	2	5,9	2	6,3	4	6,1
Отрицательный зубец Т	5	14,7	4	12,5	9	13,6
Итого	59	173,5	50	156,3	109	165,2

чем рутинное ЭКГ. Нарушения функции автоматизма по типу суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол при хронических лейкозах выявляются достаточно часто.

Данные Эхо-КГ представлены в таблице 4.

У пациентов с ХЛЛ выявлены увеличение размера и объема левого желудочка, снижение сократительной способности и его дилатация. Фракция выброса и степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка в систолу оказались достоверно меньше, чем в контрольной группе. Ударный объем (УО) заметно не изменен, но в результате увеличения ЧСС отмечено существенное повышение минутного объема и систолического индекса. Данную ситуацию можно оценить как гиперкинетический тип кровообращения. В то же время сохранение скорости циркуляторного

чения переднезаднего размера левого желудочка в систолу оказались достоверно меньше, чем в контрольной группе. Ударный объем (УО) заметно не изменен, но в результате увеличения ЧСС отмечено существенное повышение минутного объема и систолического индекса. Данную ситуацию можно оценить как гиперкинетический тип кровообращения. В то же время сохранение скорости циркуляторного

Таблица 4. Показатели ЭхоКГ при гемобластозах

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Пациенты с ХЛЛ (n=34)	Пациенты с ХМЛ (n=32)
КДО, мл	129,0±11,0	152,8±8,4	146,4±7,4
КСО, мл	46,0±6,0	70,30±4,97**	62,0±5,4*
УО, мл	85,0±5,0	82,5±4,4	81,0±4,1
МО, мл	4812,0±597,0	5850±568*	5670±489
ФВ, %	67,0±2,0	53,99±4,34*	55,25±4,68
%ΔS	37,0±1,3	32,0±2,3*	34,0±2,9
V _{ср} , с ⁻¹	1,15±0,03	1,00±0,09	1,1±0,08
ЗСЛЖд, мм	1,10±0,03	1,12±0,37*	0,98±0,13
МЖПд, мм	0,97±0,02	1,13±0,38**	0,99±0,14

Примечание. КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, МО – минутный объем, ФВ – фракция выброса, ЗСЛЖд – задняя стенка левого желудочка в диастолу, МЖПд – межжелудочковая перегородка в диастолу, %ΔS – степень укорочения переднезаднего размера левого желудочка в систолу, V_{ср} – скорость циркуляторного укорочения волокон миокарда.

* p<0,001, ** p<0,05 при сравнении с контрольной группой.

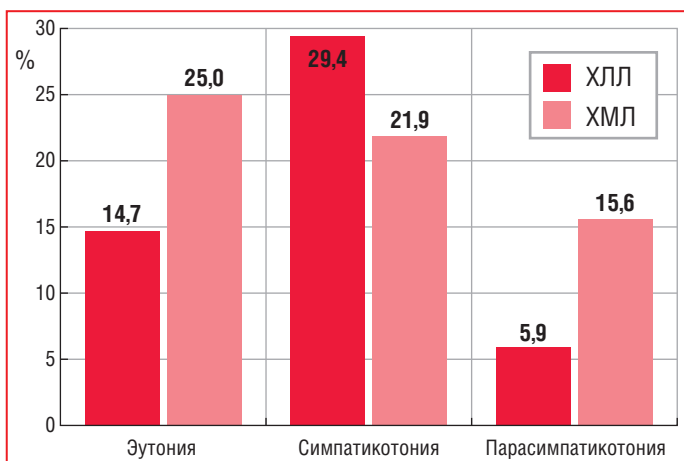
Таблица 5. Показатели вариабельности ритма сердца

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Пациенты с ХЛЛ (n=34)	Пациенты с ХМЛ (n=32)
SDNN	141,4±38,1	108,7±40,5	102,4±32,3
SDNNi	57,5±6,3	46,2±4,8	48,3±4,3
SDANN	127,1±35,3	96,4±38,2	100,3±34,6
pNN ₅₀	5,0±0,5	4,0±0,7	4,1±0,9

Примечание: SDNN – квадратный корень из разброса интервалов R-R, SDNNi – средняя величина 5-минутных стандартных отклонений интервалов R-R, вычисленных за 24 ч, отражающая вариабельность с циклической степенью менее 5 мин, SDANN – стандартное отклонение средних значений NN-интервалов (вычисленных по 5-минутным интервалам в течение всей записи), pNN₅₀ – количество случаев, в которых разница между длительностью последовательных R-R превышает 50 мсек.

укорочения волокон миокарда и УО указывает на сохраненные резервы сократительной функции левого желудочка.

Изменения в группе 2 идентичны выявленным в группе 1, но выражены в меньшей степени. Между данными пациентов с ХЛЛ и ХМЛ достоверных различий не выявлено.

**Рис. 1.** Показатели исходного вегетативного тонуса у больных гемобластозами

Показатели *вариабельности ритма сердца* представлены в таблице 5. Исходные показатели вариабельности ритма сердца у пациентов с гемобластозами снижены в обеих группах, но недостоверно по сравнению с контрольной группой.

Оценка вегетативного тонуса. У больных с ХЛЛ преобладала симпатикотония, в то время как у пациентов с ХМЛ – эутония (рис. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический лейкоз – достаточно распространенное тяжелое прогрессирующее заболевание, приводящее к неблагоприятному исходу, требующее пожизненного комплексного базисного лечения лекарственными средствами, сдерживающими активизацию патологического процесса.

Исходно само заболевание, имея системный, а не только гематологический характер поражения, влияет на функциональное состояние многих органов и систем пациента, в частности на ССС. При этом длительная многокомпонентная терапия лейкоза обуславливает появление у значительной части пациентов побочных эффектов, в т. ч. кардиотоксических. Все это совокупно направляя негативно влияет как на продолжительность жизни пациентов, так и на ее качество.

Таким образом, при первичном выявлении того или иного варианта гемобластоза диспансеризация пациента и обеспечение лечебных мероприятий должны осуществляться силами нескольких специалистов: гематолога, который осуществляет лечение основного заболевания, терапевта, который наблюдает пациентов с целью раннего выявления нежелательных явлений фармакотерапии основного заболевания, мониторингом функционального состояния жизнеобеспечивающих органов и систем (прежде всего ССС), а также планированием превентивных комплексных лечебно-оздоровительных мероприятий.

Литература

- Поляцкий И.Л., Артемьева А.С., Криволапов Ю.А. Пересмотренная классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2017 (4-е изд.): Опухоли лимфоидной ткани. Архив патологии. 2019;81(3):59–65. [Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2017 (4th edition): Lymphoid tumors. Arkh Patol. 2019;81(3):59–65 (in Russ.).]
- Овсянникова Е.Г., Исрапилова З.М., Попов Е.А. Способ прогнозирования эффективности лечения хронического миелолейкоза: патент 2481583. [Ovsyannikova E.G., Israpilova Z.M., Popov E.A. A method for predicting the effectiveness of treatment of chronic myelogenous leukemia: Patent 2481583 (in Russ.).]
- Никитин Е.А. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического лимфолейкоза (версия 2012). Клиническая онкогематология. 2013;6(1):99–109. [Nikitin E.A. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia (version 2012). Clinical oncohematology. 2013;6(1):99–109 (in Russ.).]
- Мукминова С.Ф., Бакиров А.Б., Загидуллин Ш.З. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных гемобластозами. Гематология и трансфузиология. 2003;48(2):1820. [Mukminova S.F., Bakirov A.B., Zagidullin Sh.Z. Functional state of the cardiovascular system in hemoblastosis patients. Hematology and transfusiology. 2003;48(2):1820 (in Russ.).]
- Стадник Е.А. Современная лекарственная терапия и прогностические факторы при хроническом лимфолейкозе. Обзор литературы и собственные данные. Бюллетень сибирской медицины. 2008;(3):41–52. [Stadnik E.A. Modern drug therapy and prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. Literature review and own data. Bulletin of Siberian Medicine. 2008;(3):41–52 (in Russ.).]
- Ганцева Х.Х., Аббасова Р.Р. Состояние ССС у онкологических больных в процессе химиотерапии. Здравоохранение Башкортостана. 1999;(2):141–143. [Gantseva H. Kh., Abbasova R.R. The state of CVD in cancer patients during chemotherapy. Healthcare of Bashkortostan. 1999;(2):141–143 (in Russ.).]
- Овсянникова Е.Г., Попов Е.А., Давыдкин И.Л. и др. Роль маркеров индукции апоптоза в оценке эффективности терапии хронического миелолейкоза. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2012;(1):7. [Ovsyannikova E.G., Popov E.A., Davydkin I.L. et al. The role of apoptosis induction markers in assessing the effectiveness of treatment of chronic myelogenous leukemia. Bulletin of the Federal Center for Heart, Blood and Endocrinology V.A. Almazova. 2012;(1):7 (in Russ.).]

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекгией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в точном соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунках на литературный источник приводить в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и в переводе на английский язык. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

Пример оформления ссылки на статью в журнале:

Иностранный:

Taghavi S.A., Bazarganipour F., Allan H. et al. Pelvic floor dysfunction and polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil.* 2017;20(4):262–267.

Русскоязычный:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625. [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), то следует помещать в списке литературы фамилии первых трех авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов 4 и менее, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания.

Иностранный:

Ringsven M.K., Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses.* 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Русскоязычный:

Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevsky S.R. *Myocarditis: modern approaches to diagnosis and treatment.* M.: Media Sphere; 2008 (in Russ.).]

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или DOI), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием DOI без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку DOI позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов (Электронный ресурс).

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Голубов К.Э., Смирнова А.Ф., Котлубей Г.В. Диагностика и лечение больных с аденовирусным кератоконъюнктивитом. (Электронный ресурс). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (дата обращения: 20.12.2018). [Golubov K.E., Smirnova A.F., Kotlubey G.V. *Diagnosis and treatment of patients with adenoviral keratoconjunctivitis.* (Electronic resource). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (access date: 12.20.2018) (in Russ.).]

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

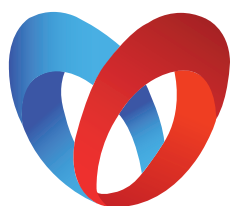
Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т.п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунтиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2020

WWW.SCARDIO.RU



29 СЕНТЯБРЯ—1 ОКТЯБРЯ 2020 ГОДА | КАЗАНЬ



СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей по заболеваниям всех
органов и систем у детей и взрослых.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!