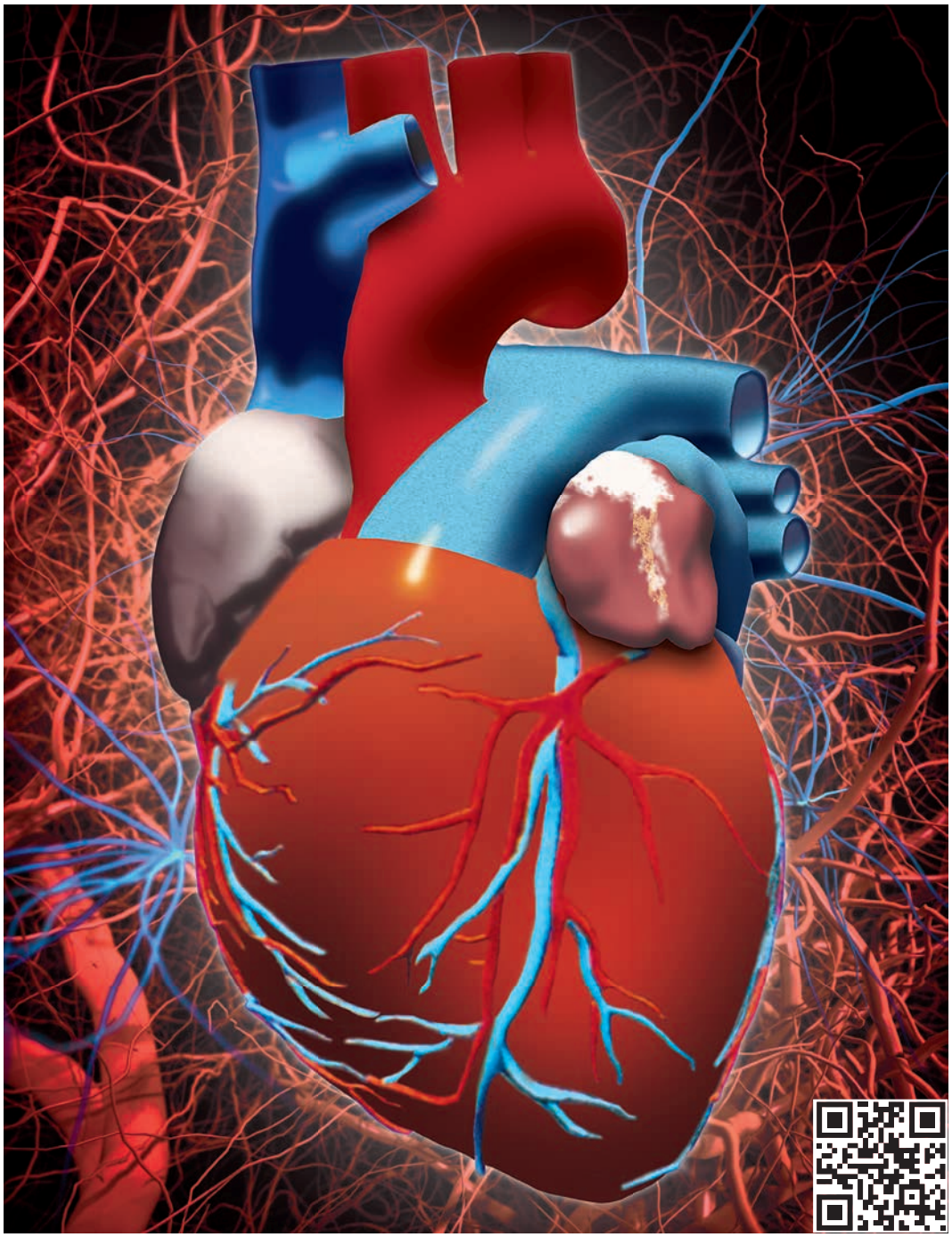
ЕРМЖ

№ 1, 2021

ISSN 2225-2282

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ



КАРДИОЛОГИЯ

Подходы к снижению частоты развития и тяжести клинических проявлений дигиталисной интоксикации; параметры гемодинамики у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

АНГИОЛОГИЯ

Исследование патологии кровотока в системе нижней полой вены с помощью магнитно-резонансной томографии; методы снижения частоты контраст-индуцированного острого почечного повреждения после чрескожных коронарных вмешательств

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Оптимизация терапии ишемической болезни сердца у пациентов с туберкулезом легких и хронической обструктивной болезнью легких

Реклама

ЛИПРИМАР®

оригинальный аторвастатин

Снижает риск сердечно-сосудистых событий[1-3]

Оригинал по цене большинства дженериков[4]

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Торговое наименование: Липримар®. Международное непатентованное наименование: аторвастатин. Регистрационный номер: П N014014/01 Фармакологические свойства: аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы.Синтетическое гиполипидемическое средство. Показания к применению: Гиперхолестеринемия: - в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина,ХС-ЛПНП, апо-В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперхолестеринемией, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанный) гиперлипидемию (соответственно тип IIa и IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны. - для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: - профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития первичных сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; - вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсультов, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность; период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); одновременное применение с фузидовой кислотой; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. Способ применения и дозы: внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата Липримар® необходимо каждые 2-4 недели контролировать концентрацию липидов плазмы крови и соответствующим образом корректировать дозу препарата. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: рекомендуемая доза – 80 мг 1 раз в сутки. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия: начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Зетем доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. В исследованиях первичной профилактики доза аторвастатина составляла 10 мг в сутки. Может понадобиться повышение дозы с целью достижения значений ХС-ЛПНП, соответствующих современным рекомендациям. Применение у детей с 10 до 18 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии: рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 80 мг в сутки в зависимости от клинического эффекта и переносимости. Дозу препарата необходимо титровать в зависимости от цели гиполипидемической терапии. Коррекция дозы должна проводиться с интервалами 1 раз в 4 недели или больше. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ); у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. Побочное действие: Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в горле, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, миалгия, артралгии, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), аллергические реакции, гипергликемия, назофарингит. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. 2,4,5 или 8 блистеров по 7 таблеток; 3,5 или 10 блистеров по 10 таблеток в картонную пачку с контролем первого вскрытия (только для производства «Пфайзер Фармасьютикалз ЭлЭлСи») вместе с инструкцией по применению. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Липримар®

1. Law, et al. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003; 326 (7404): 1423.
2. Newman et al. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg Versus 10 mg Derived from Analysis of 49 Completed Trials in 14 236 Patients. J Cardiol 2006; 97: 61–67.
3. Neaton J. D., Grimm R. H. et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of mild hypertension study Research Group. JAMA. 1993; 270: 713–724
4. https://apteka.ru/

ООО «Пфайзер»*; 123112, г. Москва, Пресненская наб., 10, 22 этаж, БЦ "Башня на набережной" (Блок С) Тел.: +7(495)2875000, факс: +7(495)2875300
Служба Медицинской Информации: Medinfo.Russia@Pfizer.com Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer в России: www.pfizermedinfo.ru
* Юридическое лицо ООО «Пфайзер» входит в группу компаний Viatris

PP-LIP-RUS-0603 28.01.2021

VIATRIS™

Member National Cardiac Society ESC

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
(САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2, СТ. МЕТРО «УДЕЛЬНАЯ»)

22-24 АПРЕЛЯ 2021 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

WWW.SCARDIO.RU

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 ФГАОУ 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

Логутова 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

Минушкин 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 ФГАОУ 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

Геппе 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. Ивановского 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 ФГАОУ 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, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РМЖ

№ 1, 2021

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
Л.С. Ладенкова

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. Шинтяпина

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 № 291371

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

29.03.2021

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Оценка гемодинамических параметров у больных, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности
Н.В. Пырикова, И.В. Осипова, Н.А. Мозгунов 5

Особенности терапии ишемической болезни сердца у пациентов с туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких
И.А. Викторова, Н.В. Багишева, М.В. Моисеева, А.В. Мордык, А.Р. Ароян, Г.В. Филипенко, К.Ю. Самсонов, Е.А. Стативка 10

ОБЗОРЫ

Индивидуальный подход к лечению пациентов с АГ и коморбидной патологией: роль блокаторов кальциевых каналов
Ю.А. Карпов 17

Статины — длительность приема и снижение сердечно-сосудистого риска
И.В. Сергиенко, Ю.А. Прус 25

Дигиталисная интоксикация: диагностика, лечебная тактика и профилактика
А.И. Дядык, Т.Е. Куглер, И.И. Здиховская, И.В. Ракитская 29

МР-флебография в диагностике гемодинамических нарушений у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей
Е.В. Шайдаков, А.Б. Санников, В.М. Емельяненко, Л.Н. Крюкова, А.Е. Баранова, М.А. Рачков 34

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Методы снижения частоты контраст-индуцированного острого почечного повреждения после чрескожных коронарных вмешательств
А.А. Хильчук, С.А. Абугов, С.Г. Щербак, Д.В. Гладышев 43

РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2021

21–23 ОКТЯБРЯ 2021 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЭКСПОФОРУМ»
(ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, Д. 64/1)

Оценка гемодинамических параметров у больных, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

Профессор Н.В. Пырикова[1], профессор И.В. Осипова[1], Н.А. Мозгунов[2]

[1]ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул
[2]КГБУЗ «Городская клиническая больница № 11, г. Барнаул», Барнаул

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *оценить параметры гемодинамики с учетом гендерного признака у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН).*

Материал и методы: *проведено одномоментное ретроспективное исследование, выполнен анализ историй болезни пациентов (n=297), последовательно госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН за период с июля 2018 г. по июль 2019 г.*

Результаты исследования: *у 92,3% имелась гипертоническая болезнь, у 58,6% — фибрилляция предсердий (ФП), у 33,7% был в прошлом перенесенный острый инфаркт миокарда, у 31,6% отмечался сахарный диабет 2 типа, стенокардией напряжения страдали 21,5% больных, хронической болезнью почек на уровне С3 стадии и выше — 64,6% больных; женщин было больше на 17,2%, они были старше на 5,3 года. У 9,4% пациентов выявили II функциональный класс (ФК) ХСН, III ФК — у 70,4%, IV ФК — у 20,2%. При поступлении более половины больных (52,8%) имели артериальное давление (АД) на уровне 1-й степени артериальной гипертензии и выше (у 30,2% — АГ 3-й степени). Пациенты с ФП в большинстве случаев (81,6%) имели частоту желудочкового ритма более 110 уд./мин, а среди лиц с синусовым ритмом у трети (29,3%) выявлена тахикардия. Гипертрофию левого желудочка имели 57,9% пациентов, сохраненную фракцию выброса (ФВ) ЛЖ — 46,1%, промежуточную ФВ — 33,3%, сниженную ФВ — 20,6%. При госпитализации у мужчин на 12,0% чаще регистрировалось АД в диапазоне от оптимального до высокого нормального, при этом в анамнезе целевого уровня АД женщины достигали чаще на 11,5%. Мужчин, поступивших с тахисистолической формой ФП, было больше на 14,5%, а среди женщин нормосистолическая ФП встречалась чаще на 10,5%.*

Заключение: *полученные данные целесообразно использовать при планировании оказания медицинской помощи пациентам с декомпенсацией ХСН для оптимизации лечения данной категории больных.*

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, гемодинамика, артериальное давление, атеросклероз, фибрилляция предсердий.*

Для цитирования: *Пырикова Н.В., Осипова И.В., Мозгунов Н.А. Оценка гемодинамических параметров у больных, госпитализированных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. РМЖ. 2021;1:5–9.*

ABSTRACT

Hemodynamic parameters in patients admitted for decompensated chronic heart failure

N.V. Pyrikova[1], I.V. Osipova[1], N.A. Mozgunov[2]

[1]Altai State Medical University, Barnaul
[2]City Clinical Hospital No. 11, Barnaul

Aim: *to assess hemodynamic parameters with respect to gender in patients with decompensated congestive heart failure (CHF).*

Patients and Methods: *this point-prevalence retrospective study included 297 case records of patients who were consistently admitted for decompensated CHF from July 2018 to July 2019.*

Results: *92.3% of patients were diagnosed with hypertension, 58.6% with atrial fibrillation (AF), 33.7% with prior myocardial infarction, 31.6% with type 2 diabetes, 21.5% with angina pectoris, and 64.6% with kidney diseases (stage 3 or more advanced). More women than men (by 17.2%) were admitted, women were older than men by 5.3 years. 9.4% of patients were diagnosed with CHF class II, 70.4% with CHF class III, and 20.2% with CHF class IV. At admission, more than half of patients (52.8%) were diagnosed with hypertension stage I or more advanced (30.2% were diagnosed with hypertension stage III). In 81.6% patients with AF, heart rate was 110 rpm or more. Among patients with sinus rhythm, 29.3% have tachycardia. Left ventricular hypertrophy was diagnosed in 57.9%, preserved ejection fraction (EF) in 46.1%, mid-range EF in 33.3%, and reduced EF in 20.6%. At admission, optimal-to-high normal blood pressure (BP) was observed more commonly in men than in women (by 12.0%). Meanwhile, more women than men (by 11.5%) achieved target BP. At admission, more men with AF than women (by 14.5%) had tachycardia, while more women with AF than men (by 10.5%) had normal heart rate.*

Conclusions: *our findings can be applied for planning of medical care for decompensated CHF to optimize the treatment for this condition.*

Keywords: *congestive heart failure, left ventricular ejection fraction, hemodynamics, blood pressure, atherosclerosis, atrial fibrillation.*

For citation: *Pyrikova N.V., Osipova I.V., Mozgunov N.A. Hemodynamic parameters in patients admitted for decompensated chronic heart failure. RMJ. 2021;1:5–9.*

Введение

В настоящее время накоплен огромный опыт лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что, способствуя увеличению продолжительности и повышению качества жизни, вносит некоторый вклад в увеличение частоты хронической сердечной недостаточности (ХСН). По данным российских эпидемиологических исследований, распространенность ХСН в общей популяции составляет 7%, в т. ч. клинически выраженной — 4,5%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе 20–29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [1, 2]. По данным зарубежных авторов, частота встречаемости ХСН в популяции составляет 2–3%, увеличиваясь с возрастом до 7% [3]. Согласно анализу Всемирной организации здравоохранения, 5-летняя выживаемость больных ХСН не превышает 50% [4].

Исследования, опубликованные за последние годы, показали очевидные, связанные с полом различия в развитии сердечной недостаточности (СН) [5]. Как правило, у женщин СН развивается на 10–20 лет позже, чем у мужчин, но женщины часто испытывают больше симптомов, включая одышку, отеки, усталость, имеют худшее качество жизни. Наиболее значимыми факторами риска ХСН у женщин являются возраст, индекс массы тела, курение, роды [6], артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и клапанные пороки сердца [7]. Важнейшей особенностью СН у женщин считается формирование концентрического типа геометрии левого желудочка (ЛЖ) с развитием в большинстве случаев СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), в отличие от мужчин, у которых преобладающим фенотипом является СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) [8]. Ряд авторов связывают данный факт с кардиопротективным действием эстрогенов на миокард [9], в других работах было показано, что независимо от менопаузы и возраста процесс ремоделирования сердца протекает более благоприятно у женщин, чем у мужчин [10].

Прогноз для мужчин с острой декомпенсацией СН статистически значимо отличается от прогноза для женщин в худшую сторону уже к концу 1-го года после госпитализации ($p<0,05$), а с течением времени ухудшение прогноза становится все более значительным (относительный риск [ОР] 1,6; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,38–1,96; $p<0,001$) [11]. Прогноз в отношении смерти при повторной госпитализации у женщин оказывается лучше по сравнению с мужчинами (ОР 0,857; 95% ДИ 0,851–0,864) [12].

Таким образом, представляется актуальным изучение гендерных различий у больных с ХСН для установления индивидуализированного подхода к заболеванию, оптимизации лечения, снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и прогрессирования ХСН.

Цель исследования — оценить параметры гемодинамики с учетом гендерного признака у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН.

Материал и методы исследования

Работа была выполнена в КГБУЗ «Городская клиническая больница № 11 г. Барнаула», дизайн — ретроспективное исследование. Нами был проведен анализ историй болезни пациентов, последовательно поступивших в терапевтическое отделение стационара в связи с декомпенсацией ХСН за период с июля 2018 по июль 2019 г. В анализ включили истории болезней пациентов, у которых основными диагнозами при поступлении были гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП) и СД, истории умерших больных не использовались в исследовании. Всего было проанализировано 297 случаев, сформирована база данных. Из историй болезней в базу данных вносились гендерные и возрастные параметры, клинические данные, диагноз при поступлении, проводимая терапия на амбулаторном этапе до настоящей госпитализации, отмечались результаты инструментальных и лабораторных методов исследования.

При измерении и определении целевого уровня АД у разных категорий пациентов руководствовались Российскими национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике (2017) [13]. Функциональный класс (ФК) ХСН устанавливали по шкале оценки клинического состояния (модификация В.Ю. Мареева, 2000). Для записи ЭКГ в 12 стандартных отведениях использовался аппарат KENZCardio 1210 (Япония). В протоколе исследования и базе данных регистрировали сердечный ритм (синусовый или ФП) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). При синусовом ритме учитывали градации ЧСС: менее 60 ударов в минуту (уд./мин), 60–80 уд./мин и более 80 уд./мин [14]. У пациентов с ФП выделяли категории частоты желудочкового ритма (ЧЖР) до 60 уд./мин, 60–110 уд./мин и более 110 уд./мин [15].

Трансторакальную эхокардиографию (Эхо-КГ) выполняли на аппарате экспертного класса GE Vivid S70 (США) по стандартной методике из 2 доступов: парастернального и апикального в 2-, 4- и 5-камерном сечениях. Измеряли размеры стенок и полостей ЛЖ: конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР), межжелудочковую перегородку (МЖП), заднюю стенку ЛЖ (ЗСЛЖ). Фракция выброса (ФВ) ЛЖ по Тейхольцу рассчитывалась с помощью формулы:

$$ФВ = (КДО - \frac{КСО}{КДО}) \times 100\%,$$

где ФВ — фракция выброса, КДО — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический размер.

Сниженной считалась ФВ менее 40%, промежуточной — ФВ от 40% до 49%, сохраненной — ФВ 50% и более [2]. Для выявления гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) рассчитывали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) по формуле:

$$ИММЛЖ = \frac{ММЛЖ}{ППТ},$$

где ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела.

При ИММЛЖ >115 г/м^2 для мужчин и >95 г/м^2 для женщин диагностировали ГЛЖ [14].

Дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов (БЦС) проводилось на аппарате экспертного класса GE Vivid S70 (США) по стандартной методике для выявления атеросклеротических бляшек / стенозов внутренних сонных артерий. О наличии бляшки свидетельствовала толщина комплекса интима — медиа (КИМ) >1,5 мм или локальное увеличение толщины на 0,5 мм (или на 50%) по сравнению со значением КИМ в прилежащих участках сонной артерии [13].

Из лабораторных показателей оценивали данные липидограммы: уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Исследование проводили на биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU480 (США). Целевые уровни липидов

плазмы крови определялись согласно Российским национальным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике (2017) [13].

Методы статистической обработки результатов исследования. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Использовались стандартные статистические методы. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В анализ было включено 297 случаев госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, средний возраст пациентов составил 73,3±10,4 года. Мужчин было 41,4% (средний возраст — 70,2±10,4 года), женщин — 58,6% (средний возраст — 75,5±9,9 года), т. е. женщин было больше на 17,2% и они были старше на 5,3 года (p=0,0086). Если проводить сравнение с другими исследованиями, можно отметить следующее: в российском регистре ОРАКУЛ-РФ [16] и в регистрах ADHERE, OPTIMIZE-HF, EHFS-I соотношение мужчин и женщин оказалось близким к 1:1, в регистрах EHFS-II, ESC-HF Pilot и ALARM-HF доля женщин оказалась на 11–13% больше [17]. По данным, полученным в исследовании ЭПОХА-Д-ХСН (Россия, n=750) [18], среди пациентов с ХСН преобладали женщины (56,8%), средний возраст которых составил 72,9±10,5 года, так же как и в другом исследовании, где женщин было 56% (средний возраст — 75 лет) [19]. В то же время, по данным А.А. Гарганеевой и соавт., как в 2016 г., так и в 2002 г. более половины пациентов с ХСН были мужчинами (67,2% и 70,1% соответственно) [20].

Около половины больных (48,5%) были пожилого возраста, 42,1% — старческого возраста, 4% — долгожители, 5,4% — среднего возраста (табл. 1). При этом мужчин среднего возраста было больше, чем женщин, на 6% (χ^2=5,21; p=0,0225), пожилого возраста — больше на 14,4% (χ^2=5,97; p=0,0146). Лиц старческого возраста было больше на 16,4% (χ^2=7,88; p=0,0050) среди женщин, чем среди мужчин. По данным Д.С. Полякова и соавт., среди госпитализированных с явлениями острой декомпенсации СН на возрастную группу моложе 60 лет приходилось 15,0% мужчин и 7,1% женщин, в возрастной группе от 80 до 89 лет было госпитализировано всего лишь 14,8% всех мужчин и в 2 раза больше женщин [21].

Среди госпитализированных пациентов в качестве основного диагноза одно заболевание зарегистрировали только в 9,7% случаев, у остальных 90,3% пациентов

Таблица 1. Распределение пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, по полу и возрасту

Возраст, лет	Все больные (n=297)						
	Мужчины и женщины		*Мужчины (n=123)*		*Женщины (n=174)*		*p*
	Абс.	*%*	*Абс.*	*%*	*Абс.*	*%*	
45–59	16	5,4	11	8,9	5	2,9	0,0225
60–74	144	48,5	70	56,9	74	42,5	0,0146
75–90	125	42,1	40	32,5	85	48,9	0,0050
91 и старше	12	4,0	2	1,7	10	5,7	–

Примечание. *p — статистическая значимость различий между показателями у мужчинам и женщин.*

отмечалось сочетание нескольких нозологий. У 92,3% больных имелась ГБ, у 58,6% — наличие ФП, у 33,7% был в анамнезе острый инфаркт миокарда (ИМ), СД 2 типа отмечался у 31,6%, стенокардией напряжения страдали 21,5%, хроническая болезнь почек (ХБП) на уровне С3 стадии и выше отмечалась у 64,6% больных (из них ХБП С3а стадии была у 62,0%, С3б — у 30,7%, С4 — у 6,3%, С5 — у 1,0%).

Нами были проанализированы гендерные особенности показателей гемодинамики у госпитализированных с декомпенсацией ХСН пациентов. Среднее систолическое АД (САД) составило 152,0±43,0 мм рт. ст., среднее диастолическое АД (ДАД) — 82,7±18,9 мм рт. ст. Среднее САД у мужчин достигло 151,0±40,0 мм рт. ст., у женщин — 152,8±45,3 мм рт. ст., среднее ДАД у мужчин — 82,2±17,7 мм рт. ст., у женщин — 83,0±19,8 мм рт. ст. Среди всех поступивших в отделение АД ниже 100/60 мм рт. ст. имели 13,5%, АД в диапазоне от 100/60 мм рт. ст. до 139/89 мм рт. ст. было у 33,7% пациентов, АД на уровне 1-й степени АГ — у 3,4%, 2-й степени — у 19,2%, 3-й степени — у 30,2% (рис. 1). При сравнении указанных показателей в зависимости от гендерного признака установили, что среди мужчин на 12,0% чаще (χ^2=4,58; p=0,0323) регистрировалось АД от 100/60 мм рт. ст. до 139/89 мм рт. ст. По результатам других исследований, средний уровень как САД, так и ДАД среди мужчин оказался существенно ниже по сравнению с аналогичными показателями у женщин, кроме того, вне зависимости от пола при поступлении почти каждый второй госпитализированный пациент не имел адекватного контроля уровня АД [21]. В исследовании ЭПОХА-ХСН установили, что у 58,2% пациентов с декомпенсированной ХСН при поступлении в стационар была

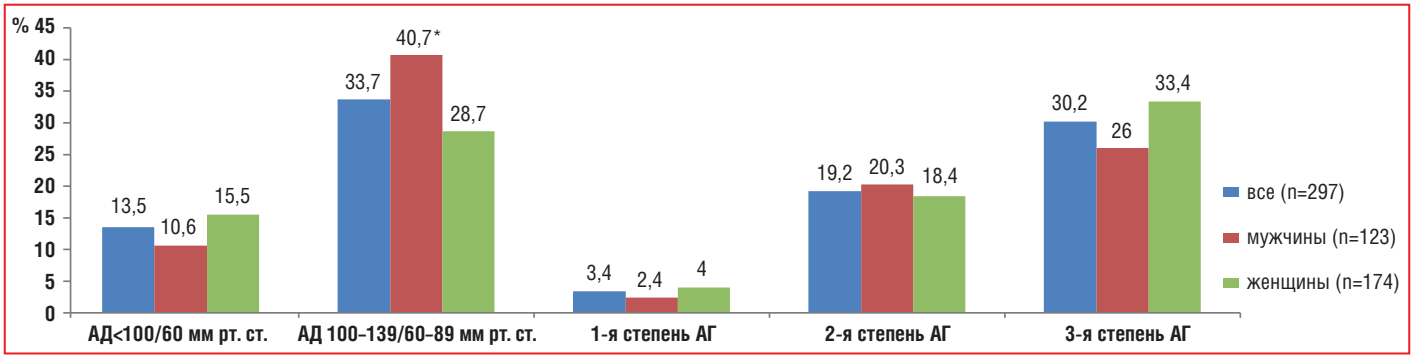


Рис. 1. Уровень АД при поступлении пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН

**p=0,0323 — статистическая значимость различий между показателями у мужчин и женщин*

диагностирована неконтролируемая АГ [22]. При этом 49–71% больных могут быть квалифицированы как лица с АГ, у которых причина декомпенсации может быть связана с плохим контролем АД, а не со снижением сердечного выброса [23].

В нашем исследовании среди всех госпитализированных пациентов ГБ отмечалась у 92,3%. При анализе анамнеза заболевания из историй болезни были получены следующие данные: всего достигали целевого уровня АД 86,9% пациентов, среди мужчин — 80,0%, среди женщин — 91,5% (т. е. женщины достигали целевого АД чаще на 11,5% [χ^2=7,58; p=0,0059]). По данным A. Tsimploulis et al. (2018), при уже сформированной ХСН более высокие уровни САД могут быть ассоциированы с лучшим прогнозом пациента только на краткосрочный период наблюдения [24]. В отношении госпитального прогноза для больных с острой декомпенсацией СН была выявлена закономерность [25]: при снижении уровня САД менее 120 мм рт. ст. увеличиваются риски госпитальной летальности. В другом анализе были получены следующие результаты: при поступлении в стационар увеличение САД на каждые 10 мм рт. ст. ассоциировалось со снижением риска летального исхода на 13–16%, причем эта закономерность отмечалась как среди мужчин, так и среди женщин. Следует отметить, что линейная модель в данном случае не совсем точно описывает действительность. Скорее всего, зависимость между уровнем САД и рисками смертельного исхода носит U-образную форму, а при высоких значениях САД происходит увеличение риска летального исхода при долгосрочном прогнозе [26]. С этих же позиций следует трактовать тот факт, что наличие АГ в анамнезе и более высокого САД при поступлении у женщин с острой декомпенсацией СН ассоциировано с лучшим прогнозом в ходе 4-летнего наблюдения [11].

Среди всех пациентов, поступивших с декомпенсацией ХСН, ФП имели 58,6% пациентов, синусовый ритм зарегистрировали у 41,4% (табл. 2). Среди лиц с синусовым ритмом более половины больных (58,5%) имели ЧСС от 60 до 80 уд./мин, а треть (29,3%) — тахикардию, ЧСС менее 60 уд./мин выявлена у 12,2%. При сравнении по гендерному признаку статистических различий не было получено, средняя ЧСС у мужчин составила 74,2±16,0 уд./мин, у женщин — 76,0±16,5 уд./мин (p>0,05).

Таблица 2. Анализ сердечного ритма пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН

Показатель	Все больные (n=297)						p
	Мужчины и женщины		*Мужчины (n=123)*		*Женщины (n=174)*		
	Абс.	*%*	*Абс.*	*%*	*Абс.*	*%*	
Синусовый ритм	123	41,4	52	42,3	71	57,7	–
• ЧСС менее 60 уд./мин	15	12,2	7	13,5	8	11,3	
• ЧСС 60–80 уд./мин	72	58,5	30	57,7	42	59,2	
• ЧСС более 80 уд./мин	36	29,3	15	28,8	21	29,5	
Фибрилляция предсердий	174	58,6	71	40,8	103	59,2	–
• ЧЖР менее 60 уд./мин	9	5,2	2	2,8	7	6,8	–
• ЧЖР 60–110 уд./мин	23	13,2	5	7,0	18	17,5	0,0458
• ЧЖР более 110 уд./мин	142	81,6	64	90,2	78	75,7	0,0159

Примечание. *ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧЖР — частота желудочкового ритма, p — статистическая значимость различий между показателями у мужчин и женщин.*

При поступлении ФП имели 40,8% мужчин и 59,2% женщин. Преобладали больные с ЧЖР более 110 уд./мин (81,6%), 60–110 уд./мин выявлена у 13,2%, менее 60 уд./мин — всего у 5,2%. При гендерном сравнении установлено, что мужчин, поступивших с тахисистолической формой ФП, было больше, чем женщин, на 14,5% (χ^2=5,82; p=0,0159), а среди женщин, наоборот, ЧЖР 60–100 уд./мин встречалась чаще на 10,5% (χ^2=3,99; p=0,0458). Средняя ЧЖР при ФП в нашей выборке составила 118,3±27,0 уд./мин, у мужчин — 124,1±24,3 уд./мин, у женщин — 112,3±29,4 уд./мин, т. е. у женщин на 12 уд./мин меньше (p<0,05). Пациентам с тахисистолической формой ФП проводилась терапия согласно рекомендациям [15]. У 83,1% отмечалось снижение ЧЖР менее 110 уд./мин (среди мужчин — у 78,1%, среди женщин — у 85,9%). Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований. Д.С. Поляков и соавт. (2017) в исследовании ЭПОХА-Д-ХСН не выявили статистически значимых гендерных различий при поступлении по средней ЧСС у мужчин и женщин (95,8±28,6 уд./мин и 92,7±25,8 уд./мин соответственно, p=0,09). В этом же исследовании 7 из 10 пациентов на момент госпитализации по поводу декомпенсации ХСН имели тахикардию с ЧСС выше 70 уд./мин при синусовом ритме и выше 90 уд./мин при постоянной форме ФП (73,5% и 73,2% среди мужчин и женщин соответственно, p=0,93) [21]. При оценке нарушений ритма у пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ было показано отсутствие различий в частоте встречаемости ФП по сравнению с группами со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ, во всех группах наблюдения более 50% пациентов имели ФП [27].

Среди проанализированных историй болезни не было историй болезни пациентов с ХСН ФК I. Пациенты с ХСН ФК II составляли лишь 9,4%, основная часть имела ХСН ФК III или IV (70,4% и 20,2% соответственно). При гендерной оценке ФК установлено, что ФК II отмечался у 8,9% мужчин и 9,8% женщин, ФК III — у 71,5% мужчин и 69,5% женщин, ФК IV — у 19,6% мужчин и 20,7% женщин (без существенных различий). Полученные нами данные согласуются с результатами, представленными Е.К. Шаваровой и соавт. [19].

По данным Эхо-КГ (табл. 3), средний ИММЛЖ составил 128,1±37,5 г/м^2, у мужчин — 137,6±41,0 г/м^2, у женщин — 120,6±32,5 г/м^2. Среди всех пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, ГЛЖ имели 57,9% (среди них было 54,5% мужчин и 60,3% женщин).

Согласно статистическим данным от 40% до 50% госпитализированных больных ХСН имеют сниженную ФВ ЛЖ, от 15% до 19% случаев могут быть классифицированы как СН с промежуточной ФВ ЛЖ (СНпФВ) [23]. Данные А.А. Сеничкиной и соавт. отличаются от приведенных ранее: СНпФВ была выявлена у 27,5% пациентов, сниженная ФВ ЛЖ — у 34,5%, сохраненная ФВ ЛЖ — у 38% [27]. В г. Томске в 2016 г. у каждого 7-го больного ХСН было диагностировано снижение ФВ ЛЖ менее 40% (14,0%), а в 2002 г. — у каждого 5-го (19,5%) [20]. В нашем исследовании среди всех госпитализированных преобладали пациенты с сохраненной ФВ (46,1%), СНпФВ имели 33,3%, сниженную ФВ — 20,6%, при этом значимого различия между мужчинами и женщинами по данному показателю не наблюдалось. В то же время результаты ряда исследований свидетельствуют об обратном. В ходе анализа морфофункциональных характеристик сердца, по данным Эхо-КГ, у мужчин и женщин с ХСН ФВ ЛЖ у женщин имела достоверно большие размеры, также у женщин существенно чаще

встречалась концентрическая гипертрофия ЛЖ, чем другие типы ремоделирования сердца [28]. В другом исследовании также было выявлено, что ФВ ЛЖ была существенно ниже у мужчин (46,4±13,2%), чем у женщин (53,2±12,2%); среди женщин чаще отмечалась сохраненная ФВ ЛЖ (66,7% против 40,8%) [21]. СНсФВ чаще встречается среди женщин старше 60 лет с АГ и ожирением, характерно ремоделирование миокарда по типу концентрической гипертрофии и преобладание нерестриктивных типов диастолической дисфункции [29]. В другом анализе средний возраст обследуемых с СНсФВ составил у мужчин 57,18±7,58 года, у женщин — 61,27±8,10 года. У женщин в сравнении с мужчинами с СНсФВ отмечено существенно более тяжелое течение ХСН (по данным ШОКС, 5,64±2,21 / 4,50±1,70 балла) и более низкое качество жизни (по Миннесотскому опроснику 40,60±14,71 / 33,84±13,79 балла). При сравнении данных у женщин и мужчин с СНпФВ существенных различий по возрасту, тяжести ХСН, качеству жизни не выявили [30].

При анализе данных дуплексного сканирования БЦС (см. табл. 3) установили, что значимые стенозы отмечались у 10,4% пациентов, атеросклеротическое поражение менее 50% отмечалось у 86,2%. Не было выявлено признаков атеросклероза БЦС только у 3,4% пациентов, при этом существенных различий в атеросклеротическом поражении БЦС среди мужчин и женщин не наблюдали.

Гиперхолестеринемия отмечалась у 63,3% пациентов (у 59,3% мужчин и 66,1% женщин); гипертриглицеридемия — у 42,4% больных (у 40,7% мужчин и 43,7% женщин); высокие уровни ЛПНП зарегистрировали у 43,1% пациентов (44,7% мужчин и 42,0% женщин). В то же время получены статистически значимые различия средних значений показателей липидограммы по гендерному признаку. Средний уровень ОХС составил 5,0±1,6 ммоль/л, у мужчин — 4,7±1,5 ммоль/л, у женщин — 5,2±1,7 ммоль/л (выше на 0,5 ммоль/л, p=0,0378). Средний уровень ЛПНП равнялся 2,1±1,1 ммоль/л, у мужчин — 2,9±1,2 ммоль/л, у женщин — 3,4±1,3 ммоль/л (выше на 0,5 ммоль/л, p=0,0387). Средний уровень ТГ составил 1,6±0,3 ммоль/л, у мужчин — 1,6±0,5 ммоль/л, у женщин — 1,6±0,6 ммоль/л.

Таблица 3. Данные Эхо-КГ и дуплексного сканирования БЦС пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН

Показатель	Все больные (n=297)					
	Мужчины и женщины		*Мужчины (n=123)*		*Женщины (n=174)*	
	Абс.	*%*	*Абс.*	*%*	*Абс.*	*%*
Гипертрофия левого желудочка	172	57,9	67	54,5	105	60,3
ИММЛЖ, г/м^2	128,1±37,5		137,6±41,0		120,6±32,5	
Сохраненная ФВ	137	46,1	57	46,3	80	46,0
Промежуточная ФВ	99	33,3	42	34,1	57	32,8
Низкая ФВ	61	20,6	24	19,6	37	21,2
Гемодинамически значимый стеноз СА	31	10,4	13	10,5	18	10,3
Стеноз СА менее 50%	256	86,2	104	84,6	152	87,4
Нет атеросклероза СА	10	3,4	6	4,9	4	2,3

Примечание. *БЦС — брахиоцефальные сосуды, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ — фракция выброса, СА — сонные артерии.*

С учетом того, что для пациентов с СНсФВ на сегодняшний день не существует разработанной схемы лечения, важное значение приобретает качество контроля основных факторов риска (липидный спектр, уровень АД). При анализе основных прогностических факторов в данной группе существенные различия были выявлены только относительно целевых показателей липидного спектра, которые достигались в 51% случаев в группе больных, госпитализированных в 2016 г., и только у 11% пациентов, госпитализированных в 2002 г. [21]. В нашем исследовании при оценке препаратов, которые пациенты принимали на амбулаторном этапе до настоящей госпитализации, было показано, что применение статинов было зафиксировано только в 30,6% историй болезни. Среди статинов основным препаратом был аторвастатин (80,2%), затем розувастатин (16,5%), питавастатин (2,2%), симвастатин (1,1%).

Выводы

1. Среди пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, у 92,3% имелась ГБ, у 58,6% — ФП, у 33,7% больных был в анамнезе ОИМ, у 31,6% отмечался СД 2 типа, стенокардией напряжения страдали 21,5%, ХБП на уровне С3 стадии и выше — у 64,6% больных, женщин было больше на 17,2%, они были старше на 5,3 года. При этом II ФК ХСН установлен у 9,4%, III ФК — у 70,4%, IV ФК — у 20,2%.
2. При госпитализации более половины больных (52,8%) имели АД на уровне 1-й степени АГ и выше (у 30,2% — 3-й степени). ФП установлена у 58,6% пациентов, причем в большинстве случаев (81,6%) — с ЧЖР более 110 уд./мин, а среди лиц с синусовым ритмом 29,3% имели тахикардию. По результатам Эхо-КГ ГЛЖ имели 57,9% пациентов, сохраненную ФВ — 46,1%, промежуточную ФВ — 33,3%, сниженную ФВ — 20,6%. Атеросклеротическое поражение БЦС выявлено у 96,6%, из них гемодинамически значимые стенозы — у 10,4% пациентов.
3. При поступлении в стационар у мужчин на 12,0% чаще регистрировалось АД в диапазоне от оптимального до высокого нормального, при этом в анамнезе целевого уровня АД женщины достигали чаще на 11,5%. Мужчин, поступивших с тахисистолической формой ФП, было больше на 14,5%, а среди женщин нормосистолическая ФП встречалась чаще на 10,5%. По таким показателям, как ФК ХСН, ФВ ЛЖ, ГЛЖ и атеросклероз БЦС, гендерных различий не было выявлено.

Полученные данные целесообразно использовать при планировании оказания медицинской помощи пациентам с декомпенсацией ХСН для оптимизации лечения данной категории больных.

Литература

1. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы. Терапевтический архив. 2017;9:4–9. [Tereshchenko S.N., Zhirov I.V. Chronic heart failure: new challenges and new perspectives. Therapeutic archive. 2017;9:4–9 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh20178994-9.
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–158. [Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Cardiology. 2018;58(6S):8–158 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2475.

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

Особенности терапии ишемической болезни сердца у пациентов с туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких

Профессор И.А. Викторова[1], к.м.н. Н.В. Багишева[1], к.м.н. М.В. Моисеева[1], профессор А.В. Мордык[1], А.Р. Ароян[1], Г.В. Филипенко[2], К.Ю. Самсонов[2], Е.А. Стативка[3]

[1]ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск
[2]БУЗОО «КПТД», Омск
[3]БУЗОО «ГП № 4», Омск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *оптимизация терапии ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с туберкулезом легких (ТБ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).*

Материал и методы: *в простое проспективное сравнительное исследование в соответствии с критериями включения были отобраны 68 пациентов с ТБ + ХОБЛ + ИБС в возрасте от 40 до 70 лет, средний возраст — 65,35±9,9 года. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от антиангинальной терапии ИБС, продолжительность наблюдения — 3 мес. Пациенты в 1-й группе получали бисопролол и амлодипин (Б+А), во 2-й группе — бисопролол и нитросорбид (Б+Н), в 3-й группе — бисопролол и триметазидин (Б+Т), в 4-й группе — верапамил и триметазидин (В+Т). Препараты назначали методом титрования до достижения клинического эффекта и/или проявления побочных эффектов. Анализировались клинические данные, сатурация артериальной крови, данные мониторирования ЭКГ по Холтеру.*

Результаты исследования: *на фоне антиангинальной терапии у пациентов из 4 групп была получена положительная динамика. Было достигнуто снижение количества потребляемого в неделю нитроглицерина, увеличение расстояния, преодолеваемого до возникновения приступа загрудинных болей, повышение сатурации артериальной крови, снижение ЧСС, уменьшение депрессии сегмента ST на ЭКГ по Холтеру. Наилучший эффект получен при использовании В+Т или Б+Т в случае удовлетворительной переносимости бисопролола. Из 51 пациента, получавшего бисопролол, 6 (11,7%) при нарастании кашля и одышки были переведены в группу В+Т. В этой группе антиангинальные показатели на фоне лечения были сопоставимы с таковыми в группе Б+Т, а переносимость лечения была лучше. Хорошо подобранное лечение ИБС у пациентов с коморбидными ТБ и ХОБЛ способствовало повышению эффективности противотуберкулезной терапии и положительно отразилось на сроках негативации мазка как первого этапа излечения от ТБ.*

Заключение: *использование верапамила и триметазидина оказалось наиболее оправданным и эффективным с точки зрения как безопасности, так и антиангинального эффекта.*

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез легких, коморбидность.*

Для цитирования: *Викторова И.А., Багишева Н.В., Моисеева М.В. и др. Особенности терапии ишемической болезни сердца у пациентов с туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких. РМЖ. 2021;1:10–16.*

ABSTRACT

Treatment for ischemic heart disease in patients with tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease

I.A. Viktorova[1], N.V. Bagisheva[1], M.V. Moiseeva[1], A.V. Mordyk[1], A.R. Aroyan[1], G.V. Filipenko[2], K.Yu. Samsonov[2], E.A. Stativka[3]

[1]Omsk State Medical University, Omsk
[2]Clinical Anti-tuberculosis Dispensary, Omsk
[3]City Polyclinics No. 4, Omsk

Aim: *to optimize the treatment for ischemic heart disease (IHD) in patients with pulmonary tuberculosis (PL) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).*

Patients and Methods: *this prospective comparative study included 68 patients with PL, COPD, and IHD aged 40–70 years (mean age 65.35±9.9 years). All patients were subdivided into four groups based on antianginal therapy. Group 1 patients received bisoprolol and amlodipine (B+A), group 2 patients received bisoprolol and Nitrosorbide (B+N), group 3 patients received bisoprolol and trimetazidine (B+T), and group 4 patients received verapamil and trimetazidine (V+T). All medications were titrated to achieve clinical effect and/or adverse effects. Clinical data, arterial oxygen saturation, and 24-hour Holter monitoring records were evaluated.*

Results: *the improvement after antianginal therapy was reported in all four groups, i.e., the reduction in weekly intake of nitroglycerin, an increase in the distance until retrosternal pain occurs, the improvement of arterial oxygen saturation, reduction in heart rate, and improvement of ST segment depression (by 24-hour Holter monitoring). The best effect was achieved when using V+T or B+T (if bisoprolol was well-tolerated). Six out of 51 patients (11.7%) who received bisoprolol were switched to V+T due to the increase of cough and dyspnea. In this group, antianginal parameters after treatment were similar to those of group B+T, while treatment tolerability was better. Adequate therapy for IHD in patients with PL and COPD contributed to the increase in the efficacy of anti-tuberculosis treatment and the reduction in time to a negative swab as the first step of curing for tuberculosis.*

Conclusions: *verapamil and trimetazidine are the most rational and effective modalities in terms of safety and antianginal effect.*
Keywords: *coronary heart disease, stable angina, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis, comorbidity.*
For citation: *Viktorova I.A., Bagisheva N.V., Moiseeva M.V. et al. Treatment for ischemic heart disease in patients with tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. RMJ. 2021;1:10–16.*

Введение

Туберкулез легких (ТБ) является социально значимой инфекцией, которая передается воздушно-капельным путем. Заражению ТБ подвержены социально незащищенные слои населения, при отсутствии лечения или поздно начатом лечении это заболевание ведет к инвалидизации и преждевременной смертности [1–3].

Несмотря на высокую значимость этой инфекции, нельзя приуменьшать роль коморбидных и полиморбидных заболеваний, значительно ухудшающих и без того неблагоприятный прогноз. Коморбидность, согласно определению А.Р. Файнштейна, есть проявление дополнительного клинического состояния, которое существует или возникает на фоне текущего заболевания [4]. Сопутствующая патология у больных ТБ встречается примерно в 51% случаев. Из них хронические гепатиты составляют 38,9%, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — 37,8%, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — 17,8%, сахарный диабет — 15,6%, заболевания ЖКТ — 15,6% [5, 6]. Коморбидность с ХОБЛ и ССЗ занимает второе и третье место соответственно среди всех сопутствующих патологий при ТБ, причем ишемическая болезнь сердца (ИБС) среди ССЗ стоит на втором месте (12%) после артериальной гипертензии. Коморбидное сочетание ТБ с ХОБЛ и ИБС является, по сути, инвалидизирующим, а в некоторых случаях — и смертельным.

По литературным данным, от 30% до 45% больных ТБ имеют ХОБЛ [7, 8]. При наличии ХОБЛ у пациента риск заболевания ТБ увеличивается в 14,4 раза [7]. В ряде исследований показано, что при коморбидности ТБ и ХОБЛ смертность повышалась в 5 раз [8, 9], причем в половине случаев имелись еще коморбидные ССЗ. Проблема излечения ТБ у коморбидных пациентов является особенно актуальной в эпидемиологически неблагоприятных по ТБ регионах, к которым относится Сибирский федеральный округ, и требует дальнейшего изучения.

ТБ, ХОБЛ и ИБС, встречаясь у одного пациента, являются взаимно отягчающими заболеваниями, каждое из которых в равной степени может отрицательно влиять на течение другого [3, 10].

Одна из теорий взаимного отягощения — это теория эндотелиальной дисфункции [11]. Токсико-аллергические изменения при ТБ характеризуются появлением сосудистых микроциркуляторных изменений с преимущественным преобладанием экссудативной тканевой реакции и, как следствие, развитием дистрофических и некротических процессов в сосудах. Сосудистый эндотелий легких в норме продуцируют мощные вазодилататоры, регулирующие работу сократительных гладкомышечных клеток. При альвеолярной гипоксии и падении парциального напряжения кислорода в крови наступает ухудшение освобождения релаксирующего фактора, что оказывает отрицательное регулирующее влияние на сосуды [11].

Согласно другой теории выделяют иные патофизиологические факторы, посредством которых туберкулезная инфекция как системный процесс может привести к ССЗ [12]. Они включают в себя системное воспаление, которое при хроническом течении со временем приводит к образованию атеросклеротических бляшек и их разрыву [12]. В частности, воспалительные процессы усиливают секрецию растворимых молекул адгезии лейкоцитов, которые способствуют прикреплению моноцитов к эндотелиальным клеткам [13]. Считается, что последующая трансформация моноцитов в макрофаги в сочетании с поглощением холестериновых липопротеинов одновременно инициирует и ускоряет рост атеросклеротической жировой бляшки. По мере прогрессирования атеросклеротических бляшек они становятся покрытыми «шапкой» гладкомышечных клеток и богатой коллагеном матрицы, которая может разрываться при срабатывании различных воспалительных стрессоров. В случае ТБ лица с активным заболеванием имеют повышенный уровень провоспалительных цитокинов, которые ассоциированы с повышенным риском развития ССЗ [14]. В частности, интерлейкин-6 ассоциирован с инсулинорезистентностью, дислипидемией и эндотелиальной дисфункцией, а также ингибирует липазу липопротеидов и стимулирует липолиз, экспрессируется в жировых отложениях и атероматозной «шапочке», что позволяет предположить роль этого провоспалительного цитокина в прогрессировании атеросклероза [14].

В современных рекомендациях имеется достаточно данных с высокой степенью доказательности по вопросам лечения отдельных нозологий (ХОБЛ, ИБС, ТБ), которые обязательны к применению при ведении пациентов с этими нозологиями. Проблема же ведения коморбидной категории больных недостаточно изучена и аргументирована в выборе средств, нуждается в детализации и дополнительной разработке. Это обусловлено также тем, что лечение больных ТБ требует длительного, непрерывного и одновременного приема нескольких антибактериальных препаратов, которые, помимо терапевтического эффекта, нередко оказывают повреждающее действие непосредственно на миокард, ухудшая гемодинамические параметры [15], усугубляя ишемию миокарда. До настоящего времени остаются малоизученными варианты терапии ИБС, ее эффективность и переносимость на фоне одновременного лечения впервые выявленного ТБ и ХОБЛ. Цель данного исследования — оптимизация терапии ИБС у коморбидных пациентов с ТБ, ИБС и ХОБЛ.

Материал и методы

Нами проведено простое сравнительное проспективное исследование на базе БУЗОО «КПТД». Продолжительность периода наблюдения составила 3 мес. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Критериями включения являлись наличие впервые выявленного ТБ, наличие ХОБЛ средней и тяжелой степени,

наличие хронической формы ИБС в виде стабильной стенокардии II или III функционального класса (ФК) по Канадской классификации, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были внелегочный ТБ, наличие ВИЧ, гепатита, наличие эндоваскулярного стентирования сосудов в анамнезе, наличие острого инфаркта миокарда в анамнезе, наличие других заболеваний, проявляющихся стенокардией (пороки сердца, кардиомиопатии, системные васкулиты, анемия), диагностированная ранее артериальная гипертензия, нежелание пациентов участвовать в исследовании.

В исследование были включены 68 пациентов (48 [70,5%] мужчин, 20 [29,5%] женщин) с ТБ, ХОБЛ и ИБС. Средний возраст пациентов составил 65,35±9,9 года. Диагноз ХОБЛ и ИБС был выставлен ранее, на предшествующих этапах. Нашей основной задачей было в период госпитализации в противотуберкулезный диспансер (ПТД) пациентов с первичным ТБ подобрать и провести адекватную эффективную антиишемическую терапию с минимизацией побочных эффектов так, чтобы с одновременно проводимой терапией ХОБЛ и ТБ было достигнуто сокращение сроков бактериовыделения. Инфильтративный ТБ был у 60 больных (88,2±3,9%), очаговый ТБ — у 6 больных (8,8±3,4%), диссеминированный ТБ — у 1 больного (1,5±1,5%), фиброзно-кавернозный ТБ — у 1 больного (1,5±1,5%). Пациенты получали лечение в соответствии с I и III режимами химиотерапии. ХОБЛ средней тяжести констатирована у 55 пациентов, тяжелой степени — у 13 пациентов. Все они получали антихолинергические препараты длительного действия. Пациенты со среднетяжелой ХОБЛ получали длительно действующие антихолинергические препараты (тиотропия бромид 18 мкг, по 1 дозе 1 р/сут). Пациенты с тяжелой ХОБЛ получали комбинированные бронхолитические препараты: длительно действующие β_2-агонист и длительно действующие антихолинергик — олодатерол + тиотропия бромид 2,5 + 2,5 мг, по 2 дозы 1 р/сут.

В зависимости от характера назначенной индивидуализированной антиишемической терапии пациенты были разделены на 4 группы (n=17 в каждой), в которые в равных долях попали пациенты с тяжелой и среднетяжелой ХОБЛ. Все 4 группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести сопутствующей патологии.

Подбор терапии проводили согласно клиническим рекомендациям по лечению пациентов со стабильной ИБС [16]. Для терапии пациентов со стабильной ИБС применялись лекарственные средства, имеющиеся в наличии в ПТД: бисопролол, амлодипин, верапамил, нитросорбид, триметазидин. Возможности применения препаратов других групп, в частности ингибиторов If-каналов или верапамила пролонгированного действия, были ограничены списком средств, закупаемых в ПТД.

Бисопролол и верапамил назначались методом титрования до достижения клинического эффекта (переход стенокардии напряжения ФК II–III в ФК I) и/или проявления побочных эффектов, приводящих к снижению дозы или отмене препарата. Бисопролол назначали в стартовой дозе 5 мг/сут, при хорошей переносимости дозу увеличивали через 1–2 нед. на 2,5 мг, доходя через 2–3 нед. до дозы 10 мг/сут. Каждую неделю по клиническим данным принималось решение о достаточности антиишемического эффекта бисопролола в достигнутой дозе. При появлении побочных эффектов бисопролола в виде усиления (появления) кашля или одышки доза уменьшалась до предыдущей. В случае сохранения стенокардии ФК II–III и/или сохранения побочных эффектов принимали решение о замене бисопролола на верапамил в стартовой дозе 40 мг 3 р/сут.

Титрация дозы верапамила начиналась с 40 мг 3 р/сут. Еженедельно дозу увеличивали на 40 мг утром, на следующей неделе — 40 мг в обед и на 4-й неделе — 40 мг вечером, так что через 4 нед. достигали дозы 80 мг 3 р/сут. При титрации дозы бисопролола и верапамила ежедневно контролировали уровень АД, еженедельно проводили ЭКГ в покое для оценки частоты ритма, длительности атриовентрикулярной и желудочковой проводимости.

Пациенты из 1-й группы получали бисопролол и амлодипин (10 мг/сут) однократно (Б+А), из 2-й группы — бисопролол и нитросорбид (10 мг за 30 мин до ожидаемой нагрузки 2–3 р/сут с еженедельными перерывами в 2 дня) (Б+Н), из 3-й группы — бисопролол и триметазидин (80 мг/сут однократно) (Б+Т), из 4-й группы — верапамил и триметазидин (80 мг/сут однократно) (В+Т).

Лечение проходило в условиях стационара, все препараты выдавались пациентам средним медицинским персоналом и принимались в присутствии медработника. Вся терапия была контролируемой, включая антиишемическую, противотуберкулезную и терапию ХОБЛ.

Для оценки клинической эффективности различных вариантов антиишемической терапии использованы следующие показатели, отражающие уровень физической активности пациентов и степень насыщения кислородом крови пациента с коморбидной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией:

1) количество таблеток нитроглицерина в неделю как показатель количества приступов загрудинных болей в неделю;
2) расстояние, которое пациент преодолевает до возникновения приступа загрудинных болей (соответствует функциональному классу стенокардии);
3) сатурация артериальной крови, измеренная методом пульсоксиметрии (SpO_2).

Все пациенты, включенные в исследование с впервые выявленным ТБ, являлись бактериовыделителями, в связи с чем мы были ограничены диагностическими возможностями отделения функциональной диагностики ПТД. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру в начале терапии и через 3 мес. регулярного приема антиишемических препаратов для сравнения по группам наблюдения. Для анализа были взяты показатели минимальной, максимальной и средней ЧСС, вариабельность ритма (циркадный индекс), динамика сегмента ST (для анализа была выбрана только диагностически значимая депрессия ST более 2 мм) как показатель, который быстрее других может изменяться при применении антиишемической терапии. Данный метод был выбран как информативный, доступный и воспроизводимый в условиях БУЗОО «КПТД». В связи с наличием бактериовыделения у пациентов ПТД не было возможности применить наиболее объективный метод изучения ишемии миокарда — пробу с физической нагрузкой в условиях диагностического центра и других специализированных клиник.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., USA). Результат записывали в абсолютных цифрах, учитывая, что

количество пациентов в 4 группах одинаковое (n=17). Запись средних значений производилась как Me; 25,0–75,0, где Me — медиана, 25,0 — нижний% квартиль; 75,0 — верхний% квартиль. Для оценки достоверности различий показателей между группами использовали непараметрические критерии Z-Test Wald-Wolfowitz, χ^2 с поправкой Йетса (учитывая малое количество пациентов в группах). При сравнении параметров внутри одной группы до и после лечения использовался Z-критерий (Wilcoxon). Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующим $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

На момент включения в исследование достоверных различий при попарном сравнении групп по ФК стенокардии, количеству приступов в неделю, уровню физической активности и показателям мониторирования ЭКГ по Холтеру не было (табл. 1). Сравнительный анализ эффективности терапии представлен в таблицах 1, 2 и 3.

На фоне проводимой терапии имелась положительная динамика по минимизации количества приступов загрудинных болей в неделю при увеличении расстояния, которое пациент может преодолеть до возникновения приступа (см. табл. 1). Именно триметазидин показал наилучшую переносимость и оказывал положительное влияние на физическую активность пациентов в условиях гипоксии. Возможно, он также действовал как сердечный цитопротектор в условиях химиотерапии противотуберкулезными средствами, имеющими кардиодепрессивный эффект [15]. У пациентов из групп 1 и 2 (Б+А и Б+Н соответственно) отмечались эпизоды гипотонии, связанные, по-видимому, с однонаправленным действием препаратов в отношении АД.

Для оценки ЧСС как основного целевого показателя на фоне лечения β-блокатором были проанализированы данные ЭКГ-мониторирования по Холтеру до лечения и спустя 3 мес. (табл. 2).

На момент включения в исследование статистически значимых различий при попарном сравнении групп по уровню показателей ЧСС не было. Через 3 мес. терапии во всех группах была получена положительная динамика с различной степенью снижения ЧСС в группах с достижением целевых значений (см. табл. 2). Снижение ЧСС происходило как в покое, так и при физической нагрузке, что отражали показатели минимальной, средней и максимальной ЧСС. Статистически значимое урежение ЧСС отметили у пациентов из 3-й (Б+Т) и 4-й групп (В+Т) терапии (см. табл. 2). Данные изменения можно объяснить фармакологическим эффектом используемых препаратов: бисопролол и верапамил урежают ЧСС, а нитросорбид вызывает учащение ЧСС, амлодипин и триметазидин не влияют на ЧСС.

В группах, получающих бисопролол в комбинации с амлодипином или нитросорбидом, отсутствовали статистически значимые различия в снижении ЧСС за 3 мес. терапии. По-видимому, бисопролол и верапамил имеют примерно одинаковый эффект в отношении ЧСС у данной категории пациентов, что соответствует литературным данным [17, 18], однако лучшая переносимость верапамила позволяет достичь больших дозировок и более выраженного снижения ЧСС у данной категории коморбидных пациентов.

Необходимо отметить, что у 16 из 51 (31,4%) пациента, получавшего бисопролол, на различных этапах проводили коррекцию терапии. После достижения дозы 7,5–10 мг/сут остановка титрации и снижение дозы до 5–7,5 мг/сут в связи с появлением или усилением кашля и/или одышки

Таблица 1. Клиническая эффективность и показатель пульсоксиметрии на фоне 4 вариантов антиишемической терапии

Показатель	1-я группа, Б+А		2-я группа, Б+Н		3-я группа, Б+Т		4-я группа, В+Т	
	Начало (n=17)	*3 мес. (n=15)*	*Начало (n=17)*	*3 мес. (n=15)*	*Начало (n=17)*	*3 мес. (n=15)*	*Начало (n=17)*	*3 мес. (n=23)*
Количество приступов стенокардии в неделю (количество таблеток нитроглицерина, употребляемых пациентом в неделю)								
Менее 1 раза в неделю	0	2	0	2	0	2	0	7*
1 раз в неделю	2	9*	2	8*	2	10*	2	13*
2 раза в неделю	6	4	6	5	6	3*	6	3*
3 и более раз в неделю	9	0*	9	0*	9	0*	9	0*
Расстояние, преодолеваемое пациентом до приступа загрудинных болей								
До 100 м	2	0	2	0	2	0	2	0
100–200 м	7	2*	7	3*	7	1*	7	3*
200–300 м	8	10	8	10	8	10	8	13*
Более 300 м	0	3	0	2	0	4*	0	7*
Сатурация артериальной крови, измеренная методом пульсоксиметрии								
Менее 90%	3	0*	2	0	3	0*	3	0*
90–95%	12	3*	14	3*	13	2*	12	5*
Более 95%	2	12*	1	12*	1	13*	2	18*

**p≤0,05, достоверность различий определялась с помощью критерия χ2 с поправкой Йетса.*

Таблица 2. Динамика показателей ЧСС по результатам мониторирования ЭКГ по Холтеру на фоне различных вариантов антиангинальной терапии

Группа больных	Основные показатели		
	ЧСС мин., уд./мин (Me; 25,0–75,0)	ЧСС средняя, уд./мин (Me; 25,0–75,0)	ЧСС макс., уд./мин (Me; 25,0–75,0)
До начала терапии			
1-я группа (Б+А)	51,0 (48,0; 54,0)	76,0 (69,0; 80,0)	135,0 (124,0; 164,0)
2-я группа (Б+Н)	50,0 (48,0; 51,0)	75,0 (69,0; 80,0)	139,0 (123,0; 159,0)
3-я группа (Б+Т)	51,0 (49,0; 52,0)	76,0 (72,0; 79,0)	133,0 (124,0; 159,0)
4-я группа (В+Т)	51,0 (49,0; 52,0)	77,0 (75,0; 79,0)	135,0 (111,0; 159,0)
Через 3 мес. терапии			
1-я группа (Б+А)	50,0 (48,0; 53,0)	74,0 (68,0; 75,0)	133,0 (123,0; 160,0)
2-я группа (Б+Н)	49,0 (48,0; 50,0)	74,0 (68,0; 78,0)	137,0 (120,0; 154,0)
3-я группа (Б+Т)	50,0 (49,0; 50,0)	73,0 (70,0; 77,0)*	130,0 (121,0; 157,0)*
4-я группа (В+Т)	49,0 (47,0; 50,0)	73,0 (72,0; 75,0)*	130,0 (107,0; 150,0)*

**p≤0,05, достоверность различий до начала терапии и после внутри каждой группы определялась с помощью Z-критерия (Wilcoxon).*

Таблица 3. Динамика основных показателей Холтер-ЭКГ через 3 мес. терапии

ЧСС минимальная, уд./мин			ЧСС средняя, уд./мин			ЧСС максимальная, уд./мин		
до начала терапии	через 3 мес.	динамика Δ	до начала терапии	через 3 мес.	динамика Δ	до начала терапии	через 3 мес.	динамика Δ
1-я группа (Б+А)								
51,0	50,0	-1	76,0	74,0	-2	135,0	133,0	-2
2-я группа (Б+Н)								
50,0	49,0	-1	75,0	74,0	-1	139,0	137,0	-2
3-я группа (Б+Т)								
51,0	50,0	-1	76,0	73,0*	-3	133,0	130,0*	-3
4-я группа (В+Т)								
51,0	49,0	-2	77,0	73,0*	-4	135,0	130,0*	-5

**p≤0,05, достоверность различий до начала терапии и после внутри одной группы определялась с помощью Z-критерия (Wilcoxon).*

(проявлений бронхообструкции) имели место у 16 пациентов, причем все пациенты страдали тяжелой ХОБЛ и разными формами ТБ. В стационаре такая коррекция была возможной, поскольку осмотр пациента проводили ежедневно. Потребовалась отмена бисопролола у 6 пациентов (по 2 больных из 1-й, 2-й и 3-й групп; 6/51 [11,8%]) с коморбидной бронхолегочной патологией в связи с усугублением бронхообструкции в виде усиления кашля и/или одышки. Из них 4 пациентам была остановлена титрация на дозах 5 мг/сут или 7,5 мг/сут без достижения антиангинального эффекта; эти пациенты были переведены на терапию верапамилом. Еще 2 пациентам пришлось снизить дозу бисопролола с 10 мг до 5 мг, а затем отменить препарат из-за сохранения кашля и также перейти на терапию верапамилом. Использование верапамила 3 р/сут в условиях стационара ПТД показало преимущества в плане переносимости терапии и ее эффективности — удовлетворительный клинический и ритм-урежающий эффект в терапевтической дозе 180–240 мг/сут. Случаев отмены верапамила из-за побочных эффектов (снижение АД или удлинение атриовентрикулярной проводимости) не было. Можно предположить, что такой эффективности верапамила при 3-кратном применении в сутки удалось добиться благодаря тому, что пациенты получали лечение в условиях стационара и принимали препараты в присутствии медицинских работников. В амбулаторных условиях необходимость принимать препарат 3 р/сут может снизить эффективность терапии из-за недостаточной комплаентности. В амбулаторных условиях может быть рекомендовано применение верапамила в лекарственной форме «таблетки пролонгированного действия».

Еще одним специфическим признаком проявления ишемии у пациентов с ИБС являлась горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST глубиной не менее 0,1 мВ, продолжительностью не менее 0,06–0,08 с от точки J в одном и более ЭКГ-отведений. Для объективизации ишемических изменений нами проанализирована частота встречаемости эпизодов депрессии ST (2 и более мм) при холтеровском мониторировании ЭКГ.

На следующем этапе исследования мы провели сравнительный анализ эффективности антиишемической терапии в группах сравнения по влиянию различных сочетаний препаратов на частоту эпизодов ишемии по результатам мониторирования ЭКГ по Холтеру (табл. 4).

Таблица 4. Сравнительный анализ антиишемической терапии в различных группах по количеству эпизодов ишемии

Группа	Wald-Wolfowitz Runs Test (Z)		p-level	
Сроки терапии	*Начало терапии*		*Через 3 мес. терапии*	
Статистические показатели	**Z**	**p**	**Z**	**p**
Группы пациентов: Б+А против Б+Т депрессия ST: 1 — нет, 2 — есть отрицательный Т: 1 — нет, 2 — есть	 -0,144447 0,664455	 0,885148 0,506399	 -2,70763* -2,00738*	 0,006777 0,044710
Группы пациентов: Б+Н против Б+Т депрессия ST: 1 — нет, 2 — есть отрицательный Т: 1 — нет, 2 — есть	 -0,144447 1,473358	 0,885148 0,140656	 -2,97560* -0,17866	 0,002924 0,567477
Группы пациентов: В+Т против Б+Т депрессия ST: 1 — нет, 2 — есть отрицательный Т: 1 — нет, 2 — есть	 -1,55162 0,04702	 0,120755 0,962498	 -1,96479 -0,75230	 0,059875 0,451872

**p<0,05 по критерию Wald-Wolfowitz Runs Test (Z).*

Статистически значимые различия в пользу урежения эпизодов ишемии получены при попарном сравнении в пользу группы пациентов, получавших Б+Т, в сравнении с группами, получавшими Б+А и Б+Н. Также статистически значимые различия получены в пользу В+Т против Б+Т.

Использование триметазидина в сочетании с β-адреноблокаторами (БАБ) или верапамилом для данной категории коморбидных пациентов является оптимальным с точки зрения урежения ритма и минимизации эпизодов депрессии сегмента ST по ЭКГ как проявления ишемии миокарда. Верапамил в дозах 180–240 мг/сут в комбинации с триметазидином 80 мг/сут (В+Т) имели одинаковый положительный антиишемический эффект с терапией Б+Т при условии достижения дозы бисопролола 7,5 мг/сут и более в комбинации с триметазидином 80 мг/сут. В то же время при нарастании бронхолегочных симптомов, связанных с увеличением дозы бисопролола, верапамил имел явные преимущества. Схема лечения В+Т имела наилучшую переносимость у коморбидных пациентов (ХОБЛ + ТБ) при достаточных ритмурежающем и антиангинальном/антиишемическом эффектах.

Триметазидин, в отличие от нитратов и других антиангинальных средств, не влияет на гемодинамические параметры (АД и ЧСС), что улучшает переносимость терапии и повышает приверженность пациентов лечению. Защитное действие, которое оказывает триметазидин на кардиомиоциты в условиях ишемии, носит комплексный характер. Триметазидин частично переключает энергетический обмен с окисления длинноцепочечных жирных кислот на окисление глюкозы, что оптимизирует использование кислорода и увеличивает синтез АТФ в условиях ишемии, а также способствует быстрой нормализации кислотно-щелочного равновесия и запасов креатинфосфата при восстановлении кровотока в коронарных сосудах [19].

Верапамил в сравнении с бисопрололом также обладает рядом преимуществ у пациентов с коморбидной бронхолегочной патологией, способствуя урежению ЧСС, антиангинальному и кардиопротективному эффектам без усугубления бронхообструктивного синдрома. По литературным данным, селективные β_1-адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция обладают сопоставимым антиангинальным и антиишемическим действием без отрицательного влияния на бронхиальную проходимость [16–18]. Кроме того, отмечается, что при длительном приеме БАБ возможно их положительное влияние на восстановление функции эндотелия как прогностически благоприятного компонента. Следовательно, длительное использование селективных β_1-адреноблокаторов у пациентов с коморбидной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией возможно при удовлетворительной переносимости с ожидаемым прогностически благоприятным действием на функции эндотелия.

Для дигидропиридиновых антагонистов кальция (амлодипин) известен эффект бронходилатации и снижения давления в малом круге кровообращения, что имеет особенные преимущества в лечении данной категории коморбидных пациентов. Однако комбинация амлодипина с бисопрололом в нашем исследовании у коморбидных пациентов с ТБ, ХОБЛ и ИБС не показала преимуществ, по-видимому, вследствие нивелирования бисопрололом указанных эффектов амлодипина. Комбинация Б+А усиливала гемодинамические побочные эффекты снижения АД, что в отсутствие артериальной гипертензии у пациентов приводило к эпизодам гипотонии и тахикардии, не требующим отмены препаратов.

При оценке влияния антиангинальной/антиишемической терапии на эффективность химиотерапии ТБ у коморбидных пациентов с ТБ, ХОБЛ и ИБС были получены следующие данные. По результатам 3 мес. терапии негативация мазка достигнута у 7 (41,2%) пациентов в группе Б+А, 8 (47,1%) пациентов в группе Б+Н, 11 (64,7%) пациентов в группе Б+Т и 10 (58,8%) пациентов в группе В+Т. Отмечено, что при адекватной и хорошо переносимой антиангинальной терапии (В+Т и Б+Т) положительная динамика в лечении ТБ отмечалась быстрее, вследствие чего у более чем 50% пациентов (58,8–64,7%) отмечена негативация мазка через 3 мес. терапии: это произошло в группах пациентов, получавших терапию на основе триметазидина в комбинации с верапамилом или бисопрололом (В+Т или Б+Т).

Заключение

Оптимальное лечение ИБС на сегодняшний день определяется как лечение, которое контролирует симптомы и предотвращает связанные с ИБС кардиальные события при максимальной приверженности пациента лечению и минимальных побочных эффектах. Кроме того, важнейшим аспектом лечения пациентов с ТБ, ИБС и ХОБЛ являлось выздоровление от ТБ. Необходимо также учитывать, что сама химиотерапия ТБ токсически действует на сердеч-

но-сосудистую систему, ухудшая гемодинамические параметры и усиливая ишемические проявления [15].

Положительный эффект был получен во всех 4 группах лечения: Б+А, Б+Н, Б+Т, В+Т. Это связано с назначением адекватной терапии согласно клиническим рекомендациям по лечению стабильной ишемической болезни сердца 2019 г. [16]. Другим положительным аспектом лечения в условиях стационара являлась его контролируемость медицинским персоналом, что обеспечивало регулярный прием препаратов больными. Верапамил в дозе 180–240 мг/сут в комбинации с триметазидином 80 мг/сут (В+Т) имели примерно одинаковый положительный антиангинальный/антиишемический эффект в сравнении с режимом терапии Б+Т при условии достижения дозы бисопролола 7,5 мг/сут и более в комбинации с триметазидином 80 мг/сут. В то же время при нарастании бронхолегочных симптомов, связанных с увеличением дозы бисопролола, верапамил имеет явные преимущества. Терапия верапамилом с триметазидином имела наилучшую переносимость у пациентов с ТБ, ИБС и ХОБЛ при достаточных ритмурежающем и антиангинальном/антиишемическом эффектах. Вероятнее всего, у пациентов с бронхолегочной патологией, получавших противотуберкулезные препараты, которые сами по себе могут нарушать работу сердца и оказывать дополнительное повреждающее действие на сосудистую стенку, назначение триметазидина оказывало цитопротективное действие на миокард в условиях гипоксии. К положительным свойствам триметазидина можно отнести и отсутствие дополнительных гемодинамических эффектов, приводящих к гипотонии и тахикардии, как в случае комбинаций Б+А и Б+Н. Эффективное лечение пациента со стенокардией высокого ФК с устранением повседневных симптомов ишемии миокарда на основе триметазидина в комбинации с верапамилом или бисопрололом позволяло не только улучшить субъективное состояние пациентов, но и напрямую способствовало повышению комплаентности пациентов, в т. ч. в лечении ТБ, с достижением негативации мазка в течение 3 мес. более чем у половины больных (58,8–64,7%). Таким образом, можно предположить, что эффективная антиангинальная терапия способствовала в итоге более быстрому абациллированию пациентов.

Литература

1. ВОЗ. Реализация стратегии ликвидации туберкулеза: основные положения. (Электронный ресурс.) URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311316/9789244509937-rus.pdf?ua=1 (дата обращения: 02.09.2020). WHO. Implementation of the strategy for the elimination of tuberculosis: the main provisions. (Electronic resource.) URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311316/9789244509937-rus.pdf? Ua = 1 (access date: 02.09.2020) (in Russ.)].
2. Перельман М.И., Аксенова В.А., Апт А.С. и др. Фтизиатрия: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Perelman M.I., Aksenova V.A., Apt A.S. et al. Phthisiology: National leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.)].
3. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. Под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Phthisiology. National clinical guidelines. Ed. P.K. Yablonsky. M.: GEOTAR-Media; 2016 (in Russ.)].
4. Feinstein A.R. The Pretherapeutic classification of co morbidity in chronic diseases. Journal Chronic Diseases.1970;23(7):455–468.
5. Багишева Н.В., Мордык А.В., Иванова О.Г. и др. Сердечно-легочная коморбидность у пациентов с впервые выявленным туберкулезом на фоне хронической обструктивной болезни легких. Врач. 2017;11:55–57. [Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Ivanova O.G. et al.. Cardiopulmonary comorbidity in patients with newly diagnosed tuberculosis on the background of chronic obstructive pulmonary disease. Vrach. 2017;11:55–57 (in Russ.)]
6. Сабанчиева Ж.Х. Сочетание туберкулеза и сердечно-сосудистых заболеваний. (Электронный ресурс.) URL: http://www.apriori-journal.ru/seria2/4–2017/Sabanchieva.pdf.— (дата обращения: 26.10.2020). [Sabanchieva Zh.Kh. Combination of tuberculosis and cardiovascular disease. (Electronic resource.) URL: http://www.apriori-journal.ru/seria2/4–2017/Sabanchieva.pdf. (access date: 26.10.2020) (in Russ.)].
7. Багишева Н.В., Мордык А.В., Иванова О.Г., Батищева Т.Л. Туберкулез и ХОБЛ: проблемы коморбидности. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014;9(4):329–331. [Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Ivanova O.G., Batishcheva T.L. Tuberculosis and COPD: problems of comorbidity. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2014;9(4):329–331 (in Russ.)].
8. Солоха И.А. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Автореферат дисс. … канд. мед. наук. Самара; 2009. [Solokha I.A. Clinical and functional features of chronic obstructive pulmonary disease in patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis: thesis. Samara; 2009 (in Russ.)].
9. Ибрагимова М.Р., Багишева Н.В., Ибрагимова А.Р. Сердечно-легочная коморбидность, влияние сердечно-сосудистых заболеваний на течение хронической обструктивной болезни легких и впервые выявленный туберкулез. Сибирский медицинский журнал. 2017;32(1):70–73. [Ibragimova M.R., Bagisheva N.V., Ibragimova A.R. Cardiopulmonary comorbidity, the effect of cardiovascular disease on the course of chronic obstructive pulmonary disease, and first detected tuberculosis. Siberian medical journal. 2017;32(1):70–73 (in Russ.)].
10. Туберкулез и сопутствующие заболевания. Информационное письмо для врачей. Уфа; 2017:20. [Tuberculosis and related diseases Information letter for doctors. Ufa; 2017:20 (in Russ.)].
11. Арабидзе Г.Г., Григорьев Ю.Г. Особенности течения поражений сердечно-сосудистой системы у больных туберкулезом легких. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2015;3(8):26–30. [Arabidze G.G., Grigoryev Yu.G. Features of the course of lesions of the cardiovascular system in patients with pulmonary tuberculosis. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2015;3(8):26–30 (in Russ.)].
12. Huaman M.A., Henson D., Ticona E. et al. Tuberculosis and Cardiovascular Disease: Linking the Epidemics. Trop. Dis. Travel Med. Vaccines. 2015;1(10):1–7. DOI: 10.1186/s40794-015-0014-5.
13. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003;107(3):499–511. DOI: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
14. Yudkin Y.S., Kumari M., Humphries S.E., Mohammed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? Atherosclerosis. 2000;(148):209–214. DOI: 10.1016/s0021-9150 (99) 00463-3.
15. Мордык А.В., Долгих В.Т. Кардиотоксические реакции при химиотерапии туберкулеза: клинические проявления и туберкулез. Туберкулез и болезни легких. 2010;87(11):43–48. [Mordyk A.V., Dolgikh V.T. Cardiotoxic reactions with tuberculosis chemotherapy: clinical manifestations and tuberculosis. Tuberculosis and lung diseases. 2010;87(11):43–48 (in Russ.)].
16. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. 2019 [Stable coronary heart disease. Clinical recommendations. 2019 (in Russ.)].
17. Максимов М.Л. Рациональная фармакотерапия ишемической болезни сердца: b-адреноблокаторы и антагонисты кальция в лечении стабильной стенокардии. РМЖ. 2014;2:124. [Maximov M.L. Rational pharmacotherapy of coronary heart disease: b-blockers and calcium antagonists in the treatment of stable angina pectoris. Russian medical journal. 2014;(2):124 (in Russ.)].
18. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Некрасов А.А., Королева Т.В. Сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности β1-адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция верапамила у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (результаты двухлетнего наблюдения). Системные гипертензии. 2011;(1):31–34. [Grigoryeva N.Yu., Kuznetsov A.N., Nekrasov A.A., Koroleva T.V. Comparative evaluation of the clinical efficacy and safety of β1-blocker bisoprolol and calcium verapamil antagonist in patients with stable angina pectoris in combination with chronic obstructive pulmonary disease (two-year follow-up). Systemic hypertension. 2011;(1):31–34 (in Russ.)].
19. Глезер М.Г., Асташкин Е.И., Новикова М.В. Механизм действия метаболического цитопротектора триметазидина при остром ишемически-реперфузионном повреждении. Кардиосоматика. 2014;5(1):24–30. [Glezer M.G., Astashkin E.I., Novikova M.V. The mechanism of action of the metabolic cytoprotector trimetazidine in acute ischemic reperfusion injury. Cardiosomatics. 2014;5(1):24–30 (in Russ.)].

Индивидуальный подход к лечению пациентов с АГ и коморбидной патологией: роль блокаторов кальциевых каналов

Профессор Ю.А. Карпов

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Контроль АД является основным механизмом коррекции артериальной гипертонии (АГ) — одного из главных и независимых факторов сердечно-сосудистого риска. Согласно современным клиническим рекомендациям для контроля АД или поддержания его на целевом уровне арсенал практикующего врача включает 5 классов антигипертензивных лекарственных средств первой линии, в т. ч. блокаторы кальциевых каналов (БКК). Рациональная комбинация антигипертензивных лекарственных препаратов увеличивает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата. В то же время в ряде клинических ситуаций рекомендуется монотерапия АГ (у пациентов с низким риском с АГ 1-й степени, у которых систолическое АД <150 мм рт. ст., а также у пациентов с очень высоким риском с высоким нормальным АД, или у ослабленных пациентов, или у пожилых пациентов). Представлен обзор клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения БКК у пациентов с АГ. В большинстве контролируемых исследований, продемонстрировавших эффективность БКК в отношении прогноза, использовались дигидропиридиновые производные, главным образом амлодипин. В обзоре рассмотрены вопросы безопасности применения БКК, в т. ч. у коморбидных пациентов.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, коморбидность, амлодипин, блокаторы кальциевых каналов, клинические рекомендации, производные дигидропиридина.*

Для цитирования: *Карпов Ю.А. Индивидуальный подход к лечению пациентов с АГ и коморбидной патологией: роль блокаторов кальциевых каналов. РМЖ. 2021;1:17–24.*

ABSTRACT

Personalized treatment approach to hypertension in comorbid patients: calcium channel blockers

Yu.A. Karpov

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

Blood pressure (BP) monitoring is the major tool to manage hypertension, one of the important and independent cardiovascular risk factors. According to current clinical guidelines, five classes of first-line antihypertensives (including calcium channel blockers/CCB) are recommended to control or maintain target BP. A rational combination of antihypertensives is much more effective in terms of BP lowering than increasing the dose of one drug. Meanwhile, monotherapy for hypertension is recommended in some patients (e.g., in patients with low-risk stage 1 hypertension and systolic BP < 150 mm Hg, high-risk patients with high-normal BP, frail or older patients). This paper reviews clinical studies on the efficacy and safety of CCB for hypertension. In most controlled studies demonstrating CCB efficacy in terms of prognosis, dihydropyridines (mainly amlodipine) were prescribed. The safety of CCB in comorbid patients is discussed.

Keywords: *hypertension, comorbidity, amlodipine, calcium channel blockers, clinical guidelines, dihydropyridines.*

For citation: *Karpov Yu.A. Personalized treatment approach to hypertension in comorbid patients: calcium channel blockers. RMJ. 2021;1:17–24.*

Введение

Контроль АД является основным механизмом коррекции артериальной гипертонии (АГ) — одного из главных и независимых факторов сердечно-сосудистого риска [1, 2]. В клинической практике преобладают пациенты с АГ с высокой степенью сердечно-сосудистого риска, у которых АГ зачастую сочетается с сопутствующими заболеваниями или коморбидностью [3]. В условиях высокой частоты коморбидности выбор антигипертензивных препаратов приобретает особо важное значение. Согласно современным клиническим рекомендациям для контроля АД или поддержания его на целевом уровне арсенал практикующего врача включает 5 классов антигипертензивных лекарственных средств первой линии: ингибиторы АПФ (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β-адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (БКК) и диуретики (тиазидные — гидрохлоротиазид, тиазидоподобные — хлорталидон и индапамид) [1, 2]. Среди них особое место занимают БКК, позиции которых будут рассмотрены в этой публикации.

Один из центральных вопросов медикаментозной терапии АГ — это стартовое назначение антигипертензивного лечения, выбор одного препарата или комбинации. В современных международных рекомендациях отмечается, что большинству пациентов с АГ в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация антигипертензивных препаратов, предпочтительно фиксированная, что значительно улучшает приверженность терапии [2]. Далее

отмечается, что предпочтительные комбинации должны включать блокатор ренин-альдостероновой системы (РАС) (ингибитор АПФ или БРА) и дигидропиридиновый БКК или диуретик [4, 5]. БКК дигидропиридиновой группы входят во многих случаях в стартовую комбинацию при лечении АГ. В новых рекомендациях Международного общества АГ (International Society of Hypertension, ISH) БКК в комбинации лекарственных средств, блокирующих РАС, отдается предпочтение как инициирующему лечению для контроля АД [6].

Согласно результатам клинических исследований (например, ретроспективное исследование B.M. Egan et al., результаты которого были опубликованы в 2012 г. [7]), подтвержденных многолетней клинической практикой, комбинация антигипертензивных средств из любых 2 классов усиливает степень снижения АД намного более существенно, чем повышение дозы одного средства; существует возможность физиологического и фармакологического синергизма (с подавлением контррегуляторных механизмов повышения АД) между лекарственными средствами разных классов, приводящих к более выраженному снижению АД и лучшей переносимости. Все описанные преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных лекарственных средств, к которым относят следующие: ингибитор АПФ + диуретик, БРА + диуретик, ингибитор АПФ + БКК, БРА + БКК, дигидропиридиновый БКК + ББ, БКК + диуретик, ББ + диуретик [1, 2].

Эксперты в лечении АГ отдают приоритет фиксированным комбинациям, т. к. они повышают приверженность лечению и в итоге частоту достижения целевого уровня АД. Однако на частоту назначения фиксированных комбинаций влияет ряд обстоятельств [2]. Например, особенностью отечественной системы обеспечения лекарственными средствами является отсутствие таких лекарственных препаратов в формулярах многих лечебных учреждений и в перечнях жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Поэтому такие лекарственные препараты нельзя назначить пациентам в стационаре, а также льготным категориям пациентов. В такой ситуации после достижения целевого уровня АД пациентом с хорошей приверженностью лечению не имеет смысла переводить его со свободной комбинации на фиксированную.

Согласно современным рекомендациям по лечению АГ [2] при наличии клинической целесообразности, с учетом особенностей клинического течения заболевания, коморбидной патологии, переносимости лечения и профиля побочных эффектов, а также при наличии предпочтений пациента, связанных с его личным позитивным или негативным опытом, и, соответственно, с учетом ожидаемой приверженности лечению врач имеет право назначать любой антигипертензивный препарат, который зарегистрирован для лечения АГ в РФ, как в монотерапии, так и в комбинации, с соответствующим объяснением в медицинских документах. Следует отметить, что в клинических рекомендациях обозначены ситуации (пациенты с низким риском с АД <150/90 мм рт. ст., пациенты ≥80 лет, пациенты с синдромом старческой астении), когда лечение следует начинать с одного препарата, причем назначен может быть один из препаратов 5 классов первой линии в соответствии с профилем пациента и противопоказаниями.

Особенности действия и преимущества БКК

Механизм действия БКК хорошо изучен. Известно, что ионы кальция играют важную роль как вторичные мессенджеры в регуляции тонуса сосудистых гладкомышечных клеток. После вхождения в клетки они накапливаются и сохраняются внутриклеточно (саркоплазматический ретикулум, митохондрии и другие структуры) с высвобождением при необходимости. Увеличение внутриклеточного содержания свободных ионов натрия сопровождается вазоконстрикцией. Антагонисты кальция, которые ингибируют трансмембранный вход ионов кальция через регулируемые вольтажными изменениями каналы, приводят к уменьшению вероятности их открытия. Это сопровождается уменьшением поступления ионов кальция внутрь клеток, снижением мышечного тонуса резистивных сосудов и последующим снижением АД. В связи с особенностями механизма действия более правильное название антагонистов кальция — блокаторы кальциевых каналов.

Класс БКК состоит из 3 групп лекарственных средств. Первая группа — производные фенилалкиламина, к которым относится верапамил, вторая группа — производные бензодиазепина, к которым относится дилтиазем. Лекарственные средства этих групп также называют ритм-урежающими БКК, поскольку их применение сопровождается снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС), влиянием на проводящую систему сердца и сократительную функцию сердца. Еще одна группа БКК — дигидропиридиновые производные, или группа нифедипина, представители которой главным образом являются вазодилятаторами. Эта группа, в свою очередь, состоит из короткодействующего нифедипина, его различных модификаций с замедленным высвобождением и пролонгированным действием, фелодипина, а также амлодипина и лерканидипина — более современного поколения изначально длительно действующих БКК.

Дигидропиридиновые БКК являются мощными антигипертензивными лекарственными средствами, которые снижают АД независимо от возраста, пола, расы, сопутствующих заболеваний и других лекарственных средств. Амлодипин, как и другие дигидропиридиновые БКК, вызывает выраженную коронарную и периферическую вазодилятацию. Увеличение коронарного кровотока лежит в основе антиангинального (антиишемического) действия амлодипина. Он также увеличивает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), снижает реноваскулярное сопротивление без заметного влияния на активность ренина плазмы, альдостерона и уровень катехоламинов. Применение амлодипина в ряде случаев может сопровождаться натрийурезом вследствие почечной вазодилятации. Амлодипин не оказывает кардиодепрессивного действия и не влияет на ЧСС.

На фоне применения верапамила и дилтиазема может возникать выраженная брадикардия, нарушение атриовентрикулярной проводимости, сердечная недостаточность, в случае верапамила — запоры. Наиболее частым нежелательным эффектом дигидропиридиновых БКК являются отеки лодыжек, выраженность которых имеет четкий дозозависимый характер. Отечность отмечается у 5% принимающих амлодипин в дозе 5 мг, ее частота увеличивается до 25% у принимающих 10 мг. Диуретическая терапия не влияет на это нежелательное действие БКК. Отечность главным образом связана с артериолярной дилятацией, которая приводит к повышению интракапилляр-

ного давления (капиллярная гипертония) и сопровождается выходом жидкости в интерстициальное пространство. Следует отметить, что лекарственные средства, которые вызывают венозную дилятацию, будут уменьшать капиллярную гипертонию и развитие отечности. Одновременное назначение ингибиторов АПФ или БРА, обладающих венодилятирующим эффектом, значительно уменьшает вероятность появления отеков как нежелательного действия дигидропиридиновых БКК.

Роль блокаторов кальциевых каналов в лечении АГ

БКК часто используются для лечения АГ и обладают такой же эффективностью в отношении снижения АД и профилактики основных сердечно-сосудистых событий и смерти, как и другие классы антигипертензивных средств, получивших название препаратов первого ряда, или первой линии терапии [8, 9]. В нескольких контролируемых исследованиях БКК продемонстрировали более высокую эффективность, чем ББ, в отношении замедления прогрессирования атеросклероза сонных артерий и уменьшения гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), а также больший эффект в снижении риска развития церебральных событий [10]. В таблице 1 указаны группы лекарственных средств, предпочтительные в различных клинических ситуациях [10]. Видно, что БКК рекомендуются пациентам с АГ и ГЛЖ, бессимптомным атеросклерозом периферических артерий, инсультом в анамнезе, стенокардией, фибрилляцией предсердий (для контроля ЧСС), метаболическим синдромом, пожилым пациентам, особенно при изолированной систолической АГ. Таким образом, в подобных ситуациях, при соблюдении новых клинических рекомендаций в назначении монотерапии (пациенты с низким риском и АД <150/90 мм рт. ст., пациенты ≥80 лет, пациенты с синдромом старческой астении) из препаратов первой линии следует отдавать предпочтение БКК, так же как и в остальных случаях включать их в состав комбинации антигипертензивных препаратов. Как было отмечено ранее, БКК являются гетерогенным классом препаратов. В большинстве контролируемых клинических исследований, в которых была показана эффективность БКК в отношении прогноза, пациенты получали производные дигидропиридина, главным образом амлодипин [1], тогда как верапамил и дилтиазем, ритмзамедляющие БКК или недигидропиридиновые производные изучались в меньшем числе исследований [9].

Таблица 1. Лекарственные средства, предпочтительные для контроля АД в конкретных обстоятельствах [10]

Клиническая ситуация	Лекарственные средства
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	Ингибитор АПФ, БКК, БРА
Бессимптомный атеросклероз	БКК, ингибитор АПФ
Микроальбуминурия	Ингибитор АПФ, БРА
Нарушение функции почек	Ингибитор АПФ, БРА
Сердечно-сосудистое событие	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД
Инфаркт миокарда в анамнезе	ББ, ингибитор АПФ, БРА
Стенокардия	ББ, БКК
Сердечная недостаточность	Диуретик, ББ, ингибитор АПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	ББ
Фибрилляция предсердий, профилактика	БРА, ингибитор АПФ, ББ или антагонист минералокортикоидных рецепторов
Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков	ББ, недигидропиридиновый БКК
ТСБП/протеинурия	Ингибитор АПФ, БРА
Периферическое поражение артерий	Ингибитор АПФ, БКК
Прочее	
ИСАГ (пожилой и старческий возраст)	Диуретик, БКК
Метаболический синдром	Ингибитор АПФ, БРА, БКК
Сахарный диабет	Ингибитор АПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, ББ, БКК
Негроидная раса	Диуретик, БКК

Примечание. *АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ББ — β-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецептора ангиотензина, БКК — блокаторы кальциевых каналов, АД — артериальное давление, ТСБП — терминальная стадия болезни почек, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертония, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.*

Амлодипин как основной представитель дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов

Амлодипин отличают высокая антигипертензивная эффективность и длительность действия (период полувыведения — 30–35 ч), что позволяет в большинстве случаев назначать его 1 р/сут. Эти особенности действия лекарственного средства объясняют его эффекты в отношении достижения контроля АД, органопротекции и снижении риска развития сердечно-сосудистых событий, которые были продемонстрированы во многих клинических исследованиях.

Оригинальный амлодипин очень хорошо изучен в более чем 800 клинических исследованиях с участием более 600 000 пациентов. С точки зрения снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза при АГ (основная цель лечения этого заболевания) амлодипин продемонстрировал большой протективный потенциал в таких клинических рандомизированных сравнительных исследованиях, как ALLHAT, ASCOT, VALUE, ACCOMPLISH [11–14].

По данным исследования ALLHAT, инициирующее лечение АГ на основе диуретика (хлорталидона), или ингибитора АПФ (лизиноприла), или БКК (оригинального амлодипина) не отличалось по влиянию на риск развития событий первичной конечной точки, представленной комбинацией смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и нефа-

тального инфаркта миокарда (ИМ), однако у получавших терапию амлодипином был достоверно ниже риск развития церебральных катастроф [11].

В другом крупномасштабном международном клиническом исследовании — ASCOT, в котором приняло участие 19 257 пациентов с АГ и высоким риском осложнений, но без клинических проявлений ИБС, терапия, основанная на оригинальном амлодипине, по сравнению с терапией, основанной на атенололе, показала преимущество в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий и смерти от сердечно-сосудистых причин [12]. Превосходство амлодипина было связано с лучшим контролем АД в аорте (центральное АД), лучшим метаболическим профилем (углеводный и липидный обмен) и снижением вариабельности АД [12].

В международном клиническом исследовании VALUE изучали влияние БРА валсартана по сравнению с БКК амлодипином на течение заболевания у 15 245 больных АГ, в большинстве случаев имевших в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), страдавших ИБС, сахарным диабетом (СД) [13]. По сравнению с группой валсартана среди пациентов, принимавших амлодипин, наблюдалось на 19% меньше случаев ИМ, отмечалась тенденция к снижению риска ОНМК на 15% (p=0,08) при одинаковой смертности от всех причин и частоте госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью [13]. Как показал анализ данных этого исследования, у получавших амлодипин в первые месяцы был гораздо лучше контроль за АД (снижение АД на 3/2 мм рт. ст. больше в группе амлодипина), связанный с быстротой действия амлодипина, с достоверным различием в снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений на старте исследования в пользу амлодипина.

В клиническом исследовании ACCOMPLISH сравнивалось влияние двух режимов исходно комбинированной терапии на частоту сердечно-сосудистых осложнений у 10 700 больных АГ высокого риска (средний возраст — 68 лет, у 60% больных — СД, у 46% — ИБС, у 13% — инсульт в анамнезе, среднее значение индекса массы тела — 31 кг/м^2) — ингибитора АПФ беназеприла с амлодипином либо с тиазидным диуретиком гидрохлоротиазидом [14]. Было показано, что перевод больных на фиксированную комбинацию лекарственных средств сопровождался существенным улучшением контроля АД, а через 3 года исследование досрочно завершилось в связи с получением доказательств более высокой эффективности комбинации амлодипина с ингибитором АПФ — достоверное снижение на 20% риска развития событий первичной конечной точки по сравнению с группой получавших комбинацию ингибитора АПФ с гидрохлоротиазидом (рис. 1). Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что комбинация амлодипина с ингибиторами АПФ имеет хорошие перспективы для широкого применения в клинической практике, особенно в лечении больных АГ в сочетании с ИБС.

На рисунке 2 показаны преимущества комбинации ингибитора АПФ и амлодипина в снижении скорости прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) по сравнению с комбинацией ингибитора АПФ и диуретика у пациентов с АГ [15]. Следует также отметить, что при использовании комбинации амлодипина и ингибиторов АПФ достигается не только улучшение контроля АД, но и уменьшение частоты возникновения побочных эффектов, в частности отеков голеней, характерных для дигидропиридиновых антагонистов кальция.

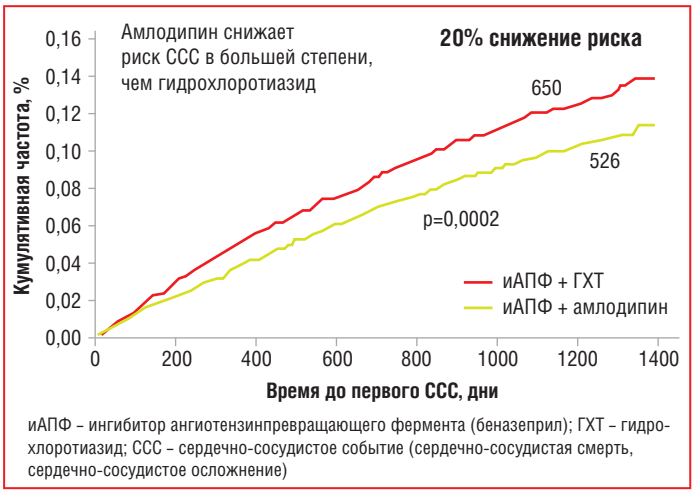


Рис. 1. Исследование ACCOMPLISH: влияние комбинации иАПФ*+ амлодипин и иАПФ + гидрохлоротиазид на риск событий первичной конечной точки (ССС) [14]

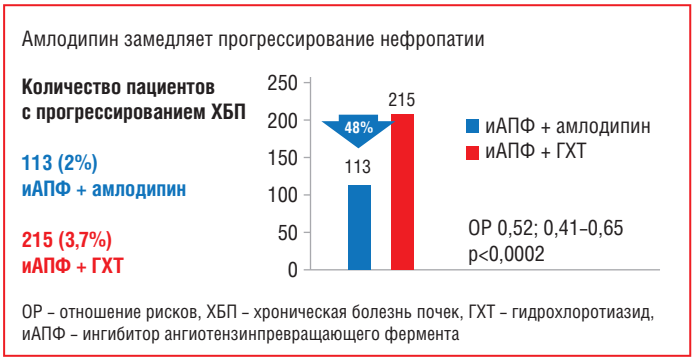


Рис. 2. Исследование ACCOMPLISH: влияние комбинированной терапии на риск прогрессирования ХБП у пациентов с АГ [15]

В клинических исследованиях PREVENT и CAMELOT было доказано вазопротективное и антиатеросклеротическое действие амлодипина [16, 17]. В 3-летнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PREVENT изучалось влияние длительного приема оригинального амлодипина на клинические исходы и атеросклеротическое поражение сонных и коронарных артерий (по данным коронарной ангиографии и УЗИ сонных артерий) у 825 больных ИБС [16]. За время исследования в группе больных, принимавших амлодипин, не выявлено существенного влияния на прогрессирование атеросклеротического процесса в коронарных артериях по данным коронарной ангиографии. В то же время на фоне приема амлодипина отмечено достоверное замедление прогрессирования толщины стенок сонных артерий и снижение частоты случаев нестабильной стенокардии на 33% и потребности в реваскуляризации миокарда на 43%.

В исследовании CAMELOT ингибитор АПФ эналаприл сравнивался с БКК оригинальным амлодипином и плацебо в снижении риска кардиальных событий у 1991 больного с ангиографически доказанной ИБС и исходно нормальным уровнем АД (129/78 мм рт. ст.). В течение 2 лет наблюдения частота событий первичной конечной точки (комбинация основных сердечно-сосудистых событий) достоверно уменьшилась на фоне терапии амлодипином, в основном за счет уменьшения частоты госпитализаций по поводу прогрессирования стенокардии

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата НОРВАСК®

Норваск® (амлодипин) – производное дигидропиридина, блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), оказывает гипотензивное и антиангинальное действие. Блокирует «медленные» кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). Показания к применению: артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала). Применяется как в монотерапии, так и в сочетании с другими антиангинальными и гипотензивными средствами. Противопоказания: повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Тяжёлая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая, тяжелый аортальный стеноз). Шок (включая кардиогенный). Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью применять у пациентов с печеночной недостаточностью, ХСН неишемической этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA, нестабильной стенокардией, аортальным стенозом, митральным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, острым инфарктом миокарда (и в течение 1 мес после), синдромом слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия), артериальной гипотензией, при одновременном применении с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4. Амлодипин выделяется в грудное молоко. Безопасность применения препарата Норваск® во время беременности и в период грудного вскармливания не установлена, поэтому применение во время беременности и в период грудного вскармливания возможно только в случае, когда польза для матери превышает риск для плода и новорожденного. Способ применения и дозы: внутрь, один раз в сутки, запивая необходимым количеством воды (100 мл). Начальная доза 5 мг, максимальная – 10мг. Коррекции дозы пожилым пациентам и пациентам с почечной недостаточностью и нарушенной функцией печени обычно не требуется, тем не менее необходимо учитывать возможное незначительное увеличение T½ у пациентов с почечной недостаточностью. Побочное действие: при приеме препарата Норваск® наиболее часто встречаются следующие нежелательные явления: периферические отеки (лодыжек и стоп), ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица; головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, тошнота, боли в животе. Менее частые нежелательные явления указаны в полной инструкции по медицинскому применению. Срок годности: 4 года. Условия отпуска: отпускают по рецепту. Форма выпуска: Таблетки по 5 и 10 мг. По 10 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. 3, 4 или 9 блистеров по 10 таблеток или 1 блистер по 14 таблеток с инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

1. Инструкция лекарственного препарата для медицинского применения Норваск®. Регистрационный номер П №015567/01
2. https://apteka.ru/

ООО «Пфайзер»*; 123112, г. Москва, Пресненская наб., 10, 22 этаж, БЦ "Башня на набережной" (Блок С) Тел.: +7(495)2875000, факс: +7(495)2875300
Служба Медицинской Информации: Medinfo.Russia@Pfizer.com Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer в России: www.pfizermedinfo.ru
* Юридическое лицо ООО «Пфайзер» входит в группу компаний Viatris

PP-NOR-RUS-0338 29.01.2021

(ОР 0,69, 95% ДИ 0,54–0,088; p<0,003) [17]. В одном из подисследований (NORMALISE) в рамках программы CAMELOT, в котором динамику коронарного атеросклероза оценивали с помощью внутрисосудистого УЗИ, в группе плацебо регистрировалось увеличение объема атеросклеротической бляшки, в группе эналаприла — тенденция к увеличению, а в группе амлодипина — тенденция к уменьшению скорости прогрессирования атеросклеротических бляшек, а при исходном АД, превышавшем среднегрупповые значения, различия были достоверны [17].

Таким образом, антиишемические и антиатеросклеротические свойства амлодипина позволяют рекомендовать его для лечения больных с АГ при сопутствующей ИБС.

Безопасность амлодипина

Следует подчеркнуть, что для назначения амлодипина нет абсолютных противопоказаний. БКК, особенно амлодипин, относятся к одному из наиболее хорошо изученных и безопасных препаратов сердечно-сосудистой группы. Не менее важным аспектом представляется метаболическая нейтральность амлодипина. Полученные за последние годы данные о большой частоте встречаемости метаболического синдрома, его роли в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений придают этой особенности действия амлодипина особое значение. Было показано, что при его длительном применении у больных АГ [11, 12] и стабильной стенокардией [16] количество новых случаев СД достоверно меньше, чем в группах больных, получавших диуретики, ББ или плацебо. По данным метаанализа [18], частота развития новых случаев СД 2 типа может быть уменьшена при назначении БРА / ингибиторов АПФ или БКК в сравнении с ББ и диуретиками (рис. 3). В исследовании ALLHAT с участием 33 357 пациентов с АГ частота развития новых случаев СД в течение 4 лет составила 8,1% в группе ингибитора АПФ лизиноприла, 9,8% в группе БКК амлодипина и 11,6% в группе тиазидного диуретика хлорталидона [11]. БКК также не оказывают неблагоприятного влияния на показатели липидного обмена по сравнению с ББ и диуретиками [12].

Роль амлодипина в контроле АД у пожилых пациентов (≥65 лет)

Установлено, что распространенность АГ увеличивается с возрастом, достигая у лиц >60 лет около 60%, а после 75 лет — около 75% [1]. Полученные в клинических исследованиях доказательства свидетельствуют о том, что антигипертензивная терапия и в пожилом возрасте способствует снижению риска сердечно-сосудистых событий и смертности [19–22] и, как правило, хорошо переносится. Тем не менее у пожилых больных чаще выявляются сопутствующие состояния и заболевания, в т. ч. нарушение функции почек, периферический атеросклероз сосудов, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и постуральная гипотензия, которые могут ухудшиться на фоне приема некоторых антигипертензивных препаратов. Пожилые пациенты также нередко принимают другие лекарственные препараты, которые могут отрицательно взаимодействовать с антигипертензивными средствами.

Как уже отмечалось ранее, лечение очень пожилых пациентов следует начинать с монотерапии [1, 2, 22]. Если показана комбинированная терапия, то ее всегда следует начинать с минимальных доз препаратов. Клиницисту необходимо учитывать, что не следует назначать таким пациентам петлевые диуретики и α-адреноблокаторы (если они не требуются по другим показаниям), поскольку их назначение ассоциировано с внезапными падениями и травмами [23, 24]. Необходимо также часто оценивать функцию почек для исключения нарастания уровня креатинина и снижения СКФ на фоне нарушения перфузии почек в результате снижения АД. При проведении терапии систолическое АД следует снижать до значений 130–139 мм рт. ст., а ДАД — до <80 мм рт. ст. при хорошей переносимости. БКК, в частности амлодипин, рекомендуются пожилым людям с АГ.

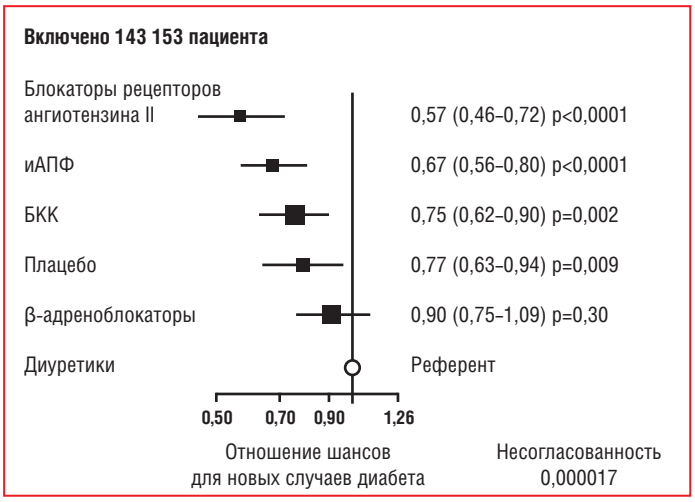


Рис. 3. Результаты метаанализа 22 клинических исследований: БРА, иАПФ и БКК лучше предупреждают развитие новых случаев сахарного диабета [18]

Роль БКК в контроле АД у коморбидных пациентов

Согласно современным рекомендациям назначение пациентам с ХОБЛ или бронхиальной астмой (БА) петлевых и тиазидных диуретиков требует осторожности в связи с высокой вероятностью развития гипокалиемии при их совместном применении с β_2-агонистами и особенно при терапии стероидами [2]. При применении ББ, особенно неселективных, может возникнуть бронхоспазм, в связи с чем их не следует рутинно назначать пациентам с ХОБЛ, а также не назначать пациентам с БА. Однако есть данные исследований о применении небольших доз высокоселективных ББ у пациентов с ХОБЛ в различных клинических ситуациях, включая пациентов с АГ, без ухудшения бронхиальной проходимости или даже с некоторым ее улучшением [25].

В то же время применение БКК безопасно и даже способствует снижению гиперреактивности бронхов и повышению бронходилатирующего эффекта β_2-агонистов, что позволяет рекомендовать в качестве стартовой антигипертензивной терапии БКК вместе (при необходимости комбинированной терапии) с блокаторами РАС, а при недостижении целевого АД или наличии сопутствующих заболеваний с соответствующими показаниями можно рассмотреть добавление/назначение тиазидных или тиазидоподобных диуретиков и высокоселективных ББ [1, 2].

Диагностика повреждения почек, обусловленного АГ, основана на обнаружении сниженной функции почек и/или выявлении альбуминурии. ХБП классифицируется в соответствии с расчетным показателем СКФ, рассчитанным

по формуле CKD-Epidemiology Collaboration 2009 [26]. АГ является важнейшим фактором риска развития и прогрессирования ХБП, вне зависимости от ее этиологии. В соответствии с международными рекомендациями по АГ [1, 2] АД у пациентов с ХБП следует снижать до <140/90 мм рт. ст. и далее до значений 130/80 мм рт. ст. По данным недавно опубликованного метаанализа, снижение АД существенно уменьшало частоту развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с ХБП, но только при наличии альмубинурии, и не оказывало влияния на сердечно-сосудистые события [27]. Однако более крупный метаанализ продемонстрировал уменьшение общей смертности на фоне снижения АД у пациентов с ХБП [28]. Достижение рекомендованных целевых значений АД при ХБП обычно требует назначения комбинированной терапии, которую следует начинать с сочетания ингибитора РАС с БКК или диуретиком. Комбинация двух блокаторов РАС не рекомендуется [29]. При СКФ <30 мл / мин / 1,73 м^2 следует заменить тиазидный диуретик на петлевой.

Повышенное АД — это хорошо установленный фактор риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая в свою очередь значительно ухудшает прогноз. Наряду с модификацией образа жизни пациентам с АГ и ХСН рекомендуется назначение ингибиторов АПФ или БРА, ББ и диуретиков. Для более эффективного контроля симптомов сердечной недостаточности рекомендуется переход с тиазидных диуретиков на петлевые. Препараты группы верапамила противопоказаны для назначения пациентам с ХСН, а амлодипин может быть назначен для улучшения контроля АД, т. к. не влияет отрицательно на течение сердечной недостаточности.

Ишемический или геморрагический инсульт является одним из наиболее частых осложнений нелеченой или неконтролируемой АГ. Адекватный контроль АД проявляется в снижении риска развития в первую очередь геморрагического инсульта, частота которого значительно меньше в странах с эффективным лечением АГ. Для достижения целевого уровня АД (у всех пациентов <140/90 мм рт. ст., со снижением <130/80 мм рт. ст. у пациентов моложе 65 лет, но не меньше 120/70 мм рт. ст.) рекомендуются лекарственные средства, блокирующие РАС (ингибиторы АПФ или БРА) с диуретиками или БКК. Назначение амлодипина этим пациентам вследствие отсутствия абсолютных противопоказаний, большой длительности действия и в целом хорошей переносимости препарата (встречается отечность лодыжек, корригируемая при снижении дозы) может быть рассмотрено как в монотерапии, так и в комбинации.

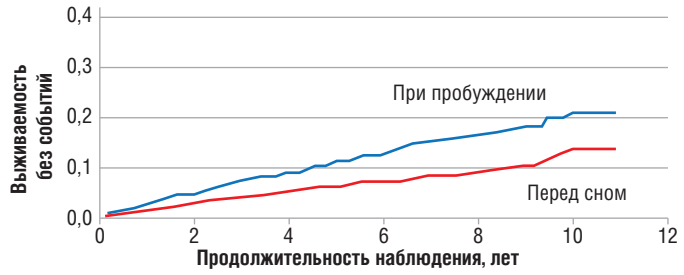
Пациенты с ревматическими заболеваниями вследствие большой распространенности АГ при воспалительных ревматических заболеваниях (ревматоидный артрит, псориаз и др.) и увеличения сердечно-сосудистого риска требуют повышенного внимания. Вместе с тем не во всех клинических рекомендациях выделяется эта популяция пациентов с АГ [2, 3]. В новых рекомендациях по АГ ISH 2020 г. отмечается, что для контроля АД следует отдавать предпочтение ингибиторам АПФ или БРА (гиперактивность РАС) в комбинации с БКК [6]. Необходимо избегать применения в течение длительного времени высоких доз нестероидных противовоспалительных средств, которые могут приводить к повышению АД.

Распространенность АГ увеличивается у пациентов с психическими расстройствами, в частности с депрессией. Психосоциальный стресс, который сопровождается повышением АД, и психические расстройства увеличивают сердечно-сосудистый риск. Депрессия также связана с более высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, что свидетельствует о важности контроля АД. У пациентов с АГ и психическими заболеваниями АД следует снижать так же, как и в общей популяции, предпочтительно с помощью ингибиторов РАС и диуретиков с меньшей частотой фармакологических взаимодействий с антидепрессантами. В то же время БКК и α-адреноблокаторы следует применять с осторожностью у пациентов с ортостатической гипотензией, которая может возникать, например, на фоне приема ингибиторов обратного захвата серотонина; β-адреноблокаторы (не метопролол) следует применять при наличии тахикардии, связанной с приемом антидепрессантов и других антипсихотических препаратов.

Время приема антигипертензивных препаратов

Оптимальной схемой лечения пациентов с АГ является однократный прием антигипертензивных препаратов с приоритетом комбинированной терапии, что обеспечивает контроль АД в течение 24 ч, в т. ч. за счет повышения приверженности лечению. Однако остается открытым вопрос о наилучшем времени приема препаратов — утром или на ночь. Многоцентровое проспективное открытое исследование в 40 испанских центрах с включением 19 168 пациентов с АГ и различной коморбидностью (ожирение у 30%, СД у 24%, ХБП у 29%, анамнез сердечно-сосудистых событий у 10% пациентов) показало преимущества вечернего назначения антигипертензивной терапии [30]. В соответствии с протоколом пациенты принимали 1 и более антигипертензивных препаратов либо перед сном, либо вскоре после пробуждения. В среднем 53% пациентов получали БРА, ингибиторы АПФ — 24%, БКК — 43%, диуретики — 43%, ББ — 20%. Обращает на себя внимание высокая частота применения БКК, которые достоверно чаще назначались. Наиболее часто назначаемыми в виде монотерапии в обеих схемах лечения были БРА или ингибиторы АПФ и БКК (в основном амлодипин, 13% пациентов). Участники принимали в среднем 1,8 антигипертензивного препарата на 1 пациента [30].

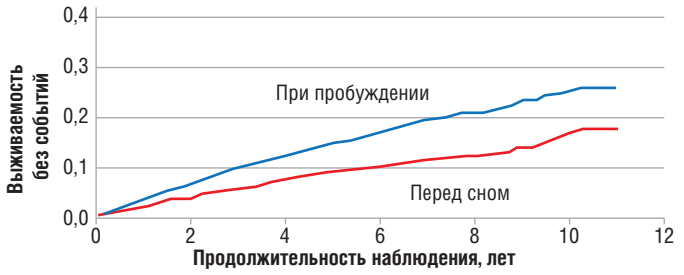
За время наблюдения (медиана — 6,3 года) в группе пациентов, принимающих препараты перед сном, по сравнению с принимающими утром был достоверно более низкий показатель событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность или инсульт) на 45% [0,55 (95% ДИ 0,50–0,61), p<0,001] и каждого из ее отдельных компонентов (p<0,001 во всех случаях), т. е. вероятность сердечно-сосудистой смерти снизилась на 56% [0,44 (0,34–0,56)], ИМ — на 34% [0,66 (0,52–0,84)], коронарной реваскуляризации — на 40% [0,60 (0,47–0,75)], сердечной недостаточности — на 42% [0,58 (0,49–0,70)], инсульта — на 49% [0,51 (0,41–0,63)] (рис. 4). В этой группе отмечалось улучшение функционального состояния почек и более благоприятный липидный профиль. Таким образом, в крупномасштабном сравнительном исследовании реальной клинической практики было показано, что назначение антигипертензивных препаратов перед сном безопасно и в большей степени снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с утренним приемом [30].



Пациенты группы риска:

При пробуждении	9552	8008	6523	4851	2899	930
Перед сном	9532	8344	6832	5168	2962	1081

А. Первичная конечная точка: сочетание смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, коронарной реваскуляризации, сердечной недостаточности и инсульта; логарифмический ранг: 140,1, p<0,001



Пациенты группы риска:

При пробуждении	9552	7702	6362	4767	2874	924
Перед сном	9532	8168	6720	5117	2945	1077

Б. Все сердечно-сосудистые события: сочетание смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, коронарной реваскуляризации, сердечной недостаточности, инсульта, стенокардии, заболевания периферических артерий и транзиторной ишемической атаки; логарифмический ранг: 174,0, p<0,001

Рис. 4. Hygia Chronotherapy Trial: кумулятивные кривые Каплана — Мейера риска сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от режима лечения АГ (при пробуждении или перед сном) [30]

Заключение

Основной целью лечения пациентов с АГ является снижение сердечно-сосудистого риска путем достижения и поддержания целевых показателей АД, профилактики и коррекции органных поражений, других факторов сердечно-сосудистого риска и ассоциированных с АГ заболеваний. В этом плане контроль АД имеет первостепенное значение. Новая концепция лечения АГ с использованием комбинированной терапии во многих случаях предполагает назначение ингибиторов АПФ или БРА вместе с БКК, среди которых наибольшие доказательства эффективности имеет оригинальный амлодипин. В тех случаях, когда рекомендуется монотерапия АГ (у пациентов с низким риском с АГ 1-й степени, у которых систолическое АД <150 мм рт. ст., а также у пациентов с очень высоким риском с высоким нормальным АД, или у ослабленных, или у пожилых пациентов), выбор амлодипина позволяет быстро и надежно взять под контроль АД при высокой степени безопасности.

Литература

1. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N. et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. Circulation. 2016;134:441–450. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EHS Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian journal of cardiology. 2020;25(3):149–218 (in Russ.)].
4. Matsuzaki M., Ogihara T., Umemoto S. et al. Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. J Hypertens. 2011;29:1649–1659. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328348345d.
5. MacDonald T.M., Williams B., Webb D.J. et al. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. J Am Heart Assoc. 2017;6:e006986. DOI: 10.1161/JAHA.117.006986.
6. Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. J Hypertension. 2020;38:982–1004. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002453.
7. Egan B.M., Bandyopadhyay D., Shaftman S.R. et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. Hypertension. 2012;59:1124–1131. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167.
8. 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. DOI: 10.1016/S0140–6736 (15) 01225–8.
9. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. J Hypertens. 2015;33:1321–1341. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000614.
10. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159–2219. DOI: 10.1093/eurheartj/eht151.
11. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). JAMA. 2002:288:2981–2997. DOI: 10.1001/jama.288.23.2981.
12. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet. 2005;366:895–906. DOI: 10.1016/S0140–6736 (05) 67185–1.
13. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial. Lancet. 2004;363:2022–2031. DOI: 10.1016/S0140–6736 (04) 16451–9.
14. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359(23):2417–2428. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182.
15. Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R. et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2010;375:1173–1181. DOI: 10.1016/S0140–6736 (09) 62100–0.
16. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. Circulation. 2000;102:1503–1510. DOI: 10.1161/01.CIR.102.13.1503.
17. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292:2217–2226. DOI: 10.1001/jama.292.18.2217.
18. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet. 2007;369:201–207. DOI: 10.1016/S0140–6736 (07) 60108–1.
19. Briasoulis A., Agarwal V., Tousoulis D., Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. Heart. 2014;100:317–323. DOI: 10.1136/heartjnl-2013–304111.
20. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358:1887–1898. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369.
21. Corrao G., Rea F., Monzio Compagnoni M. et al. Protective effects of antihypertensive treatment in patients aged 85 years or older. J Hypertens. 2017;35:1432–1441. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001323.
22. Лечение артериальной гипертонии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):8–21. [Treatment of arterial hypertension in patients 80 years of age and older and patients with senile asthenia. Cardiovascular therapy and prevention. 2017;16(1):8–21 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-8-21.
23. Corrao G., Mazzola P., Monzio Compagnoni M. et al. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81,617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009. Drugs Aging. 2015;32:927–936. DOI: 10.1007/s40266-015-0306-5.

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

Статины — длительность приема и снижение сердечно-сосудистого риска

Д.м.н. И.В. Сергиенко, Ю.А. Прус

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Гиперлипидемия — один из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно европейским и российским рекомендациям лекарственными средствами первой линии для лечения гиперлипидемии, продемонстрировавшими свою эффективность в способности снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, являются статины. Назначение адекватной гиполипидемической терапии способствует замедлению прогрессирования атеросклероза и, как следствие, предотвращению развития ССЗ, инвалидизации пациентов, а также снижению частоты повторных госпитализаций с целью реваскуляризации миокарда, однако во многом успех применения статинов зависит от приверженности пациента лечению. Один из самых эффективных, изученных, назначаемых и продаваемых препаратов данного класса — аторвастатин. В данной работе представлен обзор клинических исследований эффективности аторвастатина. Многочисленные крупномасштабные клинические испытания (GREACE, TNT, MIRACL, AVERT и др.) показали эффективность оригинального аторвастатина в первичной и вторичной профилактике ССЗ. Рассмотрены аспекты применения аторвастатина у коморбидных пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертонией, хронической болезнью почек, острым нарушением мозгового кровообращения. Авторы также приводят данные исследований безопасности аторвастатина в настоящее время, в которых оригинальный аторвастатин убедительно демонстрирует безопасность и хорошую переносимость в дозах от 10 до 80 мг.

Ключевые слова: *статины, гиперлипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый риск.*

Для цитирования: *Сергиенко И.В., Прус Ю.А. Статины — длительность приема и снижение сердечно-сосудистого риска. РМЖ. 2021;1:25–28.*

ABSTRACT

Statins: treatment duration and cardiovascular risk reduction

I.V. Sergienko, Yu.A. Prus

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

Hyperlipidemia is one of the leading risk factors of cardiovascular diseases. According to European and Russian clinical guidelines, statins are the first-line therapies for hyperlipidemia. These agents have demonstrated their efficacy to reduce cardiovascular morbidity and mortality. Adequate lipid-lowering treatment inhibits the progression of atherosclerosis and, therefore, prevents cardiovascular disorders and disability and reduces the rate of re-hospitalizations for myocardial revascularization. However, treatment success largely depends on adherence. Atorvastatin is one of the most effective, well-studied, most prescribed, and most sold drugs of this class. This paper reviews clinical studies on the efficacy of atorvastatin. Many large-scale clinical trials (GREACE, TNT, MIRACL, AVERT etc.) have demonstrated the efficacy of original atorvastatin for the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. The use of atorvastatin in comorbid patients with diabetes, hypertension, chronic kidney disease, and stroke is addressed. The authors also discuss the studies on atorvastatin safety. Ample evidence suggests that original atorvastatin is safe and well tolerated at doses of 10–80 mg.

Keywords: *statins, hyperlipidemia, cardiovascular diseases, cardiovascular risk.*

For citation: *Sergienko I.V., Prus Yu.A. Statins: treatment duration and cardiovascular risk reduction. RMJ. 2021;1:25–28.*

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются ведущей причиной смертности во всем мире. Так, в РФ смертность от ССЗ в 2017 г. составила 587,6 случая на 100 тыс. населения при первичной регистрации 4 млн 706 тыс. пациентов с болезнями системы кровообращения [1].

Глобальное бремя ожирения, сахарного диабета (СД), метаболического синдрома и гиперлипидемии постоянно увеличивается и может стать самой крупной из известных неинфекционных пандемий, что впоследствии приведет к огромному росту атеросклеротических ССЗ. Развитие ССЗ в значительной степени зависит от модифицируемых факторов риска, однако в клинической практике зачастую не прилагается достаточно усилий для нормализации массы тела, коррекции уровня глюкозы крови, а также уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Гиперлипидемия — один из ведущих факторов риска развития ССЗ. Согласно европейским и российским рекомендациям лекарственными средствами первой линии для лечения гиперлипидемии, продемонстрировавшими свою эффективность в способности снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, являются статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы [ГМГ-КоА-редуктазы]) [2, 3].

Назначение адекватной гиполипидемической терапии способствует замедлению прогрессирования атеросклероза и, как следствие, предотвращению развития ССЗ, инвалидизации пациентов, а также снижению частоты повторных госпитализаций с целью реваскуляризации мио-

карда, однако во многом успех применения статинов зависит от приверженности пациента лечению.

Аторвастатин (Липримар) — синтетический препарат из группы статинов, утвержденный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration) в 1996 г. Он является одним из самых эффективных, изученных, назначаемых и продаваемых препаратов данного класса. Аторвастатин конкурентно ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу, превращающую 3-гидрокси-3-метилглютарил-КоА в мевалонат, и тем самым снижает выработку холестерина в печени. Кроме этого, аторвастатин также увеличивает количество рецепторов ХС ЛПНП на поверхности клеток печени.

Аторвастатин одобрен для лечения взрослых с первичной гиперлипидемией (гетерозиготной семейной и несемейной), смешанной дислипидемией, гипертриглицеридемией, первичной дисбеталипопротеинемией, гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, а также у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, в случае невозможности достижения целевых значений ХС ЛПНП на фоне диеты [4]. У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной гиперхолестеринемией, смешанной дислипидемией, изолированной гипертриглицеридемией и несемейной гиперхолестеринемией данный представитель класса статинов снижает уровень общего холестерина, ХС ЛПНП, аполипопротеина, холестерина липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов при одновременном повышении уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. У пациентов с дисбеталипопротеинемией аторвастатин снижает уровень холестерина липопротеидов промежуточной плотности.

Многочисленные крупномасштабные клинические испытания (GREACE, TNT, MIRACL, AVERT и др.) неоднократно продемонстрировали эффективность оригинального аторвастатина в первичной и вторичной профилактике ССЗ [5–8]. Так, аторвастатин используется для первичной профилактики у пациентов без ишемической болезни (ИБС), а также у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа без ИБС, но с несколькими факторами риска развития ССЗ, для снижения риска инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, стенокардии и оперативного лечения ИБС. Данный препарат показан пациентам с ИБС в качестве вторичной профилактики для предотвращения нефатального ИМ, фатального и нефатального инсульта, процедур реваскуляризации, госпитализаций по поводу застойной сердечной недостаточности и стенокардии [4].

Согласно современным рекомендациям терапия аторвастатином должна проводиться у пациентов неопределенно долго. Титрование доз препарата проводится до достижения целевых значений ХС ЛПНП при условии отсутствия побочных эффектов. Имеющиеся в настоящее время рекомендации предлагают терапию аторвастатином умеренной интенсивности (10–20 мг) или высокой интенсивности (40–80 мг), в зависимости от того, какой риск сердечно-сосудистых осложнений имеется у пациента [2, 3, 9]. Так, статины умеренной интенсивности должны снижать уровень ХС ЛПНП примерно на 30–50%, в то время как дозы высокой интенсивности — более чем на 50%. Снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается снижением риска развития сердечно-сосудистых событий примерно на 20%, а дальнейшее снижение уровня холестерина при более интенсивных схемах приводит к еще более выраженному снижению риска развития ССЗ [10]. В случае недостижения целевых значений ХС ЛПНП пациентам показано добавление к терапии новых гиполипидемических препаратов, таких как эзетимиб, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSN9), которые в относительно короткие сроки снижают риск развития сердечно-сосудистых событий [11, 12].

Применение аторвастатина у пациентов с ишемической болезнью сердца и острым коронарным синдромом

В рандомизированном исследовании GREACE у пациентов с документированной ИБС была продемонстрирована способность возрастающих доз аторвастатина (от 10 до 80 мг, средняя доза 24 мг) снижать общую и сердечно-сосудистую смертность на 43% (p=0,002) и 47% (p=0,0017) соответственно. Прием аторвастатина сопровождался снижением частоты развития сердечно-сосудистых событий (ИМ, нестабильной стенокардии, повторных реваскуляризаций миокарда) на 54% (p<0,0001) и мозговых инсультов на 47% (p=0,034) [5].

В двойном слепом рандомизированном исследовании TNT (Treating to New Target) у пациентов с документированной ИБС (n=10001) оценивалась эффективность различных доз аторвастатина (10 и 80 мг). Так, на терапии аторвастатином 80 мг у 8,7% пациентов была выявлена первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с реанимацией, инсульт), а на терапии аторвастатином 10 мг — у 10,9%. Таким образом, у пациентов, принимавших 80 мг аторвастатина, риск основных событий был на 22% ниже, чем у пациентов, получавших дозу 10 мг (отношение шансов (ОШ) 0,78, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–0,89, p<0,001) [6, 13].

Способность высоких доз аторвастатина 80 мг снижать частоту развития ишемических событий по сравнению с эндоваскулярным лечением была показана в исследовании AVERT (Atorvastatin Versus Revasculatisation Treatment) у 341 пациента со стабильной ИБС. У пациентов, находящихся на терапии аторвастатином в дозе 80 мг в течение 18 мес., была на 36% ниже частота развития ишемических событий, чем у больных на стандартной терапии, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (p=0,048). Таким образом, агрессивная терапия статинами может быть столь же эффективна, как и эндоваскулярное лечение, в снижении частоты ишемических событий у пациентов с ИБС [8].

Эффективность оригинального аторвастатина в дозе 80 мг в качестве вторичной профилактики ССЗ оценивалась и у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) из 3086 пациентов с ОКС (нестабильной стенокардией или острым ИМ без подъема сегмента ST) первичная конечная точка (смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с проведением реанимационных мероприятий или возобновление эпизодов ишемии миокарда, требующей повторной госпитализации) была достигнута у 228 пациентов (14,8%) в группе аторвастатина и 269 пациентов (17,4%) в группе плацебо (ОР 0,84, 95% ДИ 0,70–1,00, p=0,048). Также в группе аторвастати-

на регистрировалась более низкая частота симптоматической ишемии миокарда, требующей экстренной повторной госпитализации, по сравнению с плацебо (6,2% против 8,4%, p=0,02) [7]. У 171 пациента с ОКС в исследовании ARMYDA-ACS (Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention) назначение аторвастатина способствовало снижению риска 30-дневных сердечно-сосудистых событий после проведения эндоваскулярного лечения на 88% по сравнению с группой плацебо (в случае терапии аторвастатином за 12 ч перед эндоваскулярным вмешательством с приемом 40 мг периоперационно) (ОШ 0,12, 95% ДИ 0,05–0,50, p=0,004) [14].

В другом исследовании — PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators) оценивалась эффективность аторвастатина 80 мг и правастатина 40 мг у 4162 пациентов, перенесших ЧКВ в связи с развитием ОКС. По сравнению с терапией правастатином в дозе 40 мг прием аторвастатина в дозе 80 мг сопровождался снижением частоты достижения комбинированной конечной точки: смерть, ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия, приведшая к госпитализации и реваскуляризации в течение 30 дней после эндоваскулярного лечения (21,5% против 26,5%, ОШ 0,78, 95% ДИ 0,67–0,91, p=0,002), а также частоты реваскуляризации инфаркт-связанной (11,4% против 15,4%, p=0,001) и неинфаркт-связанной артерий (8,0% против 10,5%, p=0,017) [15]. На основании данного исследования был сделан вывод, что терапия аторвастатином снижает частоту серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ.

Применение аторвастатина у пациентов с СД, АГ, хронической болезнью почек, острым нарушением мозгового кровообращения

Эффективность оригинального аторвастатина была доказана у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как СД, артериальная гипертония (АГ) и хроническая болезнь почек (ХБП), а также с острыми нарушениями мозгового кровообращения. В мультицентровом рандомизированном исследовании CARDS (Collaborative AtovRastatin Diabetes Study) оценивалась эффективность аторвастатина в дозе 10 мг для первичной профилактики ССЗ у пациентов с СД 2 типа (n=2838). Исходно у пациентов не было документально подтвержденных ССЗ, уровень ХС ЛПНП составлял 4,14 ммоль/л и менее. Терапия аторвастатином 10 мг сопровождалась достоверным снижением риска развития сердечных событий, таких как смерть, ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией, нестабильная стенокардия и др., по сравнению с таким же риском в группе плацебо (5,8% против 9,0%, p=0,001). Частота развития мозговых инсультов и острых коронарных событий также снижалась в группе аторвастатина на 48% и 36% соответственно [16].

Одним из осложнений СД является диабетическая нефропатия — заболевание, ведущее к нарушению функции почек и развитию почечной недостаточности. С учетом ренопротективного действия статинов [17] изучалось влияние оригинального аторвастатина на функцию почек у пациентов с ХБП.

Так, в исследовании CARDS исходно у 34% пациентов (n=970) была выявлена ХБП, из них 482 пациента были включены в группу оригинального аторвастатина в дозе 10 мг, остальные — в группу плацебо. Прием аторвастатина в дозе 10 мг сопровождался увеличением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в среднем на 0,18 мл / мин / 1,73 м^2 в год (95% ДИ 0,04–0,32, p=0,01) и уменьшал скорость снижения СКФ на 0,38 мл / мин / 1,73 м^2 в год у больных с исходной альбуминурией (95% ДИ 0,04–0,72, p=0,03) [18]. Также повышение СКФ и клиренса креатинина наблюдалось на фоне терапии аторвастатином в исследованиях GREACE, TNT [5, 6].

Оценка эффективности и безопасности применения оригинального аторвастатина у пациентов с исходной умеренной протеинурией и гиперхолестеринемией была проведена в исследовании PLANET I, включавшем пациентов с СД 1 и 2 типов (n=325), и исследовании PLANET II, включавшем 220 человек без СД. Критерием протеинурии считалось отношение «белок мочи / креатинин мочи» 500/5000 мг/г. Терапия аторвастатином сопровождалась снижением уровня протеинурии на 13% от исходного уровня (p=0,033) в исследовании PLANET I, но диагностически значимого изменения значений СКФ не регистрировалось (-1,61 мл / мин / 1,73 м^2, p=0,21). Аналогичная картина наблюдалась и в исследовании PLANET II. Было выявлено снижение уровня протеинурии на 24% (p=0,0026) на фоне терапии аторвастатином, при этом значение СКФ также значимо не изменялось (-1,74 мл / мин / 1,73 м^2, p=0,28).

В 2015 г. были опубликованы объединенные данные двух исследований. Терапия аторвастатином способствовала снижению уровня протеинурии на 18% от исходного (p=0,0003), однако не было выявлено диагностически значимого изменения уровня СКФ (-1,67 мл / мин / 1,73 м^2, p=0,097). По данным *post hoc* анализа исследования PLANET I было проанализировано влияние аторвастатина на СКФ на основании определения уровня цистатина С. Так, по результатам исследования диагностически значимого снижения уровня СКФ не наблюдалось (-0,9 мл / мин / 1,73 м^2, p=0,69). Полученные данные продемонстрировали возможность безопасного использования аторвастатина у пациентов с СД и ХБП [19].

В другом исследовании — ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm), включавшем 10 305 пациентов, аторвастатин продемонстрировал способность предотвращать развитие ИБС у больных с АГ и уровнем общего холестерина ≤6,5 ммоль/л. Сердечно-сосудистые события, такие как нефатальный ИМ и смерть от ИБС, были выявлены у 1,9% пациентов в группе оригинального аторвастатина и у 3,0% в группе плацебо. Терапия аторвастатином способствовала снижению общей смертности на 13,0%, частоты инсульта — на 27,0%, потребности в эндоваскулярном лечении — на 21,0% [20]. С учетом статистически значимых результатов у пациентов, получавших аторвастатин, данная часть исследования была завершена досрочно [21, 22].

В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) также была продемонстрирована высокая эффективность аторвастатина 80 мг в профилактике повторного ишемического инсульта (первичная конечная точка). Кроме цереброваскулярных событий у включенных пациентов также оценивались кардиоваскулярные события (вторичная конечная точка). На фоне терапии оригинальным аторвастатином 80 мг было выявлено достоверное снижение частоты как коронарных, так и церебральных событий по сравнению с данным показателем на фоне применения плацебо (11,2% против 13,1%,

p=0,03; 14,1% против 17,2%, p=0,002 соответственно). При этом риск развития цереброваскулярных событий снизился на 16%, а коронарных — на 20% [23, 24]. Кроме этого, в *post hoc* анализе исследования SPARCL было продемонстрировано положительное влияние аторвастатина на снижение прогрессирования ХБП. Из 1600 включенных пациентов 789 человек получали терапию аторвастатином в дозе 80 мг/сут. У данной группы пациентов выявлено статистически значимое увеличение СКФ по сравнению с СКФ в группе плацебо (4,24±0,60 мл / мин / 1,73 м^2 против 2,53±0,60 мл / мин / 1,73 м^2 соответственно, p=0,008) [25].

Безопасность применения аторвастатина

Однако, несмотря на неопровержимые доказательства пользы применения статинов, у многих пациентов, особенно у больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, не достигаются целевые значения ХС ЛПНП, не назначаются комбинированные гиполипидемические схемы или используются курсовые приемы препаратов ввиду развития возможных осложнений статинотерапии.

В настоящее время имеется большое количество исследований, в которых оригинальный аторвастатин убедительно демонстрирует безопасность и хорошую переносимость в дозах от 10 до 80 мг.

В исследовании SPARCL с медианой наблюдения 4,9 года, в котором оценивалась безопасность применения аторвастатина в дозе 80 мг, частота развития побочных эффектов в группе статина была сопоставима с частотой в группе плацебо. В группе аторвастатина серьезные побочные эффекты были выявлены у 17,5% пациентов, в группе плацебо — у 14,5%. Была также сопоставима с частотой в группе плацебо частота развития миалгий, миопатий и рабдомиолиза (5,5% против 6,0%, 0,3% против 0,3%, 0,1% против 0,1% соответственно). На фоне терапии аторвастатином чаще регистрировалось повышение уровня печеночных трансаминаз (2,2% в группе аторвастатина и 0,5% в группе плацебо) [24]. В исследовании TNT в группе аторвастатина 80 мг частота повышения уровня трансаминаз была выше, чем в группе аторвастатина 10 мг (1,2% против 0,2%, p<0,001) [6]. Безопасность длительного применения аторвастатина еще раз продемонстрирована в метаанализе Newman et al. (2006), проведенном на основе 49 завершенных исследований с участием 14 236 пациентов, получавших лечение в среднем от 2 нед. до 52 мес. [26]. Проведена оценка безопасности применения аторвастатина 10 мг (n=7258), аторвастатина 80 мг (n=4798) и плацебо (n=2180). В исследовании также проанализирована частота развития побочных эффектов, частота повышения КФК выше 10 верхней границы нормы (ВГН) и печеночных трансаминаз выше 3 ВГН. Во всех 3 группах была сопоставима частота развития побочных эффектов. Отмена приема препарата в связи с развитием побочных эффектов наблюдалась у 2,4, 1,8 и 1,2% пациентов в группах аторвастатина 10 мг, аторвастатина 80 мг и плацебо соответственно. Серьезные нежелательные явления были редкими и нечасто приводили к отмене лечения любой дозой. Побочные эффекты при применении аторвастатина со стороны скелетной мускулатуры, такие как миалгия, наблюдались у 1,4, 1,5 и 0,7% пациентов в группах соответственно. Случаев рабдомиолиза в группах не выявлено. Печеночные трансаминазы были повышены более чем в 3 раза у 0,1, 0,6 и 0,2% пациентов в исследуемых группах соответственно [26]. Клиницисту следует помнить о возможных взаимодействиях аторвастатина с лекарственными средствами, которые подвергаются метаболизму с участием CYP450 [27].

Заключение

В настоящее время в клинической практике используются три основных статина: аторвастатин, розувастатин, питавастатин. При этом только первые два препарата могут применяться для высокоинтенсивной статинотерапии. У каждого из них есть сильные стороны, которые должен знать клиницист для оптимального достижения целевого уровня ХС ЛПНП. Так, для питавастатина это высокая безопасность, но умеренный гиполипидемический эффект. Для розувастатина это большее количество случаев достижения целевых уровней ЛПНП по сравнению с другими статинами. Для аторвастатина это благоприятное влияние на протеинурию и наибольшая изученность, что справедливо по отношению к оригинальному препарату.

В настоящей публикации использованы результаты клинических исследований, проведенных компанией Пфайзер, из опубликованных ранее оригинальных статей.

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России 2017. Статистический сборник. М., 2017. [Federal State Statistics Service (Rosstat). Healthcare in Russia 2017. Statistical collection. M., 2017 (in Russ.)].
2. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111–188.
3. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7–40. [Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V. and other. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2020;1(38):7–40 (in Russ.)].
4. McIver L.A., Siddique M.S. Atorvastatin. StatPearls. Treasure Island (FL); 2021.
5. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R. et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. Curr Med Res Opin. 2002;18(4):220–228. DOI: 10.1185/030079902125000787.
6. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352(14):425–435. DOI: 10.1056/NEJMoa050461.
7. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285(13):1711–1178. DOI: 10.1001/jama.285.13.1711.
8. Pitt B., Waters D., Brown W.V. et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. N Engl J Med. 1999;341(2):70–76. DOI: 10.1056/NEJM199907083410202.
9. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014:129(25 Suppl 2):S1–45.
10. Cholesterol Treatment Trialists C., Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L., Keech A. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012:380(9841):581–590. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 60367-5.
11. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015:372(25):2387–2397.
12. Jukema J.W., Szarek M., Zijlstra L.E. et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. J Am Coll Cardiol. 2019;74(9):1167–1176. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.013.

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

Дигиталисная интоксикация: диагностика, лечебная тактика и профилактика

Профессор А.И. Дядык, к.м.н. Т.Е. Куглер, к.м.н. И.И. Здиховская, к.м.н. И.В. Ракитская

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

РЕЗЮМЕ

Несмотря на необходимость, в соответствии с современными рекомендациями, с осторожностью подходить к назначению сердечных гликозидов (СГ), учитывая их фармакологические особенности и узкое «терапевтическое окно», частота некорректного применения указанных препаратов в клинической практике остается высокой. Дигиталисная интоксикация (ДтИ) может развиваться при различных сывороточных концентрациях дигоксина (чаще при концентрациях свыше 2,0 нг/мл). Стратегия профилактики ДтИ должна базироваться на значениях сывороточных концентраций дигоксина, также следует учитывать наличие факторов рисков ее развития. Выбор оптимальных дозировок СГ должен проводиться с учетом возраста пациентов, сопутствующих заболеваний, состояния функции почек, взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Широкий спектр кардиальных и некардиальных проявлений ДтИ существенно затрудняет ее диагностику. Наиболее частыми симптомами являются нарушения ритма и проводимости, тошнота, рвота, слабость, головокружение, головная боль, психические нарушения и ухудшение зрения. Тактика ведения больных с ДтИ зависит от степени тяжести клинических проявлений. Развитие тяжелых жизнеопасных аритмий служит основанием для назначения специальных антидигоксиновых фрагментов антител (Fab-фрагментов), к сожалению, малодоступных в нашей клинической практике.

Ключевые слова: *сердечные гликозиды, дигоксин, побочные эффекты, интоксикация, аритмия, Fab-фрагменты.*

Для цитирования: *Дядык А.И., Куглер Т.Е., Здиховская И.И., Ракитская И.В. Дигиталисная интоксикация: диагностика, лечебная тактика и профилактика. РМЖ. 2021;1:29–33.*

ABSTRACT

Digitalis intoxication: diagnosis, management strategy, and prevention

A.I. Dyadyk, T.E. Kugler, I.I. Zdikhovskaya, I.V. Rakitskaya

M. Gorkiy Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR

Current guidelines recommend prescribing cardiac glycosides with caution. However, considering their pharmacological properties and narrow therapeutic index, the rate of incorrect use of cardiac glycosides in clinical practice is still high. Digitalis toxicity develops at various serum concentrations of digoxin (generally, at concentrations > 2.0 ng/ml). Preventive strategies for digitalis toxicity should be based on both serum digoxin concentrations and its risk factors. Optimal doses of cardiac glycosides should be selected based on patient's age, comorbidities, renal functions, and drug interactions. A wide spectrum of cardiac and non-cardiac manifestations of digitalis toxicity significantly hampers its diagnosis. The most common symptoms are irregular heartbeat and conduction abnormalities, nausea, vomiting, weakness, dizziness, headache, psychic disorders, and vision loss. The management strategy for digitalis toxicity is based on the severity of clinical signs. Severe life-threatening arrhythmias are a reason to prescribe anti-digoxin antibodies (Fab-fragments), which are, unfortunately, not readily available in Russian clinical practice.

Keywords: *cardiac glycosides, digoxin, adverse effects, digitalis toxicity, arrhythmia, Fab-fragments.*

For citation: *Dyadyk A.I., Kugler T.E., Zdikhovskaya I.I., Rakitskaya I.V. et al. Digitalis intoxication: diagnosis, management strategy, and prevention. RMJ. 2021;1:29–33.*

Памяти нашего Учителя

Введение

Сердечные гликозиды (СГ) продолжают широко применяться в клинической практике. В настоящее время в кардиологии в основном используется дигоксин, обладающий доказанной клинической эффективностью. В крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях последних лет (SENIORS [1], ROCKET-AF [2], ARISTOTLE AF NOAC [3]) приблизительно 30–40% пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и/или фибрилляцией предсердий (ФП) получали СГ в различных режимах терапии. Положительный эффект дигоксина может быть в большей степени связан с увеличением сократимости спиральных волокон миокарда, определяющих активную позднюю фазу опорожнения левого желудочка (ЛЖ) и активную раннюю фазу диастолического наполнения, чем со снижением ЧСС (особенно при синусовом ритме) [4].

В исследовании DIG (The Digitalis Investigation Group) [5] было показано, что у больных со сниженной (<45%) или относительно сохранной (>45%) фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), независимо от характера основного ритма, применение дигоксина ассоциировалось

со снижением более чем на 30% частоты госпитализаций из-за декомпенсации ХСН. Более того, при субанализе этого исследования установили, что при низких концентрациях дигоксина в плазме крови (<0,9 нг/мл) отмечалось статистически значимое снижение риска смерти (p=0,05) и госпитализаций по любым причинам (p=0,007), в т. ч. у больных с сохраненной систолической функцией, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо. Это изменило позицию кардиологов, касающуюся оптимальных дозировок дигоксина и его сывороточных концентраций, считавшихся на протяжении многих лет «терапевтическими» в диапазоне 0,5–2,0 нг/мл [6]. По результатам исследования ARISTOTLE AF NOAC (2018) [3], включавшего 17 897 пациентов с ФП, риск смертности был повышен на 56% у пациентов с концентрацией дигоксина в плазме ≥1,2 нг/мл (скорректированное отношение рисков=1,56; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,20–2,04), по сравнению с пациентами, не принимавшими дигоксин. Эти результаты были аналогичными как для пациентов с ХСН, так и для пациентов без ХСН. В европейских, американских и российских клинических рекомендациях [4, 7–11], посвященных тактике ведения больных с ХСН при синусовом ритме или ФП, оптимальная концентрация дигоксина в плазме составляет не более 1,1 нг/мл, что соответствует дозе 0,25 мг/сут.

Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) по диагностике и лечению острой декомпенсированной сердечной недостаточности и ХСН [1] дигоксин может применяться у больных ХСН с синусовым ритмом, несмотря на лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторами и антагонистами альдостерона, для снижения риска госпитализации как по поводу как сердечной недостаточности, так и других причин (класс рекомендаций — IIb, уровень доказательности — B). Назначение дигоксина должно быть рассмотрено у больных ХСН II–IV функционального класса, с ФВ ЛЖ <40% при ФП, с целью урежения и упорядочения ритма, снижения риска госпитализаций (класс рекомендаций — IIa, уровень доказательности — C).

Узкое «терапевтическое окно» (соотношение между терапевтическим и токсическим эффектами), присущее СГ, является одной из причин развития дигиталисной интоксикации (ДтИ) [12]. Успехи в изучении фармакокинетики СГ, механизмов их взаимодействия с другими лекарственными препаратами, применение более низких дозировок на основании изучения сывороточных концентраций, а также использование Fab-фрагментов антидигоксиновых антител существенно снизили частоту развития ДтИ, ее тяжесть и уменьшили летальность [13–16]. Вместе с тем СГ продолжают занимать одно из ведущих мест среди других лекарственных препаратов по частоте и тяжести побочных эффектов [17–22]. В связи с этим необходимо знание патофизиологии, клинической симптоматики, особенностей ЭКГ при ДтИ с целью ее своевременной диагностики, лечения и профилактики.

Факторы риска развития дигиталисной интоксикации

Клиническая эффективность и безопасность дигоксина определяются рядом фармакокинетических параметров, включающих абсорбцию, распределение по органам и тканям и элиминацию путем биотрансформации и экскреции [23–25]. При одинаковых режимах дозирования дигоксина изменение сывороточной концентрации может наблюдаться у пожилых пациентов, при сниженной функции почек, сердечно-сосудистой патологии, электролитных нарушениях, одновременном приеме с некоторыми лекарственными препаратами. Отмечена повышенная чувствительность миокарда к токсическим эффектам СГ у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких, особенно при развитии правожелудочковой сердечной недостаточности, гипоксемии и гиперкапнии. Сывороточные концентрации дигоксина снижаются при гипертиреозе и повышаются при гипотиреозе [16, 26–29].

Особенности фармакокинетики дигоксина

Важным фактором, определяющим биодоступность дигоксина, является характер его абсорбции. Абсорбция дигоксина неполная и характеризуется широкими индивидуальными колебаниями, что служит одним из факторов риска развития ДтИ. Биодоступность дигоксина при пероральном приеме в лекарственной форме «таблетки» составляет 50–80% от внутривенно вводимой идентичной дозы. После перорального приема 0,25 мг дигоксина максимальная концентрация (C_{max}) в сыворотке крови устанавливается через 0,2–2 ч, а затем постепенно снижается по мере распределения в тканях. Процесс распределения занимает 6–12 ч. Вследствие почечной экскреции постепенно снижаются сывороточные и тканевые уровни дигоксина. В норме период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 26–45 ч (в среднем 36 ч), независимо от пути введения [14, 26, 27].

С целью профилактики ДтИ следует учитывать особенности фармакокинетики дигоксина при различных клинических ситуациях [28, 29]. Так, с возрастом наблюдается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уменьшается скелетная мышечная масса, являющаяся основным депо СГ, что приводит к уменьшению объема распределения, а следовательно, к более высоким плазменным концентрациям [16]. Наличие коморбидности и полипрагмазии определяет необходимость снижения дозировок дигоксина у лиц пожилого возраста — обычно до 0,125 мг.

Фармакокинетика дигоксина существенно не меняется у больных гепатитами, циррозом печени и тучных больных в связи с низкой концентрацией в жировой ткани. Следовательно, при ожирении дозы дигоксина должны рассчитываться не на общую массу тела, а на мышечную [25, 30].

Характер изменений в структуре сердца, их выраженность, наличие СН играют важную роль в подходах к назначению СГ, продолжительности применения, возможности и необходимости комбинаций с другими лекарственными препаратами. Ишемия миокарда ассоциируется с увеличением аритмогенных эффектов дигоксина даже при его низких плазменных уровнях. Если при отсутствии тяжелых органических поражений сердца граница между терапевтической и токсической дозами относительно большая, то «терапевтическое окно» при наличии таковых становится значительно уже, в связи с чем повышается риск развития ДтИ [21].

Взаимодействие с лекарственными препаратами

Представлены убедительные доказательства изменения плазменных концентраций дигоксина при комбинированном применении с другими лекарственными препаратами [26, 27, 29]. Снижение абсорбции дигоксина происходит при одновременном приеме с антацидами, холестирамином, сорбентами, метоклопрамидом, сульфасалазином, препаратами цитотоксического действия.

Повышение концентрации дигоксина в плазме происходит при назначении противоаритмических препаратов (хинидин, амиодарон, пропафенон, новокаинамид, верапамил), препаратов с холинергическими свойствами (атропин, метацин), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов сопряжено с риском снижения СКФ, что приводит к уменьшению почечной экскреции дигоксина на 20–30%, а следовательно, к повышению его плазменного уровня [26, 29, 31].

Комбинированное применение дигоксина с диуретиками повышает риск развития ДтИ вследствие присущих им побочных эффектов: гипокалиемии, гипомагниемии (петлевые и тиазидные диуретики), гиперкалиемии (калийсберегающие диуретики), гиперкальциемии (тиазидные диуретики), метаболического алкалоза (петлевые и тиазидные диуретики). В связи с этим у больных, получающих дигоксин и диуретическую терапию, необходимо контролировать плазменные уровни электролитов и электрокардиографические показатели [25–27].

Электролитные нарушения

С нарушениями баланса ионов K^+, Na^+, Mg^{2+} и Ca^{2+} связано как изменение эффективности СГ, так и развитие ДтИ. Среди этих нарушений важное место занимают нарушения гомеостаза K^+. В эксперименте и клинических исследованиях показано повышение риска развития ДтИ при гипокалиемии. Этот феномен обусловлен целым рядом факторов, включая снижение связывания СГ с Na^+-K^+-АТФазой сарколеммы, снижение содержания Na^+-K^+-АТФазных единиц в скелетной мускулатуре, непосредственное влияние гипокалиемии на формирование эктопических очагов в миокарде и нарушение проводимости. Электрофизиологические механизмы, обусловленные гипокалиемией, способствуют увеличению токсических эффектов СГ и существенно повышают риск развития аритмий [16].

В отличие от гипокалиемии, гиперкалиемия не ассоциируется с увеличением риска развития ДтИ. Повышение концентрации экстрацеллюлярного K^+ ведет к структурным изменениям Na^+-K^+-АТФазы, нарушающим связь с ней СГ. Кроме того, при гиперкалиемии наблюдается стимуляция активности Na^+-K^+-АТФазы. Повышение плазменных уровней K^+ (более 5,5 мэкв/л) стимулирует деполяризацию проводящей ткани сердца (особенно атриовентрикулярных соединений), результатом чего может быть снижение проводимости и развитие атриовентрикулярных блокад [26–28].

Ионам Ca^{2+} отводится важная роль в развитии ДтИ. Одним из факторов риска ДтИ является увеличение внутриклеточного Na^+, что модифицирует Na^+-Ca^{2+} обмен, в результате чего повышается внутриклеточное содержание Ca^{2+}, ведущее к замедлению процессов проведения [12]. Сказанное выше аргументирует необходимость определения плазменных уровней электролитов при использовании дигоксина [32].

Клинические проявления дигиталисной интоксикации

Частота развития ДтИ существенно варьирует в различных сообщениях, что объясняется неоднородностью изучаемых групп больных, применением различных доз СГ и диагностических подходов. ДтИ может развиться при различных сывороточных концентрациях дигоксина (чаще свыше 2,0 нг/мл, но и при более низких уровнях). В связи с этим для верификации ДтИ у конкретного больного необходимо учитывать не только значения сывороточных концентраций дигоксина, но и клинические проявления ДтИ [13, 16–18, 28].

Широкий спектр проявлений ДтИ, как кардиальных, так и некардиальных, существенно затрудняет ее диагностику. По данным G. Ordog et al. (1987) [33], своевременная диагностика ДтИ осуществляется приблизительно в 20% случаев.

По результатам исследования M. Böhn et al. (1998) [34], при ДтИ кардиальные проявления имеют место в 67–80% случаев, желудочно-кишечные — в 20–25% случаев, неврологические — в 5–10% случаев. Нарушения сердечного ритма и проводимости нередко могут быть первыми (а иногда и единственными) проявлениями ДтИ.

I. See et al. (2014) [19] опубликовали детальный анализ данных 5165 больных, госпитализированных в отделения интенсивной терапии с 2005 по 2010 г. в США в связи с побочными эффектами лекарственных препаратов. Среди них был выявлен 441 случай ДтИ. Большинство составили женщины (67,8% [95% ДИ 62,9–72,6%]), лица ≥70 лет (79,1% [95% ДИ 73,5–84,7%]). Диагноз ДтИ был установлен в 5,9% случаев (95% ДИ 4,0–7,9%) госпитализаций пациентов ≥85 лет. Уровень сывороточной концентрации дигоксина ≥2,0 нг/мл имел место в 95,8% случаев. Эти данные дают реальное представление о частоте и тяжести ДтИ, ее структуре и факторах риска развития в клинической практике (табл. 1).

Кардиальные симптомы

Токсическое влияние СГ на кардиальные электрофизиологические процессы — наиболее частое и серьезное проявление ДтИ. Практически все летальные случаи ДтИ обусловлены тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, которые не носят специфический характер, в связи с чем установление их этиологии нередко представляет существенные трудности.

Аритмогенные эффекты СГ являются комплексными и недостаточно изученными. К механизмам их развития относят постдеполяризационные потенциалы, усиленную диастолическую реполяризацию и механизмы re-entry. Важное место также отводится внутриклеточной перегрузке Ca^{2+} [16, 18].

Таблица 1. Частота клинических проявлений дигиталисной интоксикации [19]

Клинические проявления	Доля пациентов (%)
Со стороны ЦНС (всего)	25,2
• Когнитивные нарушения	17,2
• Другие проявления	8,0
Со стороны сердечно-сосудистой системы (всего)	44,5
• Нарушение ритма/проводимости	10,6
• Синкопальные состояния	12,5
• Одышка	11,9
• Другие проявления	9,5
Проявления со стороны ЖКТ	9,7
Другие симптомы	11,9
Отсутствие клинических проявлений	8,7

В зависимости от генеза выделяют две группы аритмий, развивающихся при ДтИ [25, 26]:

- аритмии, обусловленные преимущественно повышением парасимпатической активности (синусовая брадикардия, синоатриальные и атриовентрикулярные блокады, узловой ритм, а также частота желудочковых комплексов менее 50 в минуту при ФП);
- аритмии, обусловленные повышением эктопической активности (предсердная и желудочковая экстрасистолия, узловая тахикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков).

В ряде случаев усиленная эктопия сочетается с повышенным вагусным тонусом, что проявляется предсердной тахикардией с атриовентрикулярной блокадой или атриовентрикулярной тахикардией с атриовентрикулярной блокадой. Сочетание пароксизмальной предсердной тахикардии с атриовентрикулярной блокадой 2:1 считается классическим типом аритмии при ДтИ [19, 26, 35].

Частота развития атриовентрикулярной блокады при ДтИ уступает только желудочковым аритмиям и составляет 30–40% всех нарушений проводимости. Блокада 1-й степени нередко развивается при «терапевтических» дозах СГ и может быть отражением присущего им дромотропного эффекта. Развитие атриовентрикулярной блокады 2-й степени типа Мобитц II при ДтИ наблюдается редко. При тяжелой ДтИ возможно развитие атриовентрикулярной блокады 3-й степени. Иногда у одного и того же больного при ДтИ наблюдается прогрессирование нарушения атриовентрикулярной проводимости от 1-й до 3-й степени.

У больных с ФП при передозировке СГ атриовентрикулярный узел может вырабатывать импульсы с высокой частотой, что приводит к непароксизмальной атриовентрикулярной тахикардии. Это проявляется как парадоксальное «упорядочение» желудочкового ритма, несмотря на сохраняющуюся ФП [26, 27]. Сочетание повышенного автоматизма с нарушением проводимости (т. е. ускоренный узловой ритм с атриовентрикулярной блокадой) обычно свидетельствует о наличии ДтИ даже в тех случаях, в которых выявляются «терапевтические» концентрации СГ в плазме.

Наиболее частым проявлением ДтИ является развитие желудочковой эктопии, что проявляется полиморфной желудочковой экстрасистолией как с фиксированными, так и с разными интервалами сцепления. Желудочковая экстрасистолия часто носит характер бигеминии. Проявлениями ДтИ также могут быть пробежки желудочковой тахикардии (3 и более последовательных желудочковых комплекса). Характерной считается ее редкая форма — двунаправленная (или бифасцикулярная) желудочковая тахикардия. При ДтИ возможно также развитие фибрилляции желудочков [34, 35].

На ЭКГ наряду с регистрацией описанных выше нарушений ритма и проводимости могут выявляться изменения сегмента ST, зубца T, а также укорочение интервала QT. Эти изменения проявляются депрессией сегмента ST «корытообразной» или «ковшевидной» формы. Зубец T приобретает пологий вид, становится изоэлектрическим или отрицательным. Отрицательный зубец T может быть остроконечным, напоминая таковой при инфаркте миокарда. Укорочение потенциала действия может приводить к уменьшению продолжительности интервала QT, а также к появлению зубца U и/или увеличению его амплитуды [34, 36].

Некардиальные симптомы

Некардиальные симптомы ДтИ многообразны и неспецифичны, плохо коррелируют с сывороточными уровнями дигоксина и обычно не носят жизнеопасный характер. Среди них превалируют симптомы со стороны ЖКТ, ЦНС и зрительного аппарата [19, 26–28]. Аллергические реакции (кожная сыпь, эозинофилия, лихорадка) при приеме СГ наблюдаются редко.

Частыми и нередко ранними проявлениями ДтИ (до 80% случаев) являются анорексия, тошнота и рвота, имеющие центральное происхождение. Довольно часто наблюдается абдоминальная боль и диарея. Практически у всех больных с ДтИ развивается слабость, недомогание, снижение толерантности к физической нагрузке и головная боль. В 2/3 случаев наблюдаются различные психические нарушения, включающие раздражительность, нервозность, спутанность сознания, реже — дезориентацию, галлюцинации и психоз [17, 29, 31]. Нарушения зрения включают изменение цветовосприятия, ретробульбарный неврит и глазной паралич [37].

Лечебная тактика при дигиталисной интоксикации

Характер лечебных мероприятий при ДтИ и их эффективность определяются целым рядом факторов, включающих своевременную диагностику, установление тяжести состояния, суммарного количества принятого препарата и времени приема последней дозы, наличие нарушений электролитного баланса, функции почек, а также взаимодействия СГ с другими лекарственными препаратами [38–41]. Так, при ДтИ, проявляющейся синусовой брадикардией, атриовентрикулярной блокадой 1-й степени, редкими желудочковыми или предсердными экстрасистолами, достаточно временно отменить СГ, проводить мониторинг ЭКГ и АД. В последующем необходим подбор адекватных дозировок дигоксина для предотвращения повторных эпизодов ДтИ [41, 42].

В то же время серьезные жизнеопасные нарушения сердечного ритма и проводимости требуют немедленного проведения лечебных мероприятий. Так, при выраженной синусовой брадикардии, брадиаритмии при ФП или атриовентрикулярной блокаде 2-й степени применение атропина нередко обеспечивает хороший клинический эффект. При отсутствии эффекта от атропина, а также в случаях более тяжелой дисфункции синусового узла с атриовентрикулярной блокадой 3-й степени необходима установка кардиостимулятора. Это может быть как временной мерой — в период острой борьбы с опасными для жизни нарушениями сердечного ритма, так и постоянной мерой — при сохраняющейся высокой степени блокады [16, 18, 29].

Развитие тяжелых жизнеопасных аритмий служит основанием для назначения специальных антидигоксиновых фрагментов антител (Fab-фрагментов). До назначения Fab-фрагментов или в ходе их применения необходимо срочное проведение других лечебных мероприятий, включающих коррекцию калиевого и/или магниевого гомеостаза и/или назначение противоаритмических препаратов (новокаинамид, пропафенон, лидокаин, амиодарон) [38, 39, 43].

Fab-фрагменты связываются с внутрисосудистым дигоксином, а также с дигоксином, находящимся в интерстициальном пространстве, куда он поступает путем диффузии. В результате этого происходит снижение

концентрации свободного дигоксина во внеклеточном пространстве почти до нулевых уровней. Устанавливаемый при этом концентрационный градиент способствует выходу дигоксина из тканей и быстрому соединению с Fab-фрагментами. Благодаря этому наблюдается заметное повышение суммарной концентрации внеклеточного дигоксина, являющегося фармакологически неактивным, т. к. он находится в связанном состоянии с Fab-фрагментами. Связанный с Fab-фрагментами дигоксин элиминируется преимущественно почками. Таким образом, Fab-фрагменты антидигоксиновых антител быстро и эффективно устраняют проявления ДтИ [21, 39, 43]. По мнению E. Antman et al. (1990) [44], продолжение дигиталисной терапии возможно через 7 дней после устранения ДтИ и коррекции дозировок дигоксина. Гемодиализ и перитонеальный диализ не способны существенно элиминировать дигоксин из организма, т. к. он находится в связанном состоянии в различных (прежде всего в мышечных) тканях [45].

Заключение

Подходы к снижению частоты развития и тяжести клинических проявлений ДтИ должны базироваться на комплексе факторов, включающих знание фармакологических характеристик СГ, показаний и противопоказаний к их применению. Быстрая дигитализация должна применяться только в случаях развития жизнеопасных суправентрикулярных аритмий, когда использование других лекарственных средств противопоказано или неэффективно [46]. Кроме того, важное место в профилактике ДтИ отводится определению сывороточных концентраций дигоксина. Клиницистам следует рассматривать применение дигоксина с концентрацией в плазме не более 1,1 нг/мл (0,25 мг/сут и менее). Выбор дозы дигоксина должен осуществляться с учетом факторов риска развития ДтИ, т. е. особенностей кардиальной патологии, возраста, мышечной и жировой массы тела больного, сопутствующих заболеваний, состояния функции почек, а также возможного взаимодействия с другими лекарственными препаратами.

Литература

1. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur. Heart J. 2005;26:215–225. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi115.
2. Washam J.B., Stevens S.R., Lokhnygina Y. et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverst cardiovasculare outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). Lancet. 2015;385(9985):2363–2370. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14) 61836-5.
3. Lopes R.D., Rordorf R., De Ferrari G.M. et al. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation.J Am Coll Cardiol. 2018;71:1063–1074. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.060.
4. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и соавт. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475 [Mareev V. Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Cardiology. 2018;58(6S):8–158 (in Russ.)].
5. The DIG. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. New England Journal of Medicine.1997;336(8):525–533. DOI: 10.1056/NEJM199702203360801.
6. Goldberger Z.D., Goldberger A.L. Therapeutic ranges of serum digoxin concentration in patients with heart failure. Am. J. Cardiol. 2012;109(12):1818–1821. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.02.028.
7. Сулимов В.А. и соавт. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Рос. кардиол. журн. 2013;4(102):1–100. [Sulimov V.A. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. RSC guidelines. RCJ. 2013;4(102):1–100 (in Russ.)].
8. January C.T., Wann L.S., Calkins H. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons.Circulation. 2019;140:125–151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000719.
9. Yancy C., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136(6):137–161. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.
10. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. European Heart Journal. 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
11. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.Eur. Heart J. 2016;37(27):2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
12. Дядык А.И. Место сердечных гликозидов в клинической практике: дискуссии продолжаются. Донецк; 2016. [Dyadyk A.I. The place of cardiac glycosides in clinical practice: debate continues. Donetsk; 2016 (in Russ.)].
13. Malik A., Masson R., Singh S. et al. Digoxin Discontinuation and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2019;74(5):617–627. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.064.
14. Gheorghiade M., Adams K.F., Colucci W.S. Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders.Circulation. 2004;109:2959–2964. DOI: 10.1161/01.CIR.0000132482.95686.87.
15. Gheorghiade M., Fonarow G.C., van Veldhuisen D.J. et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. Eur. Heart J. 2013;34:1489–1497. DOI: 10.1093/eurheartj/eht120.
16. Mann D.L. Management of patients with heart failure with reduced ejection fraction. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 10th ed. Philadelphia: PA; 2015.
17. Hauptman J., Blume S., Lewis E., Ward S. Digoxin Toxicity and Use of Digoxin Immune Fab: Insights From a National Hospital Database. JACC: Heart Failure. 2016;4(5):357–364. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.01.011.
18. Pincus M. Management of digoxin toxicity. Austr. Prescriber. 2016;39(1):18–21. DOI: 10.18773/austprescr.2016.006.
19. See I., Shehab N., Kegler S.R. et al. Emergency department visits and hospitalizations for digoxin toxicity.Circ. Heart Fail. 2014;7:28–34. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000784.
20. Пушкин А.С., Яковлев А.А., Задворьев С.Ф. и др. Дигоксин у пациентов старших возрастных групп: терапевтический мониторинг как способ повышения эффективности терапии (обзор). Успехи геронтологии. 2016;29(2):297–305. [Pushkin A.S., Yakovlev A.A., Zadvor'yev S.F. et al. Digoxin in patients of older age groups: therapeutic monitoring as a way to increase the effectiveness of therapy (review). Advances in gerontology. 2016;29(2):297–305 (in Russ.)].
21. Miladenka P. et al. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents.Med Res Rev. 2018;38(4):1332–1403. DOI: 10.1002/med.21476.
22. Гуревич М.А., Гаврилин А.А. Сердечные гликозиды в современной клинической практике. Альманах клинической медицины. 2014;35:101–105. [Gurevich M.A., Gavrilin A.A. S Cardiac glycosides in modern clinical practice. Almanac of Clinical Medicine. 2014;35:101–105 (in Russ.)].
23. Шарипова А.Р. Фармакологические свойства сердечных гликозидов. Science Time. 2016;12:776–779. [Sharipova A.R. Pharmacological properties of cardiac glycosides. Science Time. 2016;12:776–779 (in Russ.)].
24. Малая Л.Т., Макаревич И.Ф., Ковганко Н.В. и соавт. Сердечные гликозиды. Харьков: Основа; 1996. [Malaya L.T., Makarevich I.F., Kovganko N.V. et al. Cardiac glycosides. Kharkov: Osnova; 1996 (in Russ.)].
25. Van Zweiten P.A. Cardiovascular receptors and drug therapy. Cardiovascular drug therapy / Ed. by F.H. Meserli. Philadelphia; 1990.
26. Teerlink J., Sliwa K., Opie L. Heart failure. Drugs for the heart / Ed. by L.H. Opie. Philadelphia: PA; 2013.
27. Kaski J.C. Drugs in Cardiology: A Comprehensive Guide to Cardiovascular Pharmacotherapy. NY: Oxford University Press; 2010.
28. Kelly R.A., Smith T.W. The pharmacology of heart failure drugs. Cardiovascular therapeutics / Ed. by T.W. Smith. Philadelphia; 1996.
29. Беловол А.Н. Клиническая фармакология сердечных гликозидов. Справочник специалиста. 2012;3(401):12–14. [Belovol A.N. Clinical pharmacology of cardiac glycosides. Specialist's Handbook. 2012;3(401):12–14 (in Russ.)].
30. Nies A.S. Clinical pharmacokinetics in congestive heart failure. Congestive Heart Failure. Pathophysioligy, Diagnosis, and Comprehensive Approach to Management / Ed. by J.D. Hosenpud, B.H. Greenberg. USA: NY; 1994. DOI: 10.1007/978-1-4613-8315-4_20.
31. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Использование сердечных гликозидов. Сибирский медицинский журнал. 2007;8:85–89. [Kalyagin A.N. Chronic heart failure: modern understanding of the problem. Use of cardiac glycosides. Siberian Medical Journal. 2007;8:85–89 (in Russ.)].

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

МР-флебография в диагностике гемодинамических нарушений у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей

Профессор Е.В. Шайдаков[1], к.м.н. А.Б. Санников[2,3], профессор В.М. Емельяненко[3], Л.Н. Крюкова[2], А.Е. Баранова[2], М.А. Рачков[2]

[1] ИМЧ РАН, Санкт-Петербург
[2] Клиника инновационной диагностики «Медика», Владимир
[3] ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Представлен анализ исследований патологии венозного кровотока в системе нижней полой вены с помощью магнитно-резонансной томографии. Рассмотрены попытки использования этого метода в диагностике хронических заболеваний вен нижних конечностей посредством проведения магнитно-резонансной венографии (magnetic resonance venography, MRV). Показано поэтапное внедрение методов MRV в диагностику тромбоза вен нижних конечностей и венозного тромбоэмболизма. Методы бесконтрастной MRV, основанные на эффекте потока крови, подразделяются на две группы: методы, основанные на амплитудных эффектах времени пролета (Time-of-Flight), и методы, основанные на фазовых эффектах (Phase Contrast). Подробно описаны техники проведения бесконтрастной MRV, которая вновь получила интенсивное развитие в последние годы. Одним из таких методов стала прямая визуализация тромба с использованием быстрых импульсных последовательностей: bSSFP, BBTI, DANTE. Последние исследования в отношении этого метода диагностики тромбоза глубоких вен нижних конечностей были опубликованы в 2019 г., в них показана высокая диагностическая ценность метода. В отношении всех наиболее часто используемых методов проведения MRV показаны специфичность и чувствительность. Проведение MRV у пациентов с хроническими заболеваниями вен является перспективной диагностической задачей в флебологии.

Ключевые слова: *магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная флебография, компьютерная томография, компьютерно-томографическая флебография, хронические заболевания вен, тромбоз вен нижних конечностей, варикозное расширение вен.*

Для цитирования: *Шайдаков Е.В., Санников А.Б., Емельяненко В.М. и др. МР-флебография в диагностике гемодинамических нарушений у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. РМЖ. 2021;1:34–42.*

ABSTRACT

MRI venography in the diagnosis of hemodynamic disorders in patients with chronic venous diseases of the lower extremities

E.V. Shaidakov[1], A.B. Sannikov[2,3], V.M. Emelianenko[3], L.N. Kryuchkova[2], A.E. Baranova[2], M.A. Rachkov[2]

[1]N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg
[2]Clinic of Innovative Diagnostics "Medica", Vladimir
[3]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The article presents the analysis concerning studies of venous circulation pathology in the inferior vena cava system using magnetic resonance imaging (MRI). Special attention is paid to the attempts to use this method in the diagnosis of chronic venous diseases (CVD) of the lower limbs with magnetic resonance venography (MRV). The gradual introduction of MRV methods in the diagnosis of deep vein thrombosis (DVT) of the lower limbs and venous thromboembolism (VTE) has been shown. Methods of non-contrast-enhanced MRV based on the effect of blood flow are divided into two groups: methods based on the amplitude of Time-of-Flight (TOF) and methods based on Phase Contrast (PC). The techniques of conducting non-contrast-enhanced MRV, which has again received intensive development in recent years, are described in detail. One of these methods was direct visualization of a blood clot using fast pulse sequences: bSSFP, BBTI, DANTE. The latest studies on this method of diagnosing DVT of the lower limbs were published in 2019, and they showed the high diagnostic value of the method. Specificity and sensitivity are shown for all commonly used MRV methods. Conducting MRV in patients with CVD is a promising diagnostic task in phlebology.

Keywords: *magnetic resonance imaging, magnetic resonance venography, computed tomography, CT venography, chronic venous diseases, deep vein thrombosis of the lower limbs, varicosity.*

For citation: *Shaidakov E.V., Sannikov A.B., Emelianenko V.M. et al. MRI venography in the diagnosis of hemodynamic disorders in patients with chronic venous diseases of the lower extremities. RMJ. 2021;1:34–42.*

Введение

Среди распространенных клинических проявлений хронических заболеваний вен (Chronic Venous Disorders, CVD) тромбоз глубоких вен (Deep Vein Thrombosis, DVT) занимает особое место [1–3]. В большой степени это связано с развитием угрожающего жизни осложнения — тромбоэмболии легочной артерии (Pulmonary Embolism, PE) [4–6]. Частота выявления непосредственно тромбоза глубоких вен ниж-

них конечностей (Lower Extremities Deep Vein Thrombosis, LEDVT) у пациентов с симптоматической PE, по данным различных авторов, в мире составляет 60–63%. При этом около 90% бессимптомной PE возникает из-за DVT, развившегося в системе нижней полой вены и венах таза [7–11].

Ультразвуковое дуплексное сканирование (duplex UltraSound, US) является «золотым стандартом» установления гемодинамических нарушений у пациентов с CVD с почти 100% общей специфичностью и чувствительностью при выявлении LEDVT. Однако в отношении самых проксимальных венозных сегментов информативность данного метода снижается и в непосредственной диагностике DVT вен таза может составляет менее 90% [3]. Определенные проблемы могут возникнуть при использовании US и в диагностике DVT на уровне голени [12]. Таким образом, с одной стороны, US, являясь полностью неинвазивным, легкодоступным и чувствительным методом диагностики, должно по-прежнему рассматриваться в качестве «золотого стандарта» при скрининговом обследовании пациентов с CVD и первого диагностического шага у пациентов с подозрением на LEDVT, с другой стороны, очевидны недостатки US: недостаточная чувствительность метода при развитии тромбоза в тазовых венах [13, 14] и внешнем окклюзионном сдавлении при синдроме Мэя — Тернера [15, 16]. По мнению многих авторов, полученные при проведении US данные могут быть неубедительными в выявлении бессимптомного LEDVT при обследовании пациентов с ожирением, выраженным отеком или слоновостью нижних конечностей и после проведенных ортопедических операций с имплантацией металлических конструкций [17–19]. Не может предоставить подробную информацию US и в ряде случаев развития рецидивирующего тромбоза [20].

Учитывая определенные ограничения использования US при DVT, начиная с середины 2000-х гг. некоторые специалисты предпринимают попытки повышения качества US-визуализации вен в труднодоступных регионах сосудистой системы с помощью дополнительного введения контрастных препаратов с различной химической структурой (Contrast-Enhanced Ultrasound, CEUS) или внутрисосудистого ультразвука (Interventional Ultrasound, INVUS) [21–23]. Однако, несмотря на то, что эти исследования проводятся в последние годы системно, данные методики пока не внедрены в широкую клиническую диагностическую практику и не стандартизированы [24–26].

На протяжении многих десятилетий для решения сложных диагностических задач, связанных с тромботическими и окклюзионными поражениями как центральной, так и периферической венозной системы, применялась рентгеноконтрастная флебография (Contrast Venography, CV), интерес к которой вновь возрос в связи с развитием в последние годы эндовазальных венозных интервенций [27, 28]. Понятно, что в данном случае речь идет о проведении катетерной субтракционной цифровой флебографии (Digital Subtraction Angiography, DSA). Также не утратила актуальности в диагностике венозного тромбоэмболизма (venous thromboembolism, VTE) и компьютерно-томографическая флебография (Computed Tomography Venography, CTV). Особо важное значение приобретает CT-Angiography при проведении ангиопульмонографии (Computed Tomography Pulmono-Angiography, CTPA) при обследовании пациентов с подозрением на развитие PE [31–39]. Основными аргументами против более широкого внедрения CTV в диагностику гемодинамических нарушений у пациентов с CVD остаются инвазивность исследования и лучевая нагрузка на пациентов [40].

Недостатки CTV способствовали разработке и внедрению во флебологическую практику магнитно-резонансных исследований (Magnetic Resonance Imaging, MRI) [41–44]. Однако на сегодняшний день метод магнитно-резонансной флебографии (Magnetic Resonance Venography, MRV) в диагностике гемодинамических нарушений непосредственно у пациентов с CVD (даже при подозрении на DVT в проксимальных отделах венозной системы) всеобщего признания пока не получил. Главным препятствием к более широкому внедрению MRV во флебологическую практику, с нашей точки зрения, являются сложности получения, обработки и интерпретации данных. В немалой степени это связано с более сложными, чем CTV, для восприятия клиницистами (кроме радиологов) физическими явлениями и сутью эффектов, лежащих в основе получения MRI, которые были рассмотрены нами ранее [45]. При этом теоретически все методы, разработанные для получения MRI артериального сосудистого русла, могут быть с большой пользой использованы и для проведения MRV, обсуждение преимуществ и недостатков которой является основной целью данной публикации.

Бесконтрастные методы выполнения магнитно-резонансной флебографии

Методы бесконтрастной MRV, основанные на эффекте потока крови, как и в случае применения MR-Angiography подразделяются на две принципиальные группы: методы, основанные на амплитудных эффектах времени пролета (Time-of-Flight, TOF), и методы, основанные на фазовых эффектах (Phase Contrast, PC) [41].

Времяпролетная венография (TOF)

Публикации, посвященные возможностям бесконтрастной MRV в диагностике тромботических поражений вен нижних конечностей и таза, появились в начале 1990-х гг. Так, результаты первого проспективного исследования по сравнению диагностической ценности US, CV и бесконтрастной MRV в диагностике LEDVT были опубликованы J.P. Carpenter et al. в 1993 г. [42]. Проведенный авторами сравнительный анализ информативности контрастной флебографии и бесконтрастной MRV показал не только высокую диагностическую ценность последней, но и явные ее преимущества. На основании полученных данных авторами был сделан вывод, что MRV-исследование является точным неинвазивным методом визуализации вен, имеющим в сравнении с US и CV чувствительность 100%, специфичность 96% и прогностическую ценность 94%. Были определены MRV-критерии LEDVT, среди которых наиболее значимыми являлись: наличие на MRI центральной сигнальной пустоты с окружающим гиперинтенсивным сигналом; отсутствие потока в вене с визуализацией множественных коллатеральных сосудов; отсутствие потока на MRV с наличием внутрипросветного тромба [42]. Кроме того, MRV одновременно предоставляла точную и подробную информацию об отношении вен к окружающим их структурам мягких тканей и позволяла определить, например, опухоль, сдавливающую просвет вены извне [43–46]. Исследование C.E. Spritzer et al. (2001) касалось установления частоты выявления изолированного тром-

боза вен таза и диагностической ценности использования в этих случаях всех доступных методов диагностики DVT: US, CV и MRV [11]. Также был проведен сравнительный анализ количества ситуаций зарождения тромба в тазовых венах, частота которого в сравнении с ранее опубликованными данным оказалась гораздо выше и составила 21,7% [47–49]. B.L. Davidson et al. (1992) и P.S. Wells (1995) подтвердили, что риск развития PE из более крупных вен таза является более значимым, чем из дистально расположенных венозных сегментов, и US ненадежна в визуализации тромба в тазовых венах [50, 51]. B. Dupas et al. (1995) на основании полученных результатов сделали вывод о большей информативности MRV в сравнении с US при исследовании не только тазовых вен, но и подвздошно-бедренного сегмента. Так, по их данным, чувствительность и специфичность MRV составили 100% и 98% соответственно, в то время как US имела специфичность 97%, а чувствительность — 91% [52].

J.H. Gao и J.C. Gore впервые продемонстрировали значительно более высокое качество изображения вен, получаемое при использовании градиентной последовательности 2D TOF GRE, чем при более медленной 2D TOF, в связи с потерей сигнала из-за турбулентности кровотока в венах [53–55]. S. Meckel et al. (2010) и J.M. Siegel et al. (1997) было высказано предположение, что наличие турбулентных потоков крови в области венозных клапанов может дополнительно индуцировать дисперсию фазы, что в итоге и приводит к появлению ложноположительных случаев диагностики стеноза или ложного дефекта внутрипросветного наполнения [56–58].

Учитывая отрицательные стороны проведения MRV с использованием последовательности 2D TOF, некоторые авторы продолжили рассматривать различные варианты повышения точности диагностики тромботических поражений за счет усовершенствования программных решений. Результатом новых разработок стало усиление MRV за счет использования перефокусировки потока крови (FR-FBI) и методов вычитания артериального кровотока (SPADE) [59]. По мнению же C.M. Lindquist et al. (2010), при дополнительном использовании режима устойчивого сбалансированного состояния свободной процессии (balanced Steady State Free Procession, SSFP) бесконтрастная MRV может стать быстрым и высокоточным инструментом диагностики LEDVT с чувствительностью 94,7% и специфичностью 100% [60]. Еще одним ограничением использования бесконтрастных методик проведения MRV, даже с учетом введенных в обработку изображения изменений, была достаточно выраженная в отдельных наблюдениях передаточная на вены пульсация с артерий, что приводило к развитию дополнительного поперечного дефазирования и к появлению в итоге множества артефактов [61, 62]. Причина была в том, что при получении T1-взвешенного изображения визуализация как артерий, так и вен происходила в условиях получения одинакового сигнала «яркой крови», что затрудняло их дифференцирование. Ряд авторов попытались решить эту задачу с помощью пространственных полос предварительного насыщения потока в зависимости от его разного направления в артериях и венах [63–65]. В основе этого лежало физическое понимание G.W. Lenz et al. (1988) того, что спины, вымываемые в срез из предварительно насыщенной области, не несут никакой намагниченности [66]. Результатом этих теоретических предположений стало появление для обработки изображения при проведении 2D TOF MRV двух новых дополнительных последовательностей. Первая из них была основана только на притоке крови для создания сосудистого сигнала под небольшим углом — FLASH (Fast Low Angle Shot) [67]. В основу второй последовательности было положено значительное удлинение TR и укорочение времени эхо (TE). Также была разработана градиентная последовательность GRASS (Gradient-Recalled Acquisition in a Steady State) и еще более быстрая последовательность с частичной перефокусировкой FISP (Fast Imaging Sequence with Partial refocusing) [62, 68]. Однако для успешного использования этих последовательностей при проведении 2D TOF MRV особо важное значение приобретал выбор наиболее подходящего угла поворота, т. к. слишком большой угол поворота мог привести к насыщению венозного сигнала, а слишком малый угол поворота давал при визуализации вен появление излишнего «шума».

Фазово-контрастная венография

Проведение фазово-контрастной MRV (не путать с контрастно-усиленной MRV) было основано на том, что спины, движущиеся через градиент магнитного поля, приобретают иную фазу (фазовый сдвиг) по сравнению со статистическими спинами, а добавленный в данном случае биполярный градиент влияет только на движущиеся спины, которые приобретали фазу в зависимости от их специфических характеристик потока. Таким образом, разница между фазовыми данными двух последовательно полученных изображений ограничивалась только фазовыми сдвигами от движущихся спинов [68]. При этом измеренная разность фаз в отдельных пикселях потока непосредственно была связана со скоростью потока вдоль направления изменения первого момента, которое получило название направления, закодированного скоростью (Velocity-Encoded Direction, VED), реагирующего в зависимости от направленности кровотока вдоль оси X, Y или Z. Значение кодирования скорости в этом случае (Velocity ENCoding value, VENC) могло определять наибольшую измеряемую скорость. Соответствующее значение VENC при проведении MRV должно быть выбрано таким образом, чтобы оно превышало максимальную ожидаемую скорость примерно на 25% [69, 70].

Все вышеописанные бесконтрастные методики проведения MRV позволили косвенно идентифицировать тромбоз вен нижних конечностей и таза, поскольку окружающая сосуд неподвижная мягкая ткань показывала за счет намагниченности сигнальную пустоту — «черную кровь» в венозном просвете при T2-взвешенном изображении или повышенный сигнал от потока движения внутри сосуда — «яркую кровь» при T1-взвешенном изображении. Недостатки этих методик были связаны с недостаточным качеством визуализации вен во всех анатомических областях из-за высокой вероятности появления артефактов. Кроме того, они не позволили непосредственно добиться визуализации тромба с помощью получения от него сигнала после прохождения РЧ-импульса [71].

Использование метода прямой визуализации венозного тромба (DTI)

Еще одним бесконтрастным методом визуализации венозной системы, который не упоминался при рассмотрении базовых вопросов MR-Angipgraphy, но являлся приемлемым для его использования при проведении MRV,

стал метод прямой визуализации тромба (Direct Thrombus Imaging, DTI). В основе данного метода лежит анализ изображения в T1-взвешенной магнитно-резонансной последовательности в режиме 2D, получившей название Magnetic Resonance Direct Thrombus Imaging (MRDTI) [71]. В отличие от большинства бесконтрастных методов MRI, которые определяли тромб как пустоту потока или дефект контрастного заполнения, магнитно-резонансная прямая MRV тромба визуализировала его на подавленном фоне в виде яркого сигнала. Первым этот прием при выполнении MRV с целью диагностики LEDVT в 1997 г. апробировали A.R. Moody et al. [72]. Однако, как показали дальнейшие исследования, этих MRDTI-приемов для хорошей визуализации острого DVT в режиме 2D при различной временной перспективе оказалось недостаточно [73]. M. Tan et al. (2014) отметили, что данная методика обладает 95% чувствительностью и 100% специфичностью исключительно при визуализации подострых и рецидивирующих тромбов, в которых образовавшийся метгемоглобин может выступать в роли эндогенного контрастного агента, но она малопригодна при острых венозных тромбах [74].

В последнее время для диагностики LEDVT без применения контрастного вещества были разработаны новые трехмерные 3D T1-взвешенные методы MRV [75, 76]. Принцип, лежащий в основе этих методов, заключается в том, что сигнал венозного кровотока подавляется, чтобы позволить визуализировать внутрипросветный тромб в пределах венозного просвета. В основе нового метода, предложенного K.M. Treitl et al. (2015), лежит принцип прямой визуализации тромба, основанный на создающемся эффекте «черной крови» посредством использования быстрой 3D-последовательности турбо спин-эхо (turbo spin-echo, TSE) с переменным углом поворота [75]. Неверно подобранный угол поворота, как показал анализ I.A. Mendichovszky et al. (2017), мог быть недостаточным для полного подавления сигнала от чрезвычайно медленного венозного кровотока, что явилось причиной появления в некоторых случаях артефактов [76]. Усовершенствованная методика, получившая название Black-blood Thrombus Imaging (BBTI), сочетала в себе тот же 3D TSE с дополнительным, обеспечивающим специальной программой обработки изображения приемом подавления черного цвета, получившим сегодня название DANTE (Delay Alternating with Nutation for Tailored Excititation) [76]. Предварительное исследование, проведенное с использованием MR-сканера с магнитным полем в 3 Тл показало, что бесконтрастная 3D BBTI MRV может обнаруживать DVT с высокой чувствительностью (90,4%) и специфичностью (99,0%). В качестве сравнения авторами использовался метод контрастно-усиленной 3D MRV (Contrast-Enhanced MRV, CE MRV) [77]. Аналогичные и даже более убедительные данные были получены на примере использования наиболее распространенного MR-сканера в 1,5 Тл [78].

Бесконтрастная магнитно-резонансная визуализация ТЭЛА (MRA PE)

Вторым основополагающим направлением развития MRI в диагностике VTE стала возможность использования данных MR-Angiography в диагностике PE. Основным преимуществом магнитно-резонансной ангиопульмонографии (MR-AngioPulmonography, MR-PA) в решении данной диагностической задачи по сравнению с компьютерно-томографическим исследованием зарубежными авторами называлось отсутствие радиационного воздействия [79]. Используемые на начальных этапах проведения исследований медленные двухмерные методы (2D TOF и 2D PC) с ограниченным анатомическим охватом и плохой дифференцировкой медленного кровотока приводили к появлению большого количества артефактов, что сделало использование этих методик проведения MR-PA, по мнению ряда авторов, малоперспективным с целью ангиопульмонографии [79–81]. Появление более быстрой последовательности, основанной на смене градиента (GRE) и лучших алгоритмов визуализации в режиме 3D, показало определенные перспективы дальнейшего использования MR-Angiography в распознавании PE [82, 83]. Однако, несмотря на эти достижения, продолжающиеся ограничения пространственного разрешения и невозможность со стороны некоторых пациентов длительно задержать дыхание не позволили добиться отчетливой визуализации на уровне сегментарных и субсегментарных легочных артерий [84]. Кроме того, сама методика проведения MR-PA требовала дальнейшего совершенствования и своей стандартизации, т. к. трактовка результатов в очень многих случаях носила субъективный характер и на сегодня, несмотря на все попытки, не смогла в своей информативности превзойти CTPA.

Контрастно-усиленная MR-венография

Учитывая отрицательные стороны применения в диагностике LEDVT любых бесконтрастных методов MRV (негативные для получения стабильного качественного изображения вен эффекты насыщения в продольной плоскости при использовании времяпролетной 2D TOF MRV или артефакты, возникающие при поперечной релаксации во время использования фазово-контрастной градиентной последовательности 2D PC MRV GRE), специалисты пришли к заключению, что повысить качество изображения можно путем усиления MRI контрастным веществом (CE MRV) [85–90]. Однако первые попытки использования контрастирования вен при MRV были неудачными и не приводили к положительному запланированному эффекту. Все дело в том, что обычно доступные в то время внеклеточные контрастные средства имели относительно короткоживущую сосудистую фазу, т. к. достаточно быстро перераспределялись в пространстве внеклеточной жидкости [91, 92].

Препаратами, с помощью которых были предприняты попытки улучшения контрастирования венозной системы нижних конечностей и таза, стали контрастные вещества, содержащие в своей основе гадолиний (Gd). Связываясь с альбумином плазмы, Gd продлевал время нахождения контраста в крови [93]. Использование Gd в условиях быстрого сканирования позволило достигнуть лучшего соотношения сигнала и шума (Signal to Noise Ratio) и достичь гораздо большей точности исследования в условиях медленного потока, даже при большой извитости вен [94]. Связанный с альбумином Gd значительно увеличивал время T1 релаксации, в результате чего и удавалось достигнуть стойкого и качественного изображения венозной магистрали [95, 96]. Подтверждением этому стали результаты исследований [97–99]. Кроме того, использование гадофосвесита тринатрия в качестве контрастного усилителя MRV позволило устранить развитие помутнения просвета вен, расположенных дистальнее клапана [100], а также помутнение магистрального потока, происходящее сегментарно на уровне

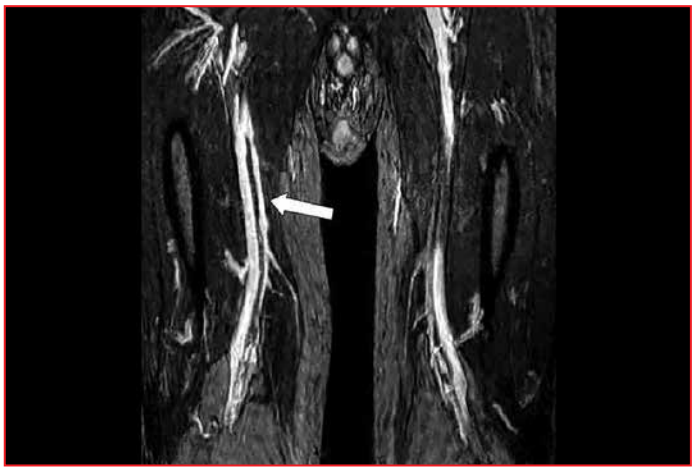


Рис. 1. Контрастно-усиленная гадолинием Gd CE MR-Venography в режиме 3D с использованием градиентной импульсной последовательности GRE, T1-взвешенное изображение [10]

Визуализация дублированной поверхностной бедренной вены. Справа — вариант нормы (показано стрелкой). Слева — аналогичный участок поверхностной бедренной вены окклюзирован тромбом.

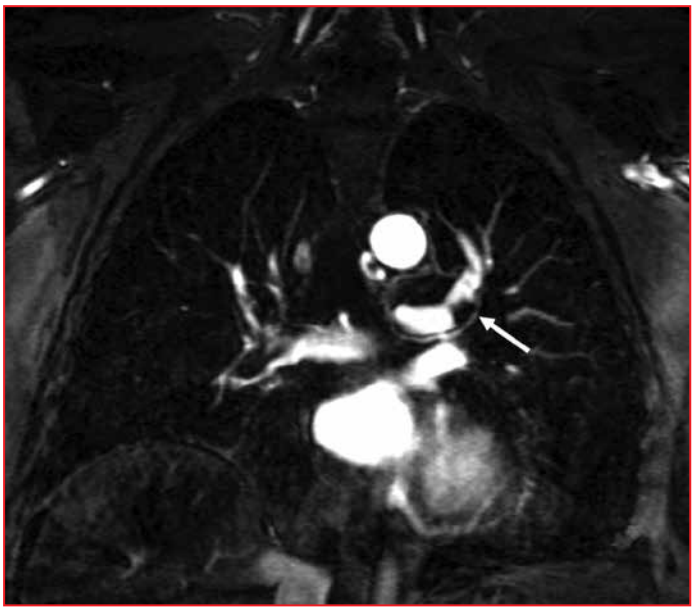


Рис. 2. Контрастно-усиленная гадолинием Gd CE MR-AngioPulmonography легких (MRPA) в режиме 3D GRE. T1-взвешенное изображение [46]

Стрелкой показан очаг низкого сигнала в левой основной легочной артерии, что соответствует легочной эмболии.

впадения притока, т. к. «тяжелый» Gd не давал развиться дополнительной турбулентности и изменить ламинарный кровоток в вене [101]. В отличие от ранее предложенных контрастных веществ, при использовании гадофосфата тринатрия полное сосудистое распределение контрастного вещества, называемое также установившимся состоянием, наступало в течение 4–5 мин после кубитальной инъекции контраста, устраняя любые дополнительные помутнения, что позволяло добиться значительного повышения качества визуализации вен на всех уровнях конечности (рис. 1) [102].

Определенные перспективы при использовании Gd наметились и в диагностике PE (рис. 2).

Учитывая потенциальную токсическую опасность контрастных препаратов на основе Gd, специалисты с целью контрастного усиления MRI провели разработку, а затем и клинические испытания новых контрастных препаратов, получивших название «контрастные соединения пула крови» и содержащих в своем составе оксид железа (Fe_3O_4). В основе механизма действия данных препаратов лежал тот же принцип, что и при использовании Gd-содержащих контрастных веществ, а именно замедление эвакуации контраста из дистальных сегментов нижних конечностей за счет их тропности и связи с альбумином плазмы крови. Однако решалась эта задача за счет другого химического соединения. К тому же, если Gd с физической точки зрения был парамагнетиком, то частицы Fe_3O_4 при попадании в кровь давали супермагнитный эффект (superparamagnetic particle of iron).

Первым контрастным препаратом, содержащим в своем составе частицы Fe_3O_4, была субстанция NC100150, которая представляла собой коллоидный препарат, состоящий из суперпарамагнитных наночастиц Fe_3O_4 в количестве 30 мг (Fe) / мл, стабилизированных углеводно-полиэтиленгликолевым покрытием [104, 105]. О возможности использования NC100150 с целью проведения рентгеноконтрастной MRV сообщили M. Aschauer et al. (2003) [106]. Результаты проведенных исследований в сравнении с рентгеноконтрастной флебографией, которая выступала в роли

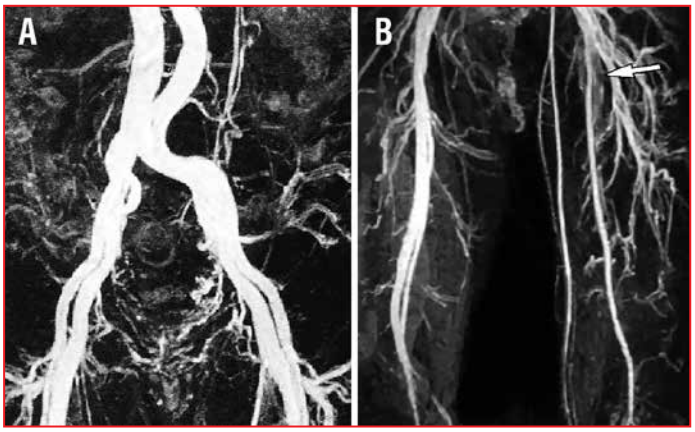


Рис. 3. Контрастно-усиленная CE MR-Venography в режиме 3D с использованием импульсной последовательности Turbo-Fast Low-Angle Shot. T1-взвешенное изображение. Использован контрастный препарат, содержащий Fe_3O_4 [107]

A. Визуализация общих бедренных и подвздошных вен. Вариант нормы. B. Визуализация бедренных, подколенных вен и вен голени. Окклюзионный тромбоз левой поверхностной бедренной вены и вен голени.

стандарта сравнения, показали, что чувствительность и специфичность использования NC100150 при проведении CE MRV составила соответственно: для подвздошных и бедренных вен — 100%, для подколенных вен — 100% и 83,3%, для вен голени — 83,3% и 95,3%. Таким образом, общая чувствительность составила 93,3%, а специфичность — 96,5% [106].

В исследовании E.M. Larsson et al. (2003) был использован контрастный препарат, содержащий Fe_3O_4. Исследование носило экспериментально-клинический характер (рис. 3). Техника использования этого контрастного вещества во время проведения CE MRV таза и нижних конечностей была аналогичной, однако непосредственно 3D-визу-

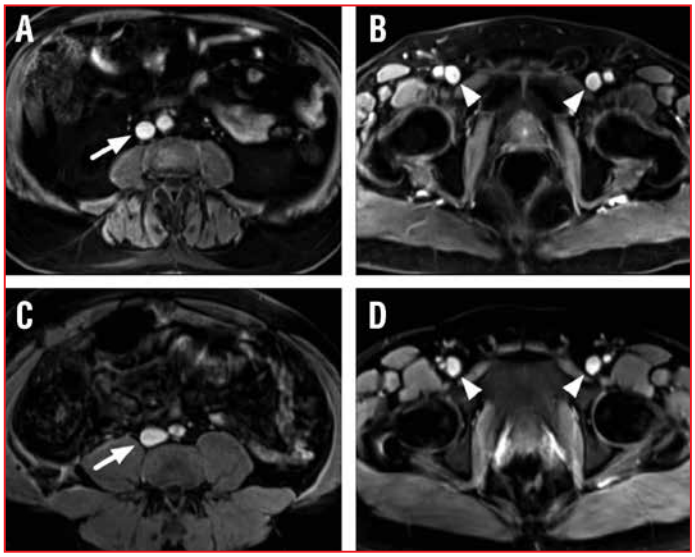


Рис. 4. Контрастно-усиленная CE MR-Venography в режиме 3D с использованием градиентной импульсной последовательности GRE, T1-взвешенное изображение. Сравнительный анализ использования контрастных препаратов «пула крови»: гадофосвесита (A и B) и ферумокситола (C и D) [112]

A. Визуализация нижней полой вены с помощью гадофосвесита. B. Визуализация общих бедренных вен с помощью гадофосвесита. C. Визуализация нижней полой вены с помощью ферумокситола. D. Визуализация общих бедренных вен с помощью ферумокситола. Вариант нормы. Отсутствие достоверно значимых отличий по критерию отношения интенсивности сигнала (SIR).

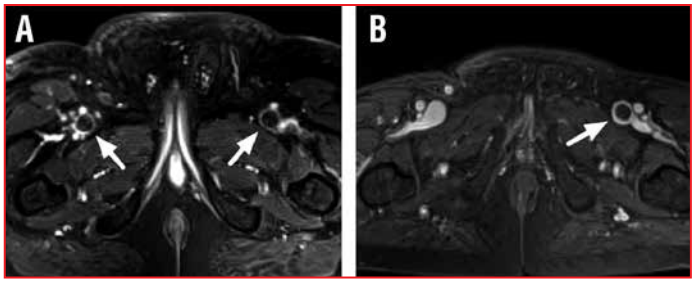


Рис. 5. Контрастно-усиленная CE MR-Venography в режиме 3D с использованием градиентной импульсной последовательности GRE, T1-взвешенное изображение [112]

Сравнительный анализ использования контрастных препаратов «пула крови»: гадофосвесита (A) и ферумокситола (B). Визуализация общих бедренных вен. Более отчетливое и контрастное изображение тромбированной левой общей бедренной вены при использовании ферумокситола (B).

ализация магистральных вен на всех уровнях конечности и таза осуществлялась посредством новой последовательности TFLAS (Turbo-Fast Low-Angle Shot) [107].

Еще одним контрастным препаратом, содержащим в своем составе Fe_3O_4, по мнению американских радиологов, мог бы стать ферумокситол. В отличие от ранее предложенных контрастных препаратов, в данном препарате ядро молекулы, представленное Fe_3O_4, было покрыто оболочкой из карбоксиметилэфира полиглюкозного сорбита с меньшим размером наночастиц — 30 нм. Изначально и на протяжении многих лет данный препарат с успехом использовался исключительно для коррекции железодефицитной анемии и был особенно рекомендован для коррекции этого состояния при лечении пациентов с хронической почечной недостаточностью [108]. Первая публикация о потенциальной возможности использования данного препарата железа при проведении MRI-исследований появилась в 2007 г. [109]. С физической точки зрения основной эффект контрастного усиления MRI при использовании ферумокситола при визуализации вен заключался в существенном укорочении T1- и T2-релаксаций [110]. По мнению ряда авторов, комбинированное использование в анализе MRV 3 режимов (преконтрастного 2D-TOF, а также двойного контрастирования в режиме 3D с дополнительным введением ферумокситола при сравнении данных в режимах просмотра сосудистой системы T1 и T2, т. е. в условиях так называемой «яркой» и «темной» крови) позволяло отчетливо дифференцировать отсутствие или наличие окклюзии магистральных вен нижних конечностей и таза [109]. Кроме того, данный контрастный препарат, по мнению разработчиков, в сравнении с веществами, содержащими Gd, обладал высоким уровнем безопасности, т. к. изначально был разработан специально для использования у пациентов с хроническими заболеваниями почек [111]. Сравнительный анализ эффективности применения контрастных веществ линейки «пула крови», имеющих в своем составе Gd и Fe_3O_4 при проведении 3D CE MRV, был выполнен M.R. Bashir et al. (2014) [112]. Авторы показали почти аналогичные по своей информативности результаты в группах сравнения, однако с учетом гораздо большей токсичности контрастных препаратов на основе Gd применение препаратов, содержащих Fe_3O_4, становилось более перспективным (рис. 4 и 5).

Очередной проблемой, с которой столкнулись все специалисты при визуализации вен нижних конечностей посредством выполнения контрастно-усиленной MRV, стала сложность точного определения начала времени сканирования интересующего сегмента конечности после завершения введения контрастного препарата в вену (определение равновесной фазы). Во всех вышепредставленных исследованиях введение препарата осуществлялось пункцией кубитальной вены на стороне скомпрометированной нижней конечности (непрямая 3D CE MRV). В результате этого для достижения интересующего венозного сегмента контраст должен был пройти длительный артериальный путь. Ведущими специалистами MR-диагностики практически сразу было отмечено, что ограниченность использования контрастной MRV связана со сложностью прогнозирования точного времени поступления контраста в дистальные вены, который, прежде чем достигнуть исследуемой венозной области, уже подвергался значительному разбавлению [11, 93]. Это требовало повторного введения контрастного препарата и проведения дополнительного сканирования, что неминуемо влекло за собой увеличение общей дозы и продолжительности обследования [113, 114]. Кроме того, во время проведения исследования артериальный MR-сигнал наслаивался на венозный, что также затрудняло окончательный процесс визуализации. Для устранения этого недостатка необходимо было решить техническую задачу вычитания артериальной фазы. Частично это удалось решить путем использования новой последовательности VESPA (Venous Enhanced Subtracted Peak Arterial) (рис. 6), в основе которой лежало проведение последовательных двух ранних и двух запаздывающих сканирований, при условии вычитания ранней артериальной фазы из измерений, полученных при поздней артериально-венозной фазе [115].

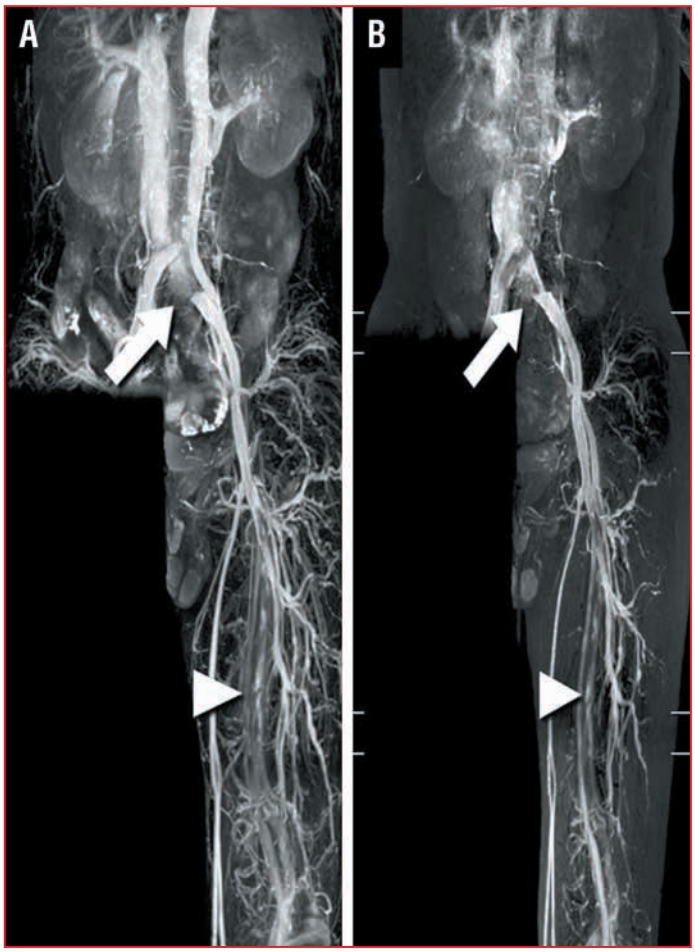


Рис. 6. Бесконтрастная MRV в режиме 3D с использованием импульсных последовательностей турбо спин-эхо (turbo spin-echo, TSE) и коротким временем восстановления инверсии (STIR) в условиях синхронизации сердечного цикла с использованием ЭКГ-триггера [16]

A. Визуализация артерий и вен в протоколе 3D-TSE с STIR в диастолическую фазу сердечного цикла. B. Визуализация вен в протоколе 3D-TSE с STIR в систолическую фазу сердечного цикла. Стрелками показана компрессия левой общей подвздошной вены при синдроме Мэя – Тернера и DVT на голени.

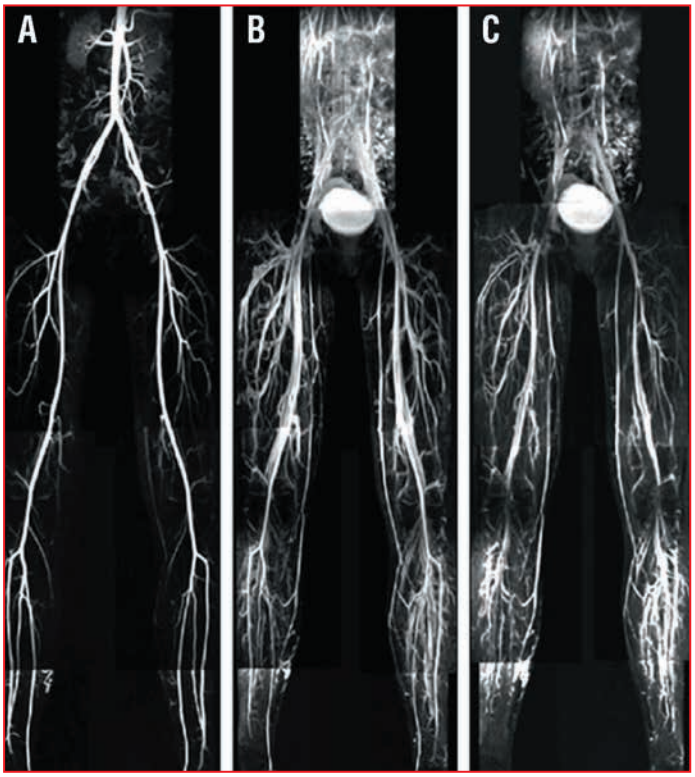


Рис. 7. Непрямая контрастно-усиленная Gd CE MR-Venography в режиме 3D с использованием импульсных последовательностей турбо спин-эхо (turbo spin-echo, TSE) [61]

A. Артериальная фаза контрастирования.
B. Венозная фаза контрастирования.
C. Венозная фаза контрастирования после вычитания артериальной фазы.

Дополнительное использование в этих случаях автоматизированного алгоритма сегментации, основанной на пороге времени прихода контраста (Contrast Arrival Time), давало увеличение отношения венозного к артериальному сигналу после подавления артериального сигнала с 1,58 до 4,82, т. е. в 3 раза [116]. Однако, несмотря на позитивные результаты использования новых последовательностей при выполнении 3D CE MRV в диагностике DVT подвздошных и бедренных вен, до конца эту проблему устранить так и не удалось [115].

Окончательное решение этого вопроса лежало на поверхности и заключалось в использовании прямой 3D CE MRV, во время которой контрастный препарат вводился в одну из вен тыла стопы исследуемой конечности. Практически сразу в нескольких исследованиях были отмечены преимущества этого метода в сравнении с непрямой CE MRV [117–120]. Так, в исследованиях, проведенных S.G. Ruehm et al. (2000), была показана 100% чувствительность и 98% специфичность метода прямой 3D CE MRV не только в выявлении посттромботических изменений глубоких вен [117], но и в морфологической оценке поверхностных варикозно измененных вен (94% и 96% соответственно), что делало этот метод перспективным в оценке пригодности большой подкожной вены для использования ее в шунтирующих операциях [118]. По сравнению с непрямым подходом метод прямого введения контраста приводил к более высоким значениям коэффициента контраст-шум при значительно меньшем количестве используемого контрастного вещества [119]. Для сбора данных в режиме прямой 3D CE MRV использовались параметры с очень короткими значениями TR и TE и углом поворота 30–40° [117]. Визуализация начиналась после инъекции первых 50–60 мл разбавленного контраста в концентрации 1:15 (20) мл. Введение второй порции контрастного вещества в таком же объеме продолжалось посредством автоматического инжектора во время сбора данных.

Использование такой техники проведения прямой 3D CE MRV позволило полностью избежать появления артефактов при диагностике LEDVT, возникающих при изменении концентрации контраста, которое неизбежно наступало во время его непрямого введения [119]. Детальному анализу эффективности выполнения прямой CE MRV в диагностике синдрома Мэя — Тернера были посвящены работы Y.C. Hsu et al. (2019) и K. Gurel et al. (2011) [16, 120] (рис. 7).

Исследования по изучению эффективности использования контрастных препаратов «пула крови», сбору данных и определению уровня информативности при 3D CE MRV с применением различных импульсных последовательностей и режимов постобработки активно продолжались.

Однако в 2011 г. все клинические и экспериментальные исследования по изучению возможностей усиленной MRI гадолиниевыми контрастами в различных диагностических клинических ситуациях были приостановлены. Это было связано с появлением в открытых источниках информации о возможности высвобождения чистого Gd из соединения, в котором он находился, поступления его в кровь и накопления в тканях головного мозга с возможным развитием токсического воздействия на ЦНС, даже развития у некоторых пациентов нефрогенного системного фиброза [121–124]. В связи с имеющейся информацией в 2016 г. Комитет по лекарственным средствам для использования человеком Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP EMA) инициировал проведение углубленного анализа данных безопасности контрастных лекарственных средств на основе Gd для MRI. По результатам этой проверки 21 июля 2017 г. CHMP EMA были приняты рекомендации об ограничении применения некоторых линейных гадолиниевых контрастных препаратов при проведении MRI и приостановлено действие регистрационных удостоверений на них. При этом заключительные решения уполномоченных структур различных стран значительно отличались. Так, Управление по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration, FDA), проанализировав всю имеющуюся в распоряжении информацию, не посчитало необходимым ограничивать использование при MRI всех ранее зарегистрированных контрастных гадолиниевых препаратов. В Японии рекомендовали полностью отказаться от использования любых линейных контрастов, содержащих Gd. В подписанном руководителем Росздравнадзора официальном заключении № 01u-1380/18 от 31.05.2018 отмечено, что «на сегодняшний день никаких признаков развития неблагоприятных последствий для здоровья, связанных с наличием Gd в тканях головного мозга, не выявлено», а соотношение «польза — риск» наиболее активно используемых и зарегистрированных в России препаратов является благоприятным.

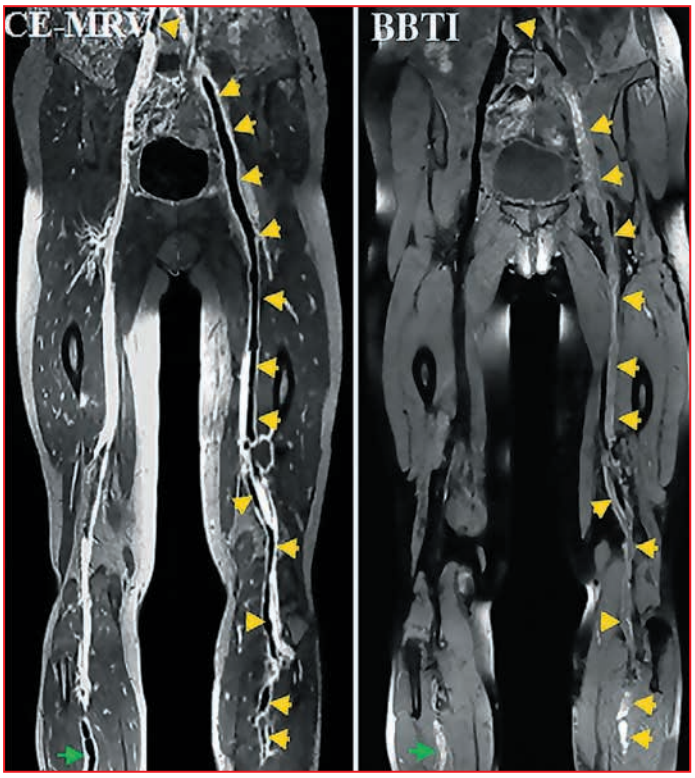


Рис. 8. Сравнительный анализ использования контрастно-усиленной гадолинием Gd CE MR-Venography в режиме 3D с использованием градиентной импульсной последовательности GRE в T1-взвешенном изображении (A) и методом «черной крови» (Black-Blood Thrombus Imaging, BBTI) в режиме 3D с использованием последовательности турбо спин-эхо (turbo spin-echo, TSE) и обработкой изображения в режиме подавления венозного кровотока (Delay Alternating with Nutation for Tailored Excitation, DANTE) в T1-взвешенном изображении (B) [78]

Визуализация протяженного тромбоза подвздошной, бедренной, подколенной вен и вен голени левой нижней конечности (показана стрелками).

Заключение

В качестве заключения проведенного нами анализа представляется рациональным попытаться ответить на основной вопрос: какие из описанных методов проведения MRV целесообразно на сегодня использовать с целью диагностики гемодинамических нарушений у пациентов с CVD? Бесспорно, наиболее ценную информацию о состоянии венозного русла нижних конечностей, таза и нижней полой вены может дать проведение контрастно-усиленной MRV. Для выполнения этого исследования оптимальным является использование последовательности 2D CE MRV в режиме градиентного эхо (GRE) или визуализации в 3D-режиме. В зависимости от имеющегося в распоряжении оператора дополнительного программного обеспечения визуализация венозной системы будет иметь лучшее или среднее качество, а следовательно, предоставит больше или меньше информации для подтверждения диагноза. Но если с выбором оптимальной базовой последовательности MR-сканирования сложностей не возникает и результат MRI будет зависеть в немалой степени от умения оператора использовать весь программный арсенал, то относительно выбора контрастного агента для проведения CE MRV вопросов в последние годы появилось немало. Но, так или иначе, исследования по использованию контрастных препаратов линии «пула крови» для проведения CE MRV с целью исключения DVT необходимо продолжить. С нашей точки зрения, с учетом того, что препараты гадоксетовой кислоты и гадопентетовой кислоты являются линейными, наиболее безопасным при проведении любых MR-ангиографических исследований является зарегистрированный в России циклический контрастный препарат, содержащий гадобутрол. В связи с имеющимися относительными ограничениями в применении линейных гадолиниевых контрастных препаратов при проведении MRI-исследований перспективными являются исследования по использованию при проведении 3D CE MRV контрастных препаратов, содержащих Fe_3O_4.

Таким образом, на сегодняшний день использование в клинической практике контрастных препаратов из серии «пула крови» для CE MRV остается в мире предметом активных дискуссий [125, 126]. Однако в связи с имеющимися ограничениями в более активном использовании контрастных препаратов «пула крови» перспективным является усовершенствование методик проведения бесконтрастной MRV, т. к. большое количество ранее проведенных исследований показывает, что быстро и полно

визуализировать вены нижних конечностей и таза возможно и без дополнительного использования любых контрастных препаратов. Основная проблема заключается в умении правильно использовать уже разработанное или имеющееся в распоряжении специалистов программное обеспечение. Одним из таких инструментов является метод усиления MRV за счет вычитания пиковой артериальной составляющей (VESPA) [16]. Доказательством этого могут быть исследования, проведенные в 2019 г. H. Chen et al. (2018) (рис. 8) [78].

Отдельного внимания заслуживает обсуждение вопроса комплексной диагностики VTE. Как нами было отмечено выше, первые попытки использования MRI в режиме ангиопульмонографии были безуспешными. Появление более быстрых градиентов и лучших алгоритмов при выполнении 3D MR-Angiography показало определенные перспективы использования этого метода в диагностике VTE. В связи с этим, с нашей точки зрения, необходимы исследования возможности одновременного проведения непрямой 3D CE MR-AngioPulmonography и 3D CE MR-Venography, причем, если того требует ситуация, с дополнительным усилением изображения путем прямого дистального введения контраста непосредственно в венозную магистраль. Таких работ на сегодняшний момент нет. Насколько оправдан будет такой подход, покажет время. Но, в принципе, на сегодня в диагностике DVT, этого грозного осложнения, 3D MR-AngioPulmonography тяжело соперничать с 3D CE CT-AngioPulmonography, основными недостатками которой остаются лучевая нагрузка на пациента и определенная нефротоксичность йодсодержащих препаратов. Что касается последнего аспекта, то, как было показано и с Gd-содержащими контрастными препаратами, при их использовании во время проведения MRI не все так однозначно. В отношении же дополнительной лучевой нагрузки на пациента во время проведения любых CT-исследований можно заметить, что использование в последние годы многодетекторных систем, работающих в режиме не только 128, но и 320 срезов, позволяет проводить обследование быстро, а следовательно, с минимальной лучевой нагрузкой. При этом не будем забывать, что и технический прогресс в разработке новых сканирующих MR-систем не стоит на месте и в настоящее время уже проводятся клинические исследования по использованию MR-систем с магнитным полем, равным не только 3 и 5 Тл, но и 10 Тл. В отношении диагностики гемодинамических нарушений у пациентов с хроническими заболеваниями вен пока нет исследований с использованием этих самых современных томографических систем.

Литература

1. Criqui M.H., Jamosmos M., Fronek A. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: The San Diego Population Study. Submitted 2002, San Diego population study. J. Vasc Surg. 2004;37(5):823–828. DOI: 10.1093/aje/kwg166.
2. Eklof B., Perrin M., Delis K.T. et al. Updated terminology of chronic venous disorders: the Vein–Term transatlantic interdisciplinary consensus document. J Vasc Surg. 2009;49(2):498–501. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.09.014.
3. Yamaki T., Nozaki M., Sakurai H. et al. Presence of lower limb deep vein thrombosis and prognosis in patients with symptomatic pulmonary embolism: preliminary report. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37:225–231. DOI: 10.1016/j.ejvs.2008.08.018.
4. Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet. 2012;379:1835–1846. DOI: 10.1016/s0140-6736 (11) 61904-1.
5. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med. 1998;158:585–593. DOI: 10.1001/archinte.158.6.585.
6. Houman F.M., Lopes R.D., Stashenko G.J. Treatment of venous thromboembolism: guidelines translated for the clinician. J Thromb Thrombolysis. 2009;28:270–275. DOI: 10.1007/s11239-009-0374-7.
7. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation. 2003;107:122–130. DOI: 10.1161/01.cir.0000078464.82671.78.
8. Yamaki T., Nozaki M., Sakurai H. et al. Uses of different D-dimer levels can reduce the need for venous duplex scanning to rule out deep vein thrombosis in patients with symptomatic pulmonary embolism. J Vasc Surg. 2007;46:526–532. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.05.026.
9. Girard P., Sanchez O., Leroyer C., Musset D., Meyer G. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance. Chest. 2005;128:1593–1600. DOI: 10.1378/chest.128.3.1593.
10. Christie A., Rodidti G. Radiological Imaging and Intervention in Venous Thrombosis. Chapter in Book: Deep Vein Thrombosis, edited by Cheng Gregory. IntechOpen. 2012:78–98. DOI: 10.5772/33605.
11. Spritzer C.E., Arata M.A., Freed K.S. Isolated pelvic deep venous thrombosis: relative frequency as detected with MR imaging. Radiology. 2001;219:521–525. DOI: 10.1148/radiology.219.2.r01ma25521.
12. Miller N., Satin R., Tousignant L., Sheiner N.M. A prospective study comparing duplex scan and venography for diagnosis of lower-extremity deep vein thrombosis. Cadiovasc Surg. 1996;4(4):505–508. DOI: 10.1016/0967-2109 (95) 00148-4.
13. Suwanabol P.A., Tefera G., Schwarze M.L. Syndromes associated with the deep veins: phlegmasia cerulean dolens, May-Thurner syndrome, and nutcracker syndrome. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther. 2010;22(4):223–230. DOI: 10.1177/1531003511400426.14. Marston W., Fish D., Unger J., Keagy B. Incidence of and risk factors for iliocaval venous obstruction in patients with active or healed venous leg ulcers. J Vasc Surg. 2011;53(5):1303-1308. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.10.120.
15. Oguzkurt L., Ozkan U., Ulusan S. et al. Compression of the Left Common Iliac Vein in Asymptomatic Subjects and Patients with Left Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. Journal of Vascular and International Radiology. 2008;19(3):366–370. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.09.007.
16. Hsu Y.C., Huang Y.K., Hsu L.S. et al. Using non-contrast-enhanced magnetic resonance venography for the evaluation of May-Thurner syndrome in patients with renal insufficiency. Medicine. 2019;98(52):18427. DOI: 10.1097/MD.0000000000018427.
17. Davidson B.L., Elliot C.G., Lensing A.W. Low accuracy of color Doppler ultrasound in the detection of proximal leg vein thrombosis in asymptomatic high-risk patients: the RD heparin arthroplasty group. Ann Int Med. 1992;117:735–738. DOI: 10.7326/0003-4819-117-9-735.
18. Holtz D.J., Debatin J.K., McKinnon G.C. et al. MR venography of the calf: value of flow-enhanced time-of-flight echoplaner imaging. Amer J of Roentgenology. 1996;166(3):663–668. DOI: 10.2214/air.166.3.8623646.
19. Wells P.S., Lensing A.W., Davidson B.L. et al. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery: a meta-analysis. Ann Intern Med. 1995;122:47–52. DOI: 10.7326/0003-4819-122-1-199501010-00008.
20. Aschauer M., Deutschmann H.A., Stollberger R. et al. Value of blood pool contrast agent in MR venography of the lower extremities and pelvis: Preliminary results in 12 patients. J Magnetic Resonance in Medicine. 2003;50(5):993–1002. DOI: 10.1002/mrm.10607.
21. Leen E., Averkiou M., Arditi M. et al. Dynamic contrast enhanced ultrasound assessment of the vascular effects of novel therapeutics in early stage trials. Eur Radiol. 2012;22:1442–1450. DOI: 10.1007/s00330-011-2373-2.
22. Hocke M., Dietrich C.F. New technology–combined use of 3D contrast enhanced endoscopic ultrasound techniques. Ultraschall Med. 2011;32(3):317–318. DOI: 10.1055/s-0031-1274695.
23. Claudon M., Cosgrove D., Albrecht T. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) — Update 2008. Ultraschall Med. 2008;29(1):28–44. DOI: 10.1055/s-2007-963785.
24. Dietrich C.F., Averkiou M., Barr R.G. et al. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound — CEUS. Ultrasound Int Open. 2018;4(1):2–15. DOI: 10.1055/s-0043-123931.
25. Jenssen C., Hocke M., Fusaroli P. et al. EFSUMB Guidelines on Interventional Ultrasound (INVUS), Part IV — EUS-guided Interventions: General aspects and EUS-guided sampling (Long Version). Ultraschall Med. 2015;37(2):33–76. DOI: 10.1055/s-0035-1553785.
26. Dietrich C.F., Averkiou M., Barr R.G. et al. How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound — CEUS. Ultrasound Int Open. 2018;4(1):2–15. DOI: 10.1055/s-0043-123931.
27. Delis K.T., Bjarnanson H., Wennberg P.W. Successful iliac vein and inferior vena cava stenting ameliorates venous claudication and improves venous outflow, calf muscle pump function, and clinical status in post-thrombotic syndrome. Ann Surg. 2007;245(1):130–139. DOI: 10.1097/01.sla.0000245550.36159.93.
28. Garg N., Gloviczki P., Karimi K.M. et al. Factors affecting outcome of open and hybrid reconstructions for malignant obstruction of iliofemoral veins and inferior vena. J Vasc Surg. 2011;53(2):383–393. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.08.086.
29. Ghaye B., Szapiro D., Willems V., Dondelinger R.F. Pitfalls in CT venography of lower limbs and abdominal veins. Am J Roentgenol. 2002;178(6):1465–1471. DOI: 10.2214/ajr.178.6.1781465.
30. Shi W.Y., Wang L.W., Wang S.J. et al. Combined Direct and Indirect CT Venography (Combined CTV) in Detecting Lower Extremity Deep Vein Thrombosis. Medicine. 2016;95(11):1–7. DOI: 10.1097/md.0000000000003010.
31. Loud P.A., Katz D.S., Bruce D.A. et al. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. Radiology. 2001;219(2):498–502. DOI: 10.1148/radiology.219.2.r01ma26498.

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

Методы снижения частоты контраст-индуцированного острого почечного повреждения после чрескожных коронарных вмешательств

А.А. Хильчук[1–3], профессор С.А. Абугов[2], профессор С.Г. Щербак[3], д.м.н. Д.В. Гладышев[1,3]

[1]СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Сестрорецк
[2]ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва
[3]СПбГУ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Контраст-индуцированное острое почечное повреждение (КИ-ОПП) — это ятрогенное повреждение паренхимы почек, развивающееся вследствие введения йодсодержащего рентгеноконтрастного средства (РКС). Ежегодно растет количество пациентов, получающих высокотехнологичную кардиологическую помощь, увеличивается расход РКС, и, соответственно, возрастает частота встречаемости КИ-ОПП после коронарографии и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). КИ-ОПП приводит к увеличению частоты и количества осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, длительности госпитализации, необходимости в заместительной почечной терапии, а также связана с пятикратным увеличением внутригоспитальной смертности. КИ-ОПП чаще встречается у пациентов с хронической болезнью почек. Профилактика и лечение опираются на минимизацию объема РКС путем применения стратегий уменьшения объема контраста или использования специального оборудования, включая интракоронарный ультразвук или оптическую когерентную томографию. Также может применяться целый ряд различных дополнительных мер для снижения риска КИ-ОПП, в т. ч. использование лучевого доступа, ишемическое прекондиционирование, гемодинамическая поддержка у пациентов из группы высокого риска. Авторами представлены обзор методов профилактики КИ-ОПП и анализ технических аспектов, способных улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с высоким риском КИ-ОПП после ЧКВ.

Ключевые слова: *повреждение почек, рентгеноконтрастные средства, профилактика почечного повреждения, чрескожное коронарное вмешательство, коронарография.*

Для цитирования: *Хильчук А.А., Абугов С.А., Щербак С.Г., Гладышев Д.В. Методы снижения частоты контраст-индуцированного острого почечного повреждения после чрескожных коронарных вмешательств. РМЖ. 2021;1:43–48.*

ABSTRACT

Methods to reduce the rate of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary interventions

A.A. Khil'chuk[1–3], S.A. Abugov[2], S.G. Shcherbak[3], D.V. Gladyshev[1,3]

[1]City Hospital No. 40, Saint Petersburg, Sestroretsk
[2]B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow
[3]Saint Petersburg State University, Saint Petersburg

Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) is an iatrogenic injury of kidney parenchyma occurring after the administration of iodinated radiocontrast agent (RCA). The number of patients who receive high-technology cardiologic care increases annually, the consumption of RCA also increases. The result is a higher rate of CI-AKI after coronary angiography and percutaneous coronary interventions. CI-AKI increases the rate and number of cardiovascular complications, the length of in-hospital stay, and the need in renal replacement therapy and is also associated with a 5-fold increase in the hospital mortality rate. CI-AKI is more common in patients with chronic kidney disease. Preventive and treatment strategies for CI-AKI involve minimization of RCA via the reduction of its volume or the use of specific equipment (e.g., intravascular ultrasound or optical coherence tomography). Various additional measures to reduce the risk of CI-AKI can be applied as well, i.e., radial approach, ischemic preconditioning, hemodynamic support in high-risk patients. The authors review the methods for CI-AKI prevention and analyze technical aspects to improve the quality of medical care in patients with high risk of CI-AKI after percutaneous coronary interventions.

Keywords: *kidney injury, radiocontrast agents, prevention of kidney injury, percutaneous coronary intervention, coronary angiography.*

For citation: *Khil'chuk A.A., Abugov S.A., Shcherbak S.G., Gladyshev D.V. Methods to reduce the rate of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary interventions. RMJ. 2021;1:43–48.*

Введение

Контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИ-ОПП) — это развитие острого почечного повреждения (ОПП) после введения рентгеноконтрастного средства (РКС) при отсутствии альтернативной этиологии [1]. Существует несколько определений КИ-ОПП, но на сегодняшний день общепринятым является определение, предложенное «Инициативой по улучшению глобальных исходов лечения пациентов с болезнью почек» (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO), согласно которому под КИ-ОПП понимают повышение сывороточного креатинина (СКр) более чем на 0,3 мг/дл, или 26,5 мкмоль/л, в течение 48 ч после введения РКС или его повышение более чем на 50% в течение 7 дней после введения РКС [2–4].

Частота КИ-ОПП у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), варьирует от 5,3%

до 44,5% [3, 4]. Развитие КИ-ОПП напрямую связано с неблагоприятными исходами, такими как увеличение сроков пребывания в стационаре и расходов на лечение, необратимое повреждение почек с исходом в хроническую болезнь почек (ХБП) различных стадий, а также неблагоприятные сердечно-сосудистые события, необходимость в заместительной почечной терапии и смерть [1, 5–7].

Специфического эффективного лечения КИ-ОПП не существует, поэтому первичной целью является профилактика ОПП. Несмотря на проведение множества исследований, посвященных различным фармакологическим стратегиям для предотвращения КИ-ОПП перед ЧКВ [1, 8], имеются ограниченные доказательства эффективности подобных стратегий в интра- или послеоперационном периоде. Данный обзор посвящен обсуждению доступных в настоящее время интра- и послеоперационных стратегий снижения частоты КИ-ОПП.

Патофизиология контраст-индуцированного острого повреждения почек

Патофизиология КИ-ОПП многофакторна и изучена в деталях лишь в последние годы (рис. 1). РКС индуцирует высвобождение эндотелина и аденозина из эндотелия почечного клубочка, а также влияет на снижение продукции оксида азота и простагландинов, что в совокупности вызывает сосудистый спазм. Гипоперфузия почечной паренхимы на фоне спазма приводит к гипоксии чувствительного к ишемии коркового вещества почек [1, 8]. Кроме того, РКС оказывает прямое токсическое воздействие на эпителиальные клетки канальцев (осмотический нефроз), а вязкость РКС препятствует доставке кислорода из крови. Эти механизмы запускают высвобождение активных форм кислорода, тем самым повышая окислительный стресс [1, 8]. Кроме прямого воздействия РКС существуют другие факторы, способствующие развитию КИ-ОПП, например эмболизация атеросклеротическим содержимым из аортальных атеросклеротических бляшек при работе через бедренный доступ [9], перипроцедурная гипотензия и кровотечение, вызывающие ишемическое повреждение почек. Эти механизмы сами по себе могут вызывать ОПП и усиливать вредное воздействие РКС, особенно при сложном ЧКВ у пациентов с высоким риском [8, 10].

Факторы риска КИ-ОПП

Частота КИ-ОПП может достигать 47% у пациентов с тяжелой ХБП, определяемой при расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл / мин / 1,73 м^2 (по формуле CKD-EPI [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration]). СКФ ниже 30 мл / мин / 1,73 м^2 более чем трехкратно повышает риск развития КИ-ОПП по сравнению с нормальной СКФ [11].

Почечная гипоперфузия является важнейшим фактором риска развития КИ-ОПП. Кардиологическими причинами гипотензии и гипоперфузии могут быть кардиогенный шок, острая сердечная недостаточность, острый коронарный синдром (ОКС) и другие состояния [7, 11, 12]. Прочие факторы, тесно связанные с развитием КИ-ОПП, — пожилой и старческий возраст (75 лет и старше), сахарный диабет, анемия любой этиологии и низкая фракция выброса левого желудочка [1, 7, 12]. Дегидратация является важным фактором риска развития

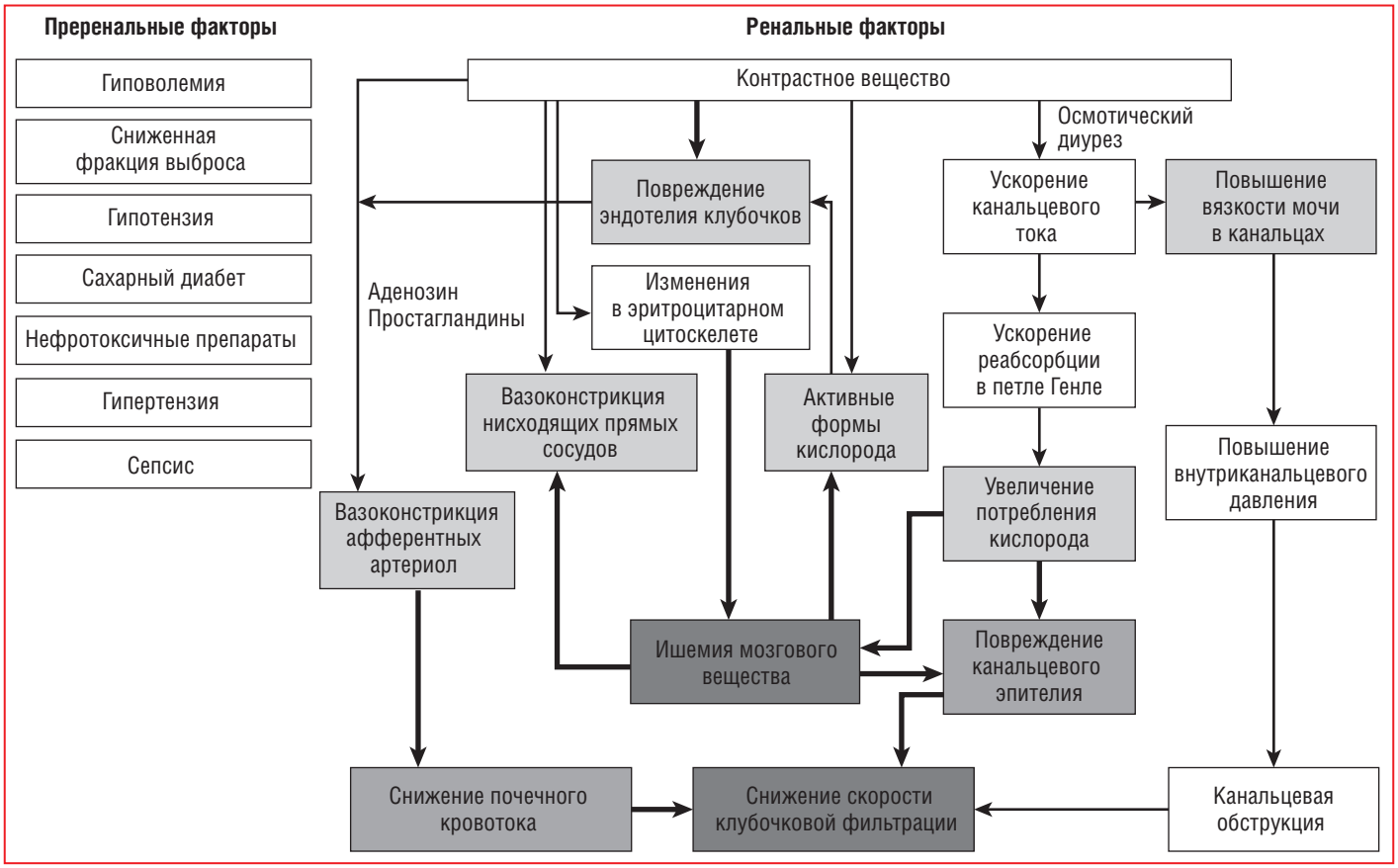


Рис. 1. Патофизиология КИ-ОПП

КИ-ОПП, т. к. повышает концентрацию РКС в канальцах и замедляет его выведение [1, 13, 14]. Оценка риска имеет первостепенное значение у пациентов с выявленным высоким риском КИ-ОПП и проводится с помощью валидированных шкал (табл. 1 и 2).

Предоперационные стратегии профилактики КИ-ОПП

Одна из самых важных предоперационных мер, позволяющих снизить вероятность возникновения КИ-ОПП, — это достаточная гидратация до и после рентгеноконтрастного вмешательства. Она должна быть основана в первую очередь на внутривенном введении 0,9% раствора NaCl, поскольку прочие растворы не продемонстрировали каких-либо преимуществ в профилактике ОПП (раствор бикарбоната Na, 0,45% раствор NaCl и др.) [1, 2, 15–17]. В ряде исследований тем не менее продемонстрировано, что индивидуальный подбор объема гидратации, основанный на оценке конечно-диастолического давления левого желудочка [18, 19], центрального венозного давления [20], ведет к снижению уровня КИ-ОПП по сравнению со стандартным протоколом внутривенной гидратации. При планировании ЧКВ необходимо прекратить прием любых нефротоксических препаратов не менее чем за 24–48 ч до введения РКС [1, 7, 8].

В ряде небольших рандомизированных исследований (РКИ), в которых сравнивали эффективность различных лекарственных средств, таких как N-ацетилцистеин, бикарбонат натрия, триметазидин, фенолдопам и др., было продемонстрировано снижение частоты КИ-ОПП в группах пациентов, получавших указанные лекарственные средства. В крупных РКИ ни одно лекарственное средство на сегодняшний день не показало достоверной пользы с целью профилактики КИ-ОПП [16, 21]. Единственное исключение — сильнодействующие статины (главным образом, розувастатин), которые пациенты получали непосредственно до и сразу после введения РКС. Благодаря плейотропному эффекту статины действуют как стабилизаторы эндотелия сосудов почек, повышая выработку оксида азота. Также они обладают антиоксидантным, противовоспалительным и антитромботическим действием. В 2 контролируемых РКИ, включавших пациентов с высоким риском развития КИ-ОПП, которым выполнялись коронарная ангиография (КАГ) и ЧКВ, перипроцедурный прием розувастатина приводил к снижению частоты развития КИ-ОПП на 62% в сравнении со стандартной внутривенной профилактикой [22–24].

Стратегии уменьшения объема рентгеноконтрастного средства

Объем введенного РКС прямо пропорционален риску развития КИ-ОПП [3, 25], а его цитотоксическое воздействие более выражено при наличии у пациента ХБП. Отношение объема РКС к клиренсу креатинина (КК) (объем РКС/КК) >2 определяется как самостоятельный предиктор КИ-ОПП у пациентов с СКФ <30 мл / мин / 1,73 м^2 [18], и, как следствие, предпочтительным является значение «объем РКС/КК» <1. У пациентов из группы риска применение разведенного РКС (50% 0,9% NaCl на 50% РКС) является известной мерой для уменьшения объема контраста и одновременного сохранения приемлемого качества изображения.

Таблица 1. Стратификация рисков развития КИ-ОПП по R. Mehran et al. (2004) [12]

Фактор риска				Баллы
Гипотензия (САД <80 мм рт. ст. или >1 ч инотропной поддержки)				5
Внутриаортальная баллонная контрпульсация				5
ХСН (NYHA III/IV или недавний отек легких)				5
Возраст >75 лет				4
Сахарный диабет				3
Анемия (мужчины: HCT<0,39, женщины: HCT<0,36)				3
СКФ <20 мл/мин				6
СКФ 20—40 мл/мин				4
СКФ 40—60 мл/мин				2
Объем рентгеноконтрастного средства				1 балл за каждые 100 мл
Результат, баллы	**0—3**	**4—6**	**7—8**	**>9**
Риск КИ-ОПП	Низкий — 7,5%	Средний — 14%	Высокий — 26,1%	Очень высокий — 57,3%
Риск диализа	0,04%	0,12%	1,09%	12,6%

Примечание. *КИ-ОПП — контраст-индуцированное острое почечное повреждение, САД — систолическое артериальное давление, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — New York Heart Association, HCT — гематокрит, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.*

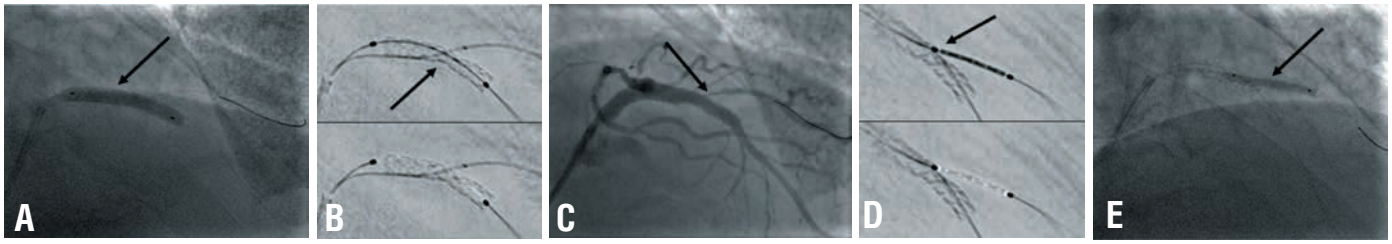
Таблица 2. Стратификация рисков развития КИ-ОПП по M. Maioli et al. (2010) [14]

Фактор риска				Баллы
Введение контрастного вещества в предыдущие 72 ч				3
Фракция выброса левого желудочка <45%				2
СКр перед процедурой > исходного СКр				2
Исходный СКр >132,6 мкмоль/л (>1,5 мг/дл)				2
Сахарный диабет				2
СКФ <44 мл/мин				2
Возраст >73 лет				1
Результат, баллы	**0—3**	**4—6**	**7—8**	**>9**
Риск КИ-ОПП	Низкий — 1,1%	Средний — 7,5%	Высокий — 22,3%	Очень высокий — 52,1%

Примечание. *КИ-ОПП — контраст-индуцированное острое почечное повреждение, СКр — сывороточный креатинин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.*

Предложены следующие стратегии интраоперационного уменьшения объема РКС [26]:

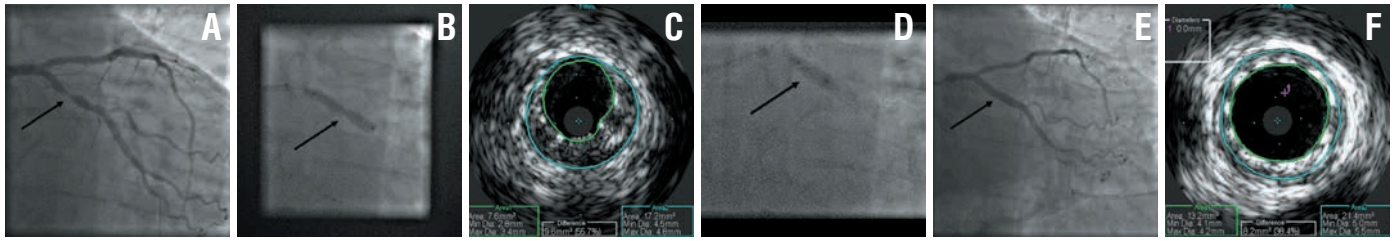
- Использование диагностических катетеров 5F без боковых отверстий.
- Просмотр ранее выполненных коронарных ангиограмм, чтобы избежать выполнения новых диагностических снимков без необходимости.



А — имплантация зотаролимус-покрытого стента 3,5×26 мм (указан стрелкой); В — субтракционный режим визуализации стента StentViz: стрелкой указано недостаточное раскрытие стента в стенозе ПМЖВ; С — критический стеноз устья ДВ после имплантации стента ПМЖВ (указан стрелкой); D — субтракционный режим визуализации стента StentViz: стрелкой указано позиционирование проксимального маркера зотаролимус-покрытого стента 2,5×22 мм в устье ДВ; Е — постдилатация устья ДВ баллонным катетером 2,5×22 мм (указан стрелкой).

ЛКА — левая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ДВ — диагональная ветвь

Рис. 2. Применение методов субтракционной визуализации стента



А — критический стеноз ОА (указан стрелкой); В — имплантация зотаролимус-покрытого стента 4,0×22 мм, стрелкой указано недостаточное раскрытие стента в стенозе ОА; С — ИКУЗ после имплантации стента ОА, видна мальаппозиция стента; D — оптимизация стента баллонным катетером высокого давления 4,5×9 мм в стенте (указан стрелкой); Е — финальный ангиографический результат (указан стрелкой); F — ИКУЗ после баллонной ангиопластики в стенте, видно полное раскрытие стента в ОА.

ОА — огибающая артерия, ИКУЗ — интракоронарный ультразвук, ХБП — хроническая болезнь почек

Рис. 3. Стентирование ОА под контролем ИКУЗ у пациента с ХБП

- Использование по возможности двухпроекционной (бипланарной) ангиографии.
- Использование разведенного РКС, ограничение его объема, вводимого за одну инъекцию.
- Применение методов субтракционной визуализации стента: StentViz и StentVesselViz (GE Healthcare, Франция), StentBoost (Phillips, Нидерланды) и др. (рис. 2) для минимизации контрольных съемок после этапов стентирования.
- Использование увеличенной частоты кадров (15 или 30 в секунду) для повышения качества изображения диагностических ангиограмм и оценки конечного результата ЧКВ.
- Уменьшение объема РКС в направляющем катетере путем забора пара или откачки перед введением оборудования.
- Применение интракоронарного ультразвука (ИКУЗ), оптической когерентной томографии (ОКТ) с декстраном и измерение фракционного резерва кровотока (ФРК) или мгновенного безволнового соотношения (instantaneous wave-free ratio, iFR).
- Выполнение трансторакальной эхокардиографии при бесконтрастном ЧКВ для выявления перикардиального экссудата до и после операции.

Обосновано применение специализированных систем для контролируемой гидратации. Система RenalGuard (RenalGuard Solutions, США) — устройство, которое позволяет оптимизировать внутривенную гидратацию путем регулировки вводимого объема раствора и контроля диуреза пациента. За 1 ч до операции внутривенно вводится фуросемид и по достижении диуреза, равного 300 мл/ч, выполняется ЧКВ. Контролируемая объемом диуреза сопоставимая внутривенная гидратация продолжается во время операции и 4 ч после нее. В результате достижения высокого диуреза концентрация РКС значительно разводится, следовательно, его токсическое воздействие на почки снижается. Рандомизированные исследования, в которых сравнивается гидратация, отрегулированная с помощью RenalGuard, со стандартными протоколами гидратации, показали снижение частоты КИ-ОПП на 53% у пациентов со средней и тяжелой формами ХБП, которым выполнялись КАГ и ЧКВ [4, 26, 27]. Использование RenalGuard должно рассматриваться как мера по снижению риска КИ-ОПП.

Внутрисосудистая визуализация

Внутрисосудистая визуализация — основа протокола ЧКВ с нулевым или сверхмалым объемом РКС (рис. 3). Самым часто используемым методом внутриартериальной визуализации является ИКУЗ. В исследовании MOZART [28] 83 пациента были рандомизированы на 2 группы: ЧКВ с помощью классической контрастной ангиографии и ЧКВ с помощью ИКУЗ для уменьшения объема вводимого РКС. Операторам рекомендовалось принимать меры по уменьшению объема контраста у пациентов из обеих групп. Средний объем РКС составил 20 (12,5; 30) мл у пациентов из группы ИКУЗ против 64,5 (42,8; 97) мл у пациентов из группы контрастной ангиографии (p<0,001). Достоверной разницы в показателях КИ-ОПП выявлено не было. Исследование MOZART II (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02743156), целью которого была оценка различий частоты КИ-ОПП, проводится в настоящий момент.

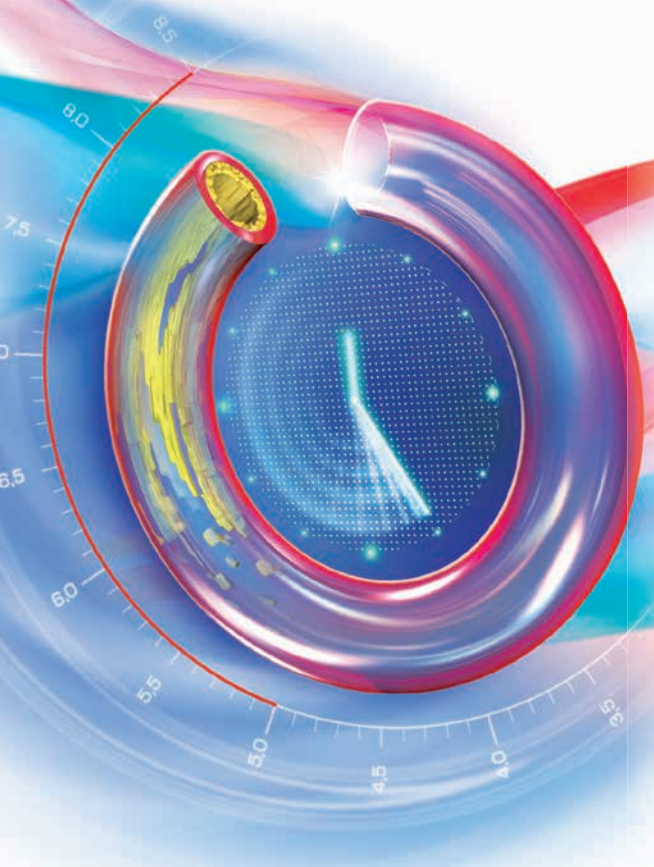
Z.A. Ali et al. (2016) [29] предложили протокол выполнения ЧКВ без РКС у 31 пациента со сниженной СКФ

розувастатин

МЕРТЕНИЛ®

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕР- И ДИСЛИПИДЕМИИ[1]

ЗАМЕДЛЯЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА[1]



Применяется однократно, внутрь, независимо от приема пищи и времени суток[1]

Верни чистоту сосудам!

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА МЕРТЕНИЛ®

Регистрационный номер: ЛСР-000278/10. Торговое название: Мертенил®. **Международное непатентованное название:** розувастатин. **Фармакотерапевтическая группа:** гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор (статин). **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг. **Показания к применению:** Мертенил® показан для лечения: **1.** Гиперхолестеринемии и других смешанных дислипидемических состояний, в том числе гипертриглицеридемии, для снижения повышенной концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина В и триглицеридов в сыворотке крови в качестве дополнения к диетотерапии и другим немедикаментозным методам. **2.** Семейной гиперхолестеринемии в качестве дополнения к диетотерапии и другим методам липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. **3.** Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. **4.** В качестве первичной профилактики основных сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистой смерти, инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии и артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (>2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **Противопоказания для дозы розувастатина 5, 10 и 20 мг:** повышенная чувствительность к розувастатину; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз, а также любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; тяжелые нарушения функции почек; миопатия; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; непереносимость лактозы; **Для дозы розувастатина 40 мг также:** гипотиреоз; личный или семейный анамнез мышечных заболеваний; миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; чрезмерное употребление алкоголя; пациентам монголоидной расы; одновременный прием фибратов. **Способ применения и дозы:** перед началом лечения препаратом пациенту следует соблюдать диету с применением продуктов с низким содержанием холестерина, которая должна быть продолжена и во время всего периода лечения. Дозы препарата следует подбирать индивидуально. Принимать внутрь, в любое время суток, независимо от приема пищи, не разжевывать и не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой. Начальная доза препарата составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости через 4 недели можно провести коррекцию дозы. При назначении дозы 40 мг рекомендовано тщательное наблюдение врача. Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. **Побочные действия:** головная боль; головокружение; астенический синдром; сахарный диабет 2-го типа (частота развития будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска); крапивница; сыпь, кожный зуд; запор, тошнота, боли в животе; миалгия; миопатии. С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в полной версии инструкции по применению препарата. **Условия хранения:** в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 30°С в оригинальной упаковке. **Срок годности:** 3 года.

1.Инструкция по медицинскому применению препарата Мертенил®

120 ЛЕТ Гедеон Рихтер

Реклама

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»
Россия, 119049, Москва,
4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: +7(495) 987-18-80
e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.
Регистрационное удостоверение ЛСР-000278/10

(16±8 мл / мин / 1,73 м^2). ЧКВ без РКС выполнялось через несколько дней после КАГ с использованием минимального количества РКС. Протокол основан на рутинном выполнении ИКУЗ, а также измерении ФРК коронарных артерий. ФРК определялся перед ЧКВ для подтверждения физиологической значимости стенозов и после ЧКВ для оценки результата стентирования. ИКУЗ использовался для определения проксимальных и дистальных зон имплантации, выбора длины стента и оценки тактики постдилатации, а также для оценки конечного результата. Результатом такого подхода была меньшая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в краткосрочном и отдаленных периодах у всех пациентов в группе ИКУЗ.

ОКТ в сравнении с ИКУЗ обеспечивает лучшее разрешение и более четкое определение внутрисосудистой анатомии и артериальных структур, например включений кальция, тромбоза и др. ОКТ требует адекватного наполнения просвета артерии для получения изображения, что обычно достигается при помощи РКС, однако существует возможность выполнения ОКТ при помощи низкомолекулярного декстрана [30, 31]. ОКТ на основе декстрана дает сравнимое качество изображения и почти такие же пространственные характеристики среды. Тем не менее опыт проведения ЧКВ при помощи ОКТ на основе декстрана с нулевым или сверхмалым объемом РКС незначителен [30, 31]. Декстран не считается нефротоксическим в объемах, используемых при ЧКВ (<100 мл), несмотря на классический обзор о декстран-индуцированном ОПП при больших его объемах (>1 л) [32]. Среди других побочных эффектов декстрана — анафилактическая реакция и коагулопатия [30]. Необходимо дальнейшее изучение безопасности данного подхода, прежде чем давать рекомендации по его широкому применению.

Ишемическое прекондиционирование

Механизм ишемического прекондиционирования остается малоизученным. Одна из его теорий состоит в том, что повышение циркуляции брадикининов, оксида азота и эритропоэтина в крови снижает степень повреждения при ишемии/гипоперфузии почек, тем самым уменьшая риск развития КИ-ОПП [33]. Протокол прекондиционирования с 4 циклами попеременного 5-минутного раздувания и 5-минутного сдувания манжеты на правой руке пациента до ЧКВ испытывался в небольшом рандомизированном исследовании F. Er et al. (2012) [33]. Исследователи рандомизировали 100 пациентов с СКФ <60 мл / мин / 1,73 м^2, которым выполнялись КАГ и КАГ с ЧКВ, на группу ишемического прекондиционирования и группу стандартного лечения. Прекондиционирование было связано с абсолютным снижением риска КИ-ОПП на 28% (отношение шансов [ОШ] 0,21; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,07–0,57; p=0,002). В другом рандомизированном исследовании, включавшем 225 пациентов с инфарктом миокарда без элевации сегмента ST, которым выполнялось ЧКВ [34], проводилось ишемическое посткондиционирование — инфляция и дефляция баллонного катетера в инфаркт-связанной артерии в течение 30 с после стентирования. В результате наблюдалось снижение уровня КИ-ОПП (12,4% против 29,5%; p=0,002), однако возможность внедрения удаленного ишемического прекондиционирования в обычную клиническую практику требует более уверенных доказательств.

Сосудистый доступ

Использование лучевого доступа связано со снижением риска крупных кровотечений по сравнению с таковым при бедренном доступе. В метаанализе 6 исследований оценивали артериальный доступ и риск КИ-ОПП у 26 185 пациентов после ЧКВ. Лучевой доступ был связан с более низким риском развития КИ-ОПП (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,39–0,67; p<0,0001) [7, 9], чем бедренный, однако метаанализ был ограничен различными определениями КИ-ОПП во включенных исследованиях и различиями сопутствующих заболеваний и протоколов лечения в группах трансрадиального и трансфеморального доступов. В исследовании MATRIX-ACCESS 8210 пациентов с ОКС, которым выполнялось ЧКВ, были рандомизированы в группы лучевого и бедренного доступов [35]. КИ-ОПП было выявлено у меньшего числа пациентов из группы лучевого доступа в сравнении с группой бедренного доступа, — 15,4% против 17,4% соответственно (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,77–0,98; p=0,02). Имеющиеся доказательства свидетельствуют о преимуществе лучевого доступа перед бедренным в снижении риска развития КИ-ОПП.

Выводы

Несмотря на широкое внедрение рекомендованных профилактических мер, КИ-ОПП остается частым осложнением после введения РКС при КАГ и ЧКВ, а пациенты с ХБП имеют высокий риск развития КИ-ОПП. Инновационные интра- и послеоперационные стратегии по минимизации риска КИ-ОПП обоснованы, а одна из самых важных мер — это уменьшение объема РКС. Бесконтрастная ЧКВ и ЧКВ со сверхмалым объемом РКС значительно снижают частоту КИ-ОПП, но требуют использования внутрисосудистой визуализации (ИКУЗ и ОКТ) и разведенного РКС. Артериальный доступ через лучевую артерию должен быть методом выбора, чтобы снизить риск крупного кровотечения и возможную эмболизацию атеросклеротическим содержимым при навигации катетера в нисходящей и брюшной аорте.

Использование гемодинамической поддержки у пациентов с высоким риском и ишемическое прекондиционирование представляют интерес, но необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности данных подходов. Дальнейшие исследования должны быть направлены на обоснование этих стратегий с целью улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с высоким риском развития КИ-ОПП.

Благодарность

Коллектив авторов выражает благодарность заведующему отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» к.м.н. С.В. Власенко за помощь в подготовке публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с данной публикацией.

Литература

1. Azzalini L., Spagnoli V., Ly H.Q. Contrast-Induced Nephropathy: From Pathophysiology to Preventive Strategies. Canadian Journal of Cardiology. 2016;32(2):247–255. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.05.013.
2. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron — Clinical Practice. 2012;120(4):179-184. DOI: 10.1159/000339789.

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

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 редколлегией, 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, таблицах и рисунках на литературный источник приводят 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 пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подрисуночной 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*

Реклама

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!