КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2016, том 25, номер 3. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.С.МОИСЕЕВ *профессор, акад. РАН*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Г.П.АРУТЮНОВ *профессор, зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

Ю.Б.БЕЛОУСОВ *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

Дж.ВИДИМСКИ *зав. кафедрой кардиологии института усовершенствования врачей и фармацевтов, Прага*

А.П.ГОЛИКОВ *профессор, акад. РАН, клиника НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва*

И.И.ДЕДОВ *профессор, акад. РАН, директор эндокринологического центра, зав. кафедрой эндокринологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

А.ЗАНКЕТТИ *университет Милана, Италия*

А.Б.ЗБОРОВСКИЙ *профессор, акад. РАН, институт клинической и экспериментальной ревматологии, Волгоград*

В.Т.ИВАШКИН *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

А.Я.ИВЛЕВА *профессор, Москва*

Р.С.КАРПОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии СибГМУ, Томск*

Ж.Д.КОБАЛАВА *профессор, зав. кафедрой пропедевтики и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, Москва*

В.Г.КУКЕС *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой пропедевтики и клинической фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Р.Д.КУРБАНОВ *профессор, директор специализированного центра кардиологии, Ташкент*

Н.А.МУХИН *профессор, акад. РАН , зав. кафедрой внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Е.Л.НАСОНОВ *профессор, акад. РАН, директор института ревматологии, зав. кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Р.Г.ОГАНОВ *профессор, акад. РАН, центр профилактической медицины, Москва*

В.И.ПЕТРОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии мед. академии, Волгоград*

С.В.СИДОРЕНКО *профессор, НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург*

В.П.ФИСЕНКО *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Е.И.ЧАЗОВ *профессор, акад. РАН, директор РКНПК, Москва*

А.Г.ЧУЧАЛИН *профессор, акад. РАН, директор института пульмонологии, зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

РЕДАКТОР

С.В.МОИСЕЕВ *профессор*

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

5 **Комбинированная терапия даклатасвиром и асунапревиром у диализных больных хроническим гепатитом С**

О.С. Аришева, С.В. Моисеев, О.Н. Котенко

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

11 **Эволюция сартанов или все ли сартаны одинаковы?**

Е.Н. Карева

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

22 **Фибрилляция предсердий при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: клинико-прогностическое значение и проблемы лечения**

Е.В. Кохан, Г.К. Киякбаев, А.А. Шаваров

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

31 **Оценка влияния генетических факторов на отдаленный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда**

М.В. Солодун, С.Б. Аксентьев, А.А. Никифоров, С.В. Селезнев, С.С. Якушин

37 **Предикторы раннего ответа на стартовую высокодозовую липидснижающую терапию у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска**

Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М.А. Воробьева

42 **Влияние амлодипина на показатели суточного мониторирования АД и сосудистую жесткость у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом**

Е.А. Анисимова, Н.В. Реброва, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, И.И. Богомолова, О.Л. Саркисова

45 **Маркеры сердечно-сосудистого старения: эффекты многокомпонентной терапии**

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, И.М. Семагина

РЕВМАТОЛОГИЯ

53 **Некоторые аспекты анти-интерлейкин-6 терапии при ревматоидном артрите**
П.И. Новиков, С.В. Моисеев

ЛЕКЦИЯ

59 **Современные возможности фармакотерапии хронического панкреатита**
Я.С. Циммерман

64 **Повышение секреции альдостерона у больных с хронической сердечной недостаточностью и пути ее нормализации**
В.Г. Кукес, А.Б. Прокофьев, А.С. Жестовская, В.В. Смирнов

67 **Лекарственные поражения легких**
С.А. Бабанов, Д.С. Будаш

РЕКОМЕНДАЦИИ

73 **Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга-Страусс): рекомендации по диагностике и лечению**
С.В. Моисеев, П.И. Новиков, Е.С. Загвоздкина

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

79 **Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией**
Д.А. Сычев, Е.Е. Сосновский, В.А. Отделенов

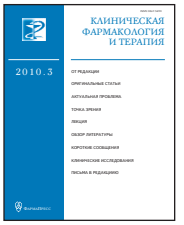
КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

83 **Атипичный гемолитико-уремический синдром в педиатрической практике**
В.Х. Алтынова, Х.М. Эмирова, Н.Б. Нигматуллина, С.С. Рахимжанова, М.Б. Бамыш, С.Е. Исаков

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

90 **Оценка потребления противоэпилептических препаратов в амбулаторной практике**
Е.Н. Бочанова, Н.А. Шнайдер, С.К. Зырянов, Д.В. Дмитренко, Д.А. Журавлев, К.Г. Ноздрачев, В.В. Богданов, О.Ф.Веселова

e-mail: clinpharm@mtu-net.ru



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2016, 1-5

1 Гастроэнтерология, гепатология
Антитромботические средства
Ревматология

2 Антимикробная химиотерапия
Дерматология
Проблемы эндокринологии

3 Кардиология: факторы риска (специальный выпуск)

4 Кардиология
Ревматология
Проблемы урологии

5 Пульмонология
Нефрология
Неврология и психиатрия

ИНДЕКСЫ 71305 и 47217 каталога Роспечати

В издании журнала принимает участие Российское общество терапевтов

ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ

На журнал можно подписаться в любом отделении связи. Индексы 71305 и 47217 (на год).

Желающие могут подписаться непосредственно в редакции. Для этого необходимо перечислить 400 руб.

ООО “ФАРМАПРЕСС”. ИНН 7717030876, КПП 771701001. Расчетный счет 40702810300010188331 в ЗАО ЮниКредит Банк, г. Москва, корр. счет 30101810300000000545, БИК 044525545

В графе назначение платежа указать: за подписку на журнал Клиническая фармакология и терапия и свой адрес.

Помимо 4 основных номеров журнала подписчики получат один специальный выпуск журнала (номер 3).

Если Вы не получили выписанный журнал, просьба сообщить об этом в редакцию по электронной почте или по телефону (499) 248 25 44. Соответствующий номер будет Вам выслан. Ориентировочные сроки рассылки 5 номеров журнала - (1) март, (2-3) июнь, (4) август, (5) ноябрь.

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Комбинированная терапия даклатасвиром и асунапревиром у диализных больных хроническим гепатитом С

О.С. Аришева[1,2], С.В. Моисеев[3], О.Н. Котенко[1,2]

[1]Российский университет дружбы народов, [2]ГБУЗ "Городская клиническая больница №52" ДЗМ,
[3]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Хроническая HCV-инфекция часто встречается у больных хронической болезнью почек, получающих лечение гемодиализом, и ассоциируется с увеличением риска неблагоприятных исходов, в том числе после трансплантации почки. Эффективность комбинированной терапии пегилированным интерфероном-α и рибавирином в сниженной дозе у диализных больных хроническим гепатитом С ограниченная. Даклатасвир и асунапревир — это препараты прямого противовирусного действия, которые не выводятся почками, что позволяет назначать их больным, получающим лечение гемодиализом. В первых клинических исследованиях частота стойкого вирусологического ответа при лечении даклатасвиром и асунапревиром у диализных больных, инфицированных HCV 1b генотипа, достигла 95-100% и не отличалась от таковой у пациентов без нарушения функции почек.

Ключевые слова. *HCV-инфекция, диализ, противовирусная терапия, даклатасвир, асунапревир.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 5-10.

Лечение программным диализом ассоциируется с увеличением риска инфицирования вирусом гепатита С (HCV) [1], хотя, как и в общей популяции, распространенность HCV-инфекции в диализных отделениях варьируется в широких пределах — от 1% до более 70% [2]. Распространенность HCV-инфекции у диализных пациентов низкая (<5%) в большинстве стран Северной Европы, выше (около 10%) в странах Южной Европы и США и еще выше (10-50% и более) в развивающихся странах Азии, Латинской Америки и Африки. В России антитела к HCV выявляют у 11,3% больных, получающих заместительную почечную терапию; при этом среди сопутствующих заболеваний у таких больных хронический гепатит С занимает четвертое место после артериальной гипертонии, гиперпаратиреоза и ИБС [3]. Следует отметить, что приведенные показатели дают только общее представление о распространенности HCV-инфекции, которая может значительно отличаться не только в разных странах, но и в диализных отделениях в одной стране. Например, в некоторых отделениях гемодиализа в США частота HCV-инфекции превышала 20% [4]. В Российской Федерации доля пациентов, инфицированных HCV, в диализных отделениях составляет от 2% до 40-50% [5]. Кроме того, в разных странах периодически регистрируют вспышки HCV-инфекции у диализных пациентов. F. Fabrizi и соавт. проанализировали сообщения о 45 таких вспышках (n=335) за последние 20 лет [6]. В большинстве случаев распространение HCV-инфекции происходило нозокомиальным путем и было связано с нарушением правил дезинфекции и асептики. В то же время отмечается общее снижение

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5.

распространенности HCV-инфекции, что отчасти связано с более активным внедрением этиотропного лечения у диализных пациентов.

HCV-инфекция у диализных больных характеризуется медленным прогрессированием, бессимптомным течением и более низкими показателями активности аминотрансфераз и вирусной нагрузки [7-9]. Тем не менее, при формировании цирроза печени переносимость диализа снижается, повышается частота геморрагических осложнений, гипоальбуминемии, гипогликемии, гипофосфатемии [10], а портальная гипертензия может привести к нарушению вентиляционной функции легких, гиповолемии, артериальной гипотензии, что затрудняет терапию программным гемодиализом [11]. HCV-инфекция у диализных пациентов ассоциируется с повышенным риском смерти от заболевания печени и сердечно-сосудистых осложнений. По данным мета-анализа 14 наблюдательных исследований более чем у 140000 больных, получавших длительную терапию гемодиализом, наличие антител к HCV сопровождалось увеличением риска смерти от любых причин в 1,35 раза (95% доверительный интервал [ДИ] 1,25-1,47), смерти от печеночных осложнений в 3,82 раза (95% ДИ 1,92-7,61) и смерти от сердечно-сосудистых причин в 1,26 раза (95% ДИ 1,10-1,45) [12].

HCV-инфекция вызывает ухудшение исходов трансплантации почки, оказывая влияние на выживаемость как пациентов, так и почечного трансплантата. Применение иммуносупрессивных препаратов в посттрансплантационном периоде приводит к значительному увеличению вирусной нагрузки и способствует прогрессированию хронического гепатита С [10]. Увеличивается частота внепеченочных осложнений, а также HCV-индуцированного возвратного гломерулонефрита (как мембранозного, так и криоглобулинемического), что сокращает сроки функционирования донорского органа [13]. F. Fabrizi и соавт. провели мета-анализ 18 наблюдательных исследований (n=133530), в которых изучалось влияние хронического гепатита на выживаемость после трансплантации почки [14]. HCV-инфекция ассоциировалась с увеличением риска смерти от любых причин в 1,85 раза (95% ДИ 1,49-2,31) и потери трансплантата в 1,76 раза (95% ДИ 1,46-2,11). Тем не менее, HCV-инфекция не является противопоказанием к трансплантации почки, так как она позволяет увеличить отдаленную выживаемость больных [15]. D. Roth и соавт. в ретроспективном исследовании у 230 HCV-инфицированных пациентов выявили увеличение риска смерти в первые 6 месяцев после трансплантации, однако в последующем он значительно снизился (0,32; 95% ДИ 0,17-0,62) по сравнению с таковым у больных, остававшихся в листе ожидания [16]. Интересным результатом этого исследования стало быстрое и стойкое снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин у HCV-инфицированных реципиентов почечного трансплантата. Учитывая неблагоприятные последствия HCV-инфекции, эксперты KDIGO рекомендуют проводить противовирусную терапию HCV-инфицированным больным с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящимся в листе ожидания трансплантации почки [2].

Эффективность комбинированной терапии пегилированным интерфероном-α и рибавирином у диализных больных хроническим гепатитом С относительно невысокая. По данным мета-анализа 11 клинических исследований, в целом стойкого вирусологического ответа (СВО) при лечении этими препаратами удалось достичь у 60% больных с HCV-инфекцией, получавших терапию гемодиализом [17]. Частота досрочного прекращения лечения, в основном из-за развития анемии и инфекций, составила 18%. Рибавирин выводится почками, поэтому у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью отмечают трехкратное увеличение его уровня в крови. Соответственно, у диализных пациентов препарат следует применять осторожно в дозе не более 200 мг/сут, особенно с учетом того факта, что он не диализируется. Назначение рибавирина часто сопровождается развитием тяжелой и трудно контролируемой анемии, которая требует введения высоких доз эритропоэтина и/или трансфузии эритроцитной массы, что значительно удорожает противовирусную терапию на основе интерферона. Лечение пегилированным интерфероном-α и рибавирином возможно только до трансплантации почки, так как после операции интерферон значительно увеличивает риск отторжения почечного трансплантата. Если в диализный период удается достичь СВО, то после трансплантации почки не наблюдается рецидив HCV-инфекции несмотря на комбинированную иммуносупрессивную терапию [18].

Применение препаратов прямого противовирусного действия, подавляющих репликацию HCV, позволило значительно улучшить результаты лечения хронического гепатита С, вызванного вирусом 1-го генотипа, и увеличить частоту СВО до 95-100%. Одной из современных высокоэффективных и безопасных безинтерфероновых схем противовирусной терапии хронического гепатита С является комбинация ингибитора комплекса репликации NS5A даклатасвира и ингибитора протеазы NS3 асунапревира [19]. В отличие от некоторых других препаратов, обладающих прямой противовирусной активностью в отношении HCV, таких как софосбувир, даклатасвир и асунаправир не выводятся почками, а метаболизируются в печени и элиминируются с желчью, поэтому их фармакокинетика не меняется у больных с нарушением функции почек [20,21], что позволяет применять даклатасвир и асунапревир у больных, получающих лечение программным гемодиализом.

В пострансплантационном периоде значительно увеличивается фармакологическая нагрузка (трехкомпонентные иммуносупрессивные схемы, коррекция дислипидемии и артериальной гипертонии), что может ограничивать применение комбинаций прямых противовирусных препаратов за счет межлекарственных взаимодействий. Это является еще одним доводом в пользу

противовирусной терапии HCV-инфекции в диализный период.

Эффективность даклатасвира и асунапревира у пациентов с HCV-инфекцией, не страдающих нарушением функции почек

В клинических исследованиях установлены высокая эффективность и хороший профиль безопасности комбинированной терапии даклатасвиром и асунапревиром у пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным HCV 1b генотипа, в том числе у больных с "нулевым" ответом на терапию пегилированным интерфероном-α и рибавирином и у больных с непереносимостью интерферона-α или противопоказаниями к его назначению [22].

В самом крупном международном рандомизированном клиническом исследовании III фазы HALLMARK-DUAL эффективность комбинированной терапии даклатасвиром в дозе 60 мг/сут и асунапревиром в дозе 100 мг два раза в сутки в течение 24 недель изучали у 747 больных, инфицированных HCV 1b генотипа и распределенных на три когорты [23]. Первую когорту составили 307 больных, ранее не получавших противовирусную терапию и рандомизированных (2:1) на группы терапии комбинацией даклатасвир+асунапревир и плацебо. После завершения исследования все пациенты группы плацебо также получили комбинированную терапию даклатасвиром и асунапревиром в течение 24 недель. Во вторую когорту были включены 205 больных с частичным или "нулевым" ответом на предыдущую терапию пегилированным интерфероном-α и рибавирином, а в третью когорту – 235 больных, у которых имелись непереносимость интерферона-α или противопоказания к его назначению (депрессия, анемия, нейтропения, F3-F4 стадия фиброза печени с тромбоцитопенией). Доля пациентов с циррозом печени в трех когортах составляла 16%, 31% и 47%, соответственно.

Уже через 2 недели после начала лечения даклатасвиром и асунапревиром концентрация HCV RNA снизилась в среднем на 4,85 $\log_{10}$ МЕ/л. Через 4 недели вирусная нагрузка была <25 МЕ/л или не определялась у 83% первичных больных хроническим гепатитом С, у 73% больных, не ответивших на предыдущую "двойную" противовирусную терапию, и у 68% больных с непереносимостью интерферона-α или противопоказаниями к его назначению. Частота достижения СВО через 12 недель после завершения противовирусной терапии в трех когортах составила 91%, 82% и 83%, соответственно. Она не зависела от возраста, пола, расы, исходной вирусной нагрузки, генотипа ИЛ-28В, а также наличия цирроза печени (рис. 1). Эффективность даклатасвира и асунаправира снижалась у пациентов, исходно имевших мутации L31M и Y93 в NS5A-регионе HCV. Доля таких больных составила 11%. Переносимость двух препаратов была хорошей, в том числе у пациентов с противопоказаниями к назначению интерферона-α и больных циррозом печени. Частота и характер нежелательных явлений были сходными у больных, получавших комбинацию даклатасвира и асунапревира и плацебо. Основными нежелательными явлениями были головная боль, слабость, диарея, тошнота. Пятикратное повышение активности аминотрансфераз и увеличение концентрации общего билирубина более чем в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы наблюдались менее чем у 2% больных каждой группы и носили преходящий характер.

Рис. 1. Частота $СВО_{12}$ в разных группах больных по данным клинического исследования HALLMARK-DUAL [23]

Эффективность и безопасность даклатасвира и асунапревира у диализных больных хроническим гепатитом С

Недавно были опубликованы результаты исследований (проводились в Японии), показавших эффективность и безопасность комбинированной терапии даклатасвиром и асунапревиром у пациентов с хроническим гепатитом С, находившихся на лечении гемодиализом. В первое исследование был включен 21 пациент в возрасте 50-79 лет (медиана 63 года), в том числе 15 (71,4%) мужчин [23]. У всех пациентов имелась хроническая HCV-инфекция, вызванная вирусом 1-го генотипа (генотипы 1b, 1a и неизвестный: 19, 1 и 1, соответственно). У 4 больных диагностировали компенсированный цирроз печени, а у 3 – исходно выявили мутацию Y93 региона NS5A HCV. Длительность лечения гемодиализом составляла 1,5-33 года (медиана 7 лет). Основными причинами хронической болезни почек были сахарный диабет (38%) и гломерулонефрит (33%). Шесть пациентов ранее получали терапию пегилированным интерфероном-α и рибавирином (у 2 из них развился рецидив HCV-инфекции, а у 4 ответ на лечение отсутствовал); у остальных противовирусные препараты ранее не применяли. Даклатасвир (60 мг один раз в день) и асунапревир (100 мг два раза в день) назначали внутрь на 24 недели. Во время исследования пациентов обследовали через 2, 4, 6 и 8 недель, а затем каждые 4 недели. Пациентов наблюдали в течение 12 недель после завершения противовирусной терапии.

После начала комбинированной терапии сывороточ-

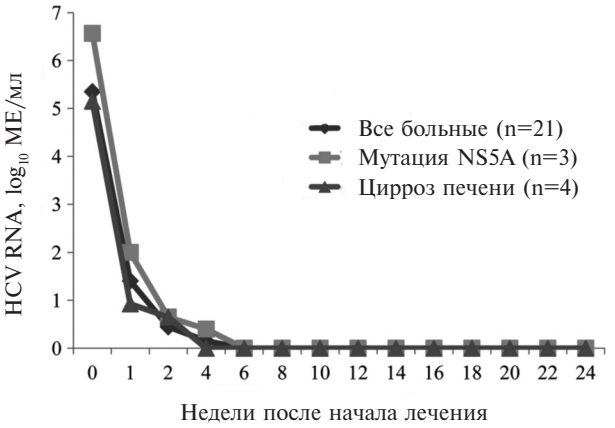


Рис. 2. Средние изменения вирусной нагрузки при лечении даклатасвиром и асунапревиром у больных с HCV-инфекцией [23]

ная концентрация HCV RNA быстро снижалась, в том числе у больных, имевших исходно мутацию гена NS5A HCV или цирроз печени (рис. 2). Быстрый вирусологический ответ был достигнут у 85,7% (18/21) больных, а через 6 недель HCV RNA не определялась у всех пациентов. Частота СВО через 12 недель после завершения противовирусной терапии составила в целом 95,5% (20/21). СВО был достигнут у всех 4 больных циррозом печени и у всех 3 больных, имевших исходно мутацию Y93 в регионе NS5A. Вирусологическая неэффективность наблюдалась у 1 из 21 диализного больного, получавших даклатасвир и асунапревир. У 62-летнего мужчины без цирроза печени с генотипом TT ИЛ28B вирус перестал определяться в сыворотке через 6 недель после начала комбинированной терапии. Достигнутый ответ сохранялся до конца лечения, но через 4 недели после его завершения развился рецидив инфекции. Исходно у пациента отсутствовали мутации в регионе NS5A, ассоциирующиеся с резистентностью. Однако с помощью полимеразной цепной реакции была выявлена мутация D168E в регионе NS3. 24-недельную терапию завершили 20 (95,5%) пациентов.

Случаев смерти не было. Один больной (4,5%) прекратил лечение через 12 недель вследствие почти 10-кратного повышения активности АЛТ и тромбоцитопении. Однако активность АЛТ и число тромбоцитов быстро нормализовались после прекращения лечения, а у пациента был достигнут СВО. Основными нежелательными явлениями были анемия, назофарингит и увеличение активности АЛТ, которое наблюдалось у 14,3% (3/21) больных, в том числе более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы – у 9,5% (2/21). Анемия была легкой и могла быть связана с заболеванием почек.

Во втором исследовании эффективность и безопасность даклатасвира и асунапревира сравнивали у диализных пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, и больных хроническим гепатитом С и нормальной функцией почек [24]. В исследование включали только пациентов, не имевших исходно мутаций, которые ассоциируются с резистентностью вируса (в позиции L31 или Y93), т.е. HCV дикого типа. Пациенты получали даклатасвир (60 мг один раз в день) и асунапревир (100 мг два раза в день) в фиксированных дозах амбулаторно. Лечение продолжали в течение 24 недель. Сывороточную концентрацию HCV RNA измеряли до начала терапии, через 2, 4, 8 и 12 недель, в конце терапии и через 12 недель после ее завершения (а у части пациентов – через 24 ч после начала лечения). В группу сравнения для каждого диализного пациента подбирали (по возрасту, полу и наличию цирроза печени) двух пациентов с хронической HCV-инфекцией и нормальной функцией почек, которые начали противовирусную терапию даклатасвиром и асунапревиром в тот же период. В исследование были включены 29 больных, находившихся на гемодиализе, и 193 пациента с нормальной функцией почек. Среди них для последующей оценки были отобраны 28 диализных пациентов и 56 больных, составивших контрольную группу. У всех пациентов определялся генотип 1b. Доля пациентов с компенсированным циррозом печени составила 39,3% в обеих группах. Исходная сывороточная активность АЛТ была значительно ниже у диализных пациентов ($p<0,0001$). У одного пациента без дисфункции почек при прямом секвенировании исходно определялась мутация в позиции 168 региона NS3, однако через 12 недель после начала лечения у него наблюдалась эрадикация HCV RNA, а после завершения противовирусной терапии был достигнут СВО. Распределение пациентов по полиморфизму ИЛ28B (*rs8099917*) не отличалось между группами.

Снижение сывороточной концентрации HCV RNA через 24 ч после начала противовирусной терапии определяли у 73 больных, чтобы оценить очень ранний вирусологический ответ. Медиана снижения вирусной нагрузки составила 3,1 (2,3-4,3) $\log_{10}$ МЕ/мл у диализных пациентов и 2,8 (1,6-3,6) $\log_{10}$ МЕ/мл у пациентов без дисфункции почек (рис. 3). Степень ее снижения в основной группе была более выраженной ($p=0,0329$). Через 2 и 4 недели после начала лечения HCV RNA не определялась в сыворотке у 50,0% и 89,3% больных основной группы, соответственно (рис. 4). У всех диализных пациентов клиренс HCV RNA был отмечен в течение 8 недель. Напротив, частота достижения авиремии через 2 и 4 недели в контрольной группе составила 21,4% и 67,8%, соответственно, а у 2 (3,6%) пациентов вирусная нагрузка продолжала определяться в сыворотке через 12 недель после начала лечения. У этих 2 пациентов впоследствии наблюдался вирусологический прорыв. У диализных пациентов клиренс HCV RNA из сыворотки происходил быстрее, чем у больных без нарушения функции почек ($p=0,0017$).

Частота вирусологического ответа в конце курса противовирусной терапии достигла 100% и 96,4% в основной и контрольной группах, соответственно. У одного пациента без нарушения функции почек выявили реци-

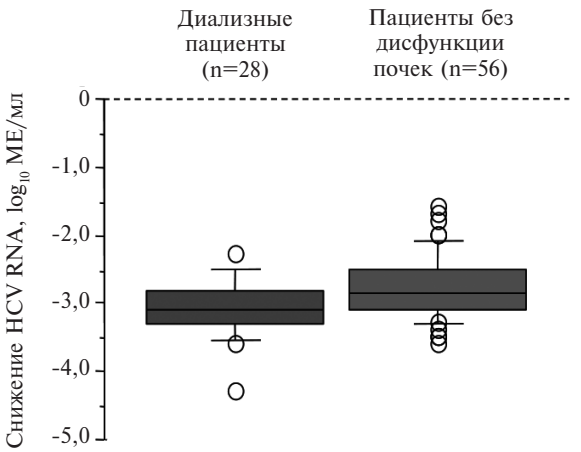


Рис. 3. Снижение вирусной нагрузки через 24 ч после начала терапии даклатасвиром и асунапревиром у больных, получавших и не получавших лечение диализом [24]

див через 4 недели после завершения терапии. Соответственно, частота СВО составила 100% у диализных больных и 94,6% у пациентов без дисфункции почек.

Сывороточная концентрация АЛТ значительно снизилась после начала противовирусной терапии у больных, находившихся на гемодиализе, хотя она находилась в пределах нормы (<35 МЕ/л) у всех за исключением одного пациента. В контрольной группе сывороточная активность АЛТ также снизилась у всех больных и нормализовалась через 2 недели у 87,5% пациентов. Минимальное значение активности АЛТ после начала терапии составило 8 (2-22) МЕ/мл у диализных пациентов и 17,5 (5-49) МЕ/мл у больных без нарушения функции почек.

Серьезных нежелательных явлений в обеих группах не наблюдали. Сывороточные концентрации гемоглобина не изменились. Увеличение активности АЛТ отмечалось у 6 (21,4%) диализных пациентов и 15 (26,8%) больных без нарушения функции почек. Лечение было прекращено из-за гепатотоксичности у 1 диализного пациента (через 12 недель; АЛТ 184 МЕ/л) и 3 больных без дисфункции почек (через 8 недель: 231, 608 и 219 МЕ/л, соответственно). Активность АЛТ быстро нормализовалось после прекращения терапии, а через 12 недель после завершения терапии у всех пациентов был зафиксирован СВО. Других случаев прекращения лечения из-за нежелательных явлений не было.

Высокая эффективность даклатасвира и асунапревира была также продемонстрирована еще в одном исследовании у 10 диализных больных, инфицированных HCV 1b генотипа [25]. У 2 из них исходно выявили мутацию L31M в регионе NS5A вируса. У всех пациентов отмечено быстрое достижение авиремии и достигнут СВО через 12 недель после завершения противовирусной терапии.

Заключение

Высокая распространенность и неблагоприятное прогностическое значение HCV-инфекции у диализных пациентов определяют необходимость в разработке эффективных и безопасных методов лечения хронического гепатита С у таких больных. Особое значение эрадикация HCV имеет для больных терминальной хронической почечной недостаточностью, которым планируется трансплантация почки, учитывая неблагоприятное влияние вирусной инфекции на выживаемость пациентов и почечного трансплантата. Хотя комбинированная терапия пегилированным интерфероном-α и рибавирином в сниженной дозе позволяет достичь СВО у значительной части диализных больных хроническим гепатитом С, тем не менее, эффективность ее ограниченная. В связи с этим более перспективным представляется применение безинтерфероновых схем терапии препаратами прямого противовирусного действия, которые не выводятся почками и могут быть использованы во время гемодиализа. Результаты первых клинических исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость комбинированной терапии даклатасвиром и асунапревиром в течение 24 недель у диализных больных хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1b генотипа. Частота $СВО_{12}$ достигала 95-100%, в том числе у боль-

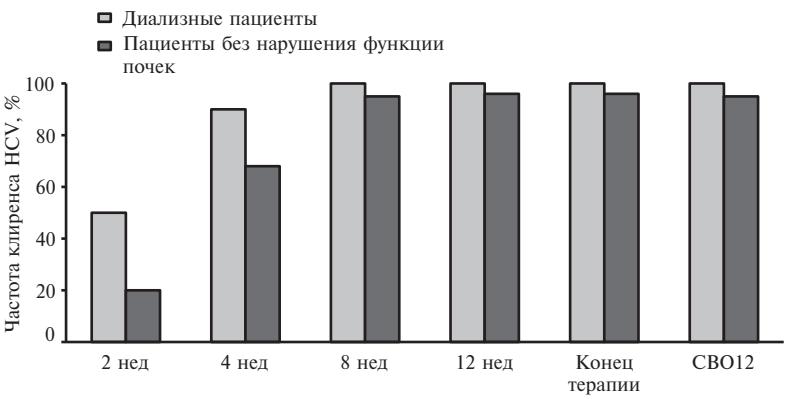


Рис. 4. Частота достижения авиремии в различные сроки после начала лечения даклатасвиром и асунапревиром у диализных больных хроническим гепатитом С и пациентов без нарушения функции почек

ных компенсированным циррозом печени, и не отличалась от таковой у пациентов без нарушения функции почек. Среди российских больных хроническим гепатитом С, преобладает субгенотип 1b (52,8% больных хроническим гепатитом С) [26], а в не-азиатской популяции (в том числе Европейской) наблюдается низкая распространенность первичных мутаций, ассоциирующихся с резистентностью [27], что позволяет рассчитывать на высокую эффективность комбинированной терапии даклатасвиром и асунапревиром у большинства пациентов.

Статья подготовлена при поддержке "БМС"

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect 2011;17:107-15.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2008;(109):S1-99.
3. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). Нефрология и диализ 2013;1:106-7.
4. Sivapalasingam S, Malak SF, Sullivan JF, et al. High prevalence of hepatitis C infection among patients receiving hemodialysis at an urban dialysis center. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:319–24.
5. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). Нефрология и диализ 2013;1:106-7.
6. Fabrizi F, Messa P. Transmission of hepatitis C virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. Int J Artif Organs 2015;38(9):471-80.
7. Yasuda K, Okuda K, Endo N, et al. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. Gastroenterology 1995;109(4):1296-300.
8. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of antihepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. J Am Soc Nephrol 2000; 11(10):1896–902.
9. Furusyo N, Hayashi J, Ariyama I, et al. Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. Am J Gastroenterol 2000;95(2):490-6.
10. Аришева О.С., Гармаш И.В., Котенко О.Н. Лечение HCV-инфекции у диализных пациентов. Клин фармакол тер 2015;24(2):21-5.
11. Милованова С.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Комягин Ю.В. Профилактика и лечение вирусных гепатитов В и С у больных на программном гемодиализе. Гепатологический форум 2009;4:19-26.
12. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality? J Viral Hepat 2012;19(9):601-7.
13. Dominguez-Gil B, Morales JM. Transplantation in the patients with hepatitis C. Transpl Int 2009;22(12):1117-31.
14. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Meta-analysis of observational studies: hepatitis C and survival after renal transplant. J Viral Hepat 2014;21(5):314-24.
15. Ladino M, Pedraza F, Roth D. Hepatitis C Virus Infection in Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol 2016 Apr 19. pii: ASN.2016010030. [Epub ahead of print].
16. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, Ciancio G, Sageshima J, Kupin W, et al. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. J Am Soc Nephrol 2011;22:1152–60.
17. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Antiviral therapy (pegylated interferon and ribavirin) of hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical studies. J Viral Hepat 2014;21:681–689.
18. Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. J Hepatol 2008;49(4): 613–24.
19. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Щаницына С.Е. Комбинация даклатасвира и асунапревира в лечении хронического гепатита С у больных, инфицированных HCV 1 генотипа. Клин фармакол тер 2015;24(4):21-6.
20. Garimella T, Wang R, Luo WL, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of daclatasvir in subject with renal function impairment. Antivir Ther 2015;20(5): 535–43.
21. Garimella T, He B, Luo WL, et al. Asunaprevir pharmacokinetics and safety in subjects with impaired renal function. Hepatology 2013;58(10):430A.
22. Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng CY, et al.; HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. Lancet 2014;384(9954):1597-605.
23. Suda G, Kudo N, Nagasaka A, Furuya K, Yamamoto Y, Kobayashi T, et al. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol DOI 10.1007/s00535-016-1162-8.
24. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Takaguchi K, Ishikawa T, Tsuji K, et al. Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. J Gastroenterol. 2016 Mar 7. [Epub ahead of print].
25. Miyazaki R, Miyagi K. Effect and safety of daclatasvir-asunaprevir combination therapy for chronic hepatitis C virus genotype 1b-infected patients on hemodialysis. Ther Apher Dial 2016 Apr 21. [Epub ahead of print].
26. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. Эпидемиология и инфекционные болезни, 20012, 3, 4-10.
27. McPhee F, Suzuki Y, Toyota J, et al. Elderly and cirrhotic patients without baseline NS5A polymorphisms in HCV genotype 1b have very high sustained virologic responses to daclatasvir plus asunaprevir. The 24th Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Istanbul, Turkey, March 12-15, 2015.

Daclatasvir and asunaprevir combination in hemodialysis patients with chronic hepatitis C

O.S. Arisheva, S.V. Moiseev, O.N. Kotenko

Chronic HCV-infection is common in hemodialysis patients and increases a risk of unfavorable outcomes prior and after kidney transplantation. Efficacy of combination antiviral treatment with pegylated interferon-alfa and low-dose ribavirin in dialysis patients with chronic hepatitis C is limited. Daclatasvir and asunaprevir are novel direct acting antiviral agents. Both medications are mainly eliminated through liver and can be administered to dialysis patients. In the first clinical studies, sustained viologic response rate after antiviral treatment with daclatasvir and asunaprevir in dialysis patients infected with HCV 1b was up to 95-100% and was similar to that in patienths without kidney dysfuction.

Key words. *HCV-infection, dialysis, antiviral treatemnt, daclatasvir, asunaprevir.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 5-10.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Эволюция сартанов или все ли сартаны одинаковы?

Е.Н. Карева

Кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии им. акад. П.В. Сергеева
ГОУ ВПО "Российский государственный научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова"

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы 8 блокаторов ангиотензиновых рецепторов (сартанов; БРА), которые отличаются по химическому строению и клинической эффективности. Сартаны применяют для лечения не только артериальной гипертонии, но и сердечной недостаточности и диабетической нефропатии, в том числе при непереносимости ингибиторов АПФ. БРА очень хорошо переносятся при монотерапии и в комбинации с другими препаратами, обеспечивая высокую приверженность пациентов к лечению. В обзоре приведен сравнительный анализ фармакокинетических и фармакодинамических свойств сартанов.

Ключевые слова. *Сартаны, рецепторы ангиотензина II, антигипертензивная терапия, фармакокинетика.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 11-21.

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в том числе БРА, во всех рекомендациях отнесены к препаратам первой линии в лечении артериальной гипертонии (АГ). БРА используются в клинической практике с 1995 года и за это время показали себя эффективными антигипертензивными средствами с отличным профилем безопасности.

Величина АД зависит от трех параметров: работы сердца, сопротивления сосудов и объема/реологических свойств крови. Воздействие только на один из этих факторов с помощью лекарственных средств обычно сопровождается достаточно быстрой утратой гипотензивного эффекта и восстановлением АД до исходных значений, в то время как воздействие сразу на два, а лучше на три параметра позволяет достичь более стойкого контроля АД. Все три фактора зависят от активности РААС, поэтому лекарственные препараты, тормозящие эту систему, характеризуются высокой эффективностью в лечении АГ. Из этого не следует, что подобранная схема антигипертензивной терапии, даже при включении в нее блокаторов РААС, будет действовать всегда. Включение контррегуляторных механизмов – дело времени. "Ускользание" эффекта характерно для всех антигипертензивных средств, хотя вероятность и сроки этого феномена могут отличаться. Среди блокаторов РААС он более характерен для ингибиторов АПФ и в меньшей степени – для БРА. Компенсировать ослабление действия антигипертензивных средств приходится повышением дозы и/или добавлением препарата другого механизма действия.

Выделяют 4 класса блокаторов РААС: ингибиторы АПФ, сартаны, антагонисты альдостерона и прямые ингибиторы ренина. Основным медиатором системной и тканевой РААС является ангиотензин II (АТII), который связывается с рецепторами четырех типов. AT_1-рецепторы широко представлены в сосудах, ткани головного мозга, сердца, почек, надпочечников и нервных волокон. AT_2-рецепторы в большом количестве экспрессируются в тканях плода, однако после рождения их количество прогрессивно снижается. У взрослых эти рецепторы в небольших количествах содержатся в ткани почек, надпочечников, сердца, головного мозга, матки, яичников и др. [1].

Все АТ-рецепторы относятся к суперсемейству рецепторов, семь раз пронизывающих мембрану (7TM-GPCR1) и ассоциированных с G-белком. Активация AT_1-рецепторов сопровождается увеличением активности фосфолипазы С и фосфатидилинозитольного цикла, что приводит к выходу кальция из внутриклеточного депо. Взаимодействие АТII с AT_1-рецепторами опосредует следующие эффекты гормона в тканях-мишенях: сосуды – уменьшение просвета, пролиферация фибробластов и миоцитов, продукция цитокинов, в том числе интерлейкина (ИЛ)-6; сердце – увеличение

Адрес: Москва, 119992, ул. Б. Пироговская д. 9а.

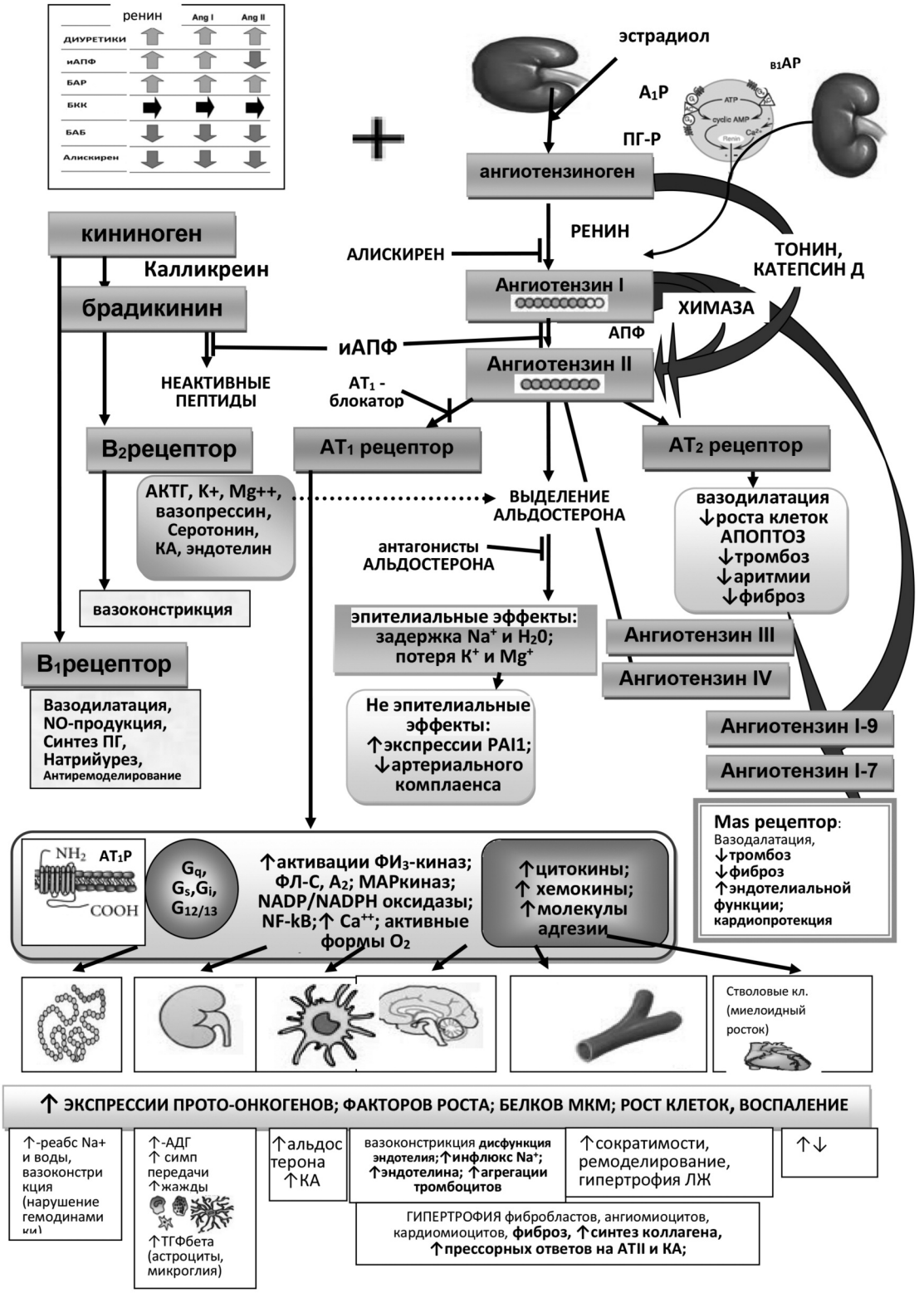


Рис. 1. Функции РААС и воздействие лекарственных средств

силы сокращения и возбудимости, гипертрофия миокарда; головной мозг – секреция вазопрессина, жажда, гиперактивация симпатической нервной системы; надпочечники – секреция альдостерона и норадреналина/адреналина; почки – увеличение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, сужение артериол,

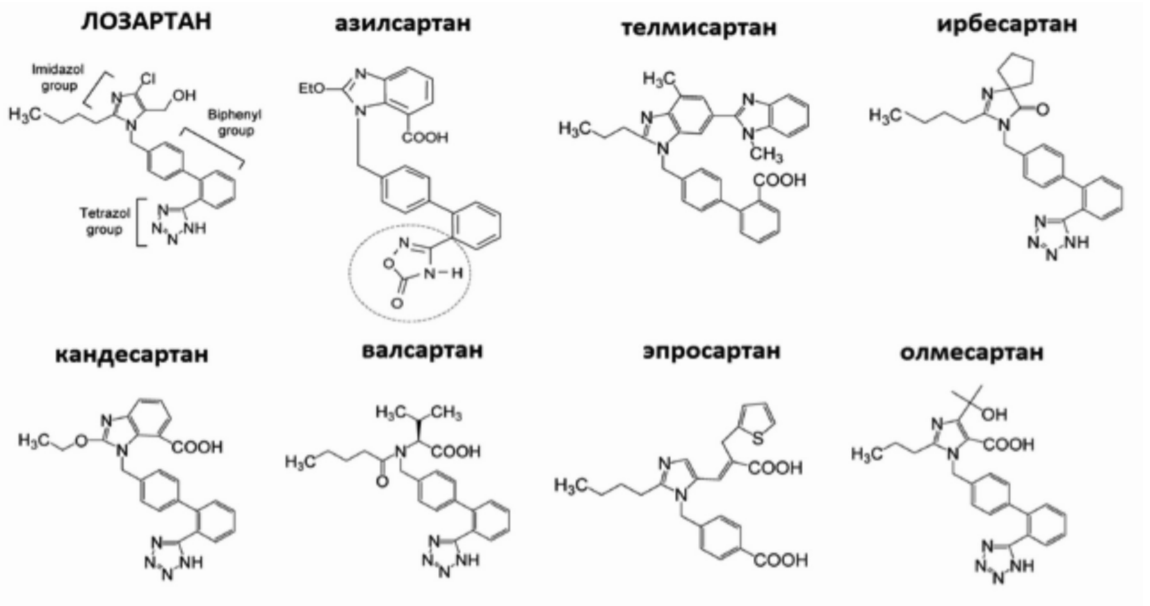


Рис. 2. Химическое строение блокаторов AT_1-рецепторов

сокращение мезангиальных клеток (рис. 1) [2]. Общей для всех тканей-мишеней является активация клеточного дыхания в митохондриях с продукцией активных форм кислорода.

Только кратковременное повышение содержания ATII в крови и тканях, которое дает практически мгновенный эффект, обеспечивает физиологическую гомеостатическую функцию РААС. Увеличение длительности экспозиции повышенных (даже не очень высоких) концентраций ATII в организме в сочетании с хронической нагрузкой катехоламинами (активация симпатической нервной системы, стресс) и накоплением в тканях реактивных форм кислорода является ведущим механизмом развития сердечно-сосудистых заболеваний, ремоделирования сосудов и миокарда. Экспериментальные исследования показали, что ATII вызывает гипертрофию миокарда даже при отсутствии повышенного АД [3].

Стимуляция AT_2-рецепторов, ассоциированных с Gi-белком, приводит к снижению концентрации ионов кальция внутри клетки. Функции AT_2-рецепторов включают в себя контроль над формированием сердечно-сосудистой системы плода, подавление деления, активация дифференцировки, апоптоза клеток и расширение кровеносных сосудов у взрослого [4]. У животных стимуляция AT_2-рецепторов улучшала сердечную функцию и предотвращала ремоделирование сердца после инфаркта миокарда [5]. Разработаны препараты, селективно активирующие AT_2-рецепторы (xanthenone), которые проходят доклинические испытания [6]. При приеме сартанов не только блокируются AT_1-рецепторы, но и сохраняется возможность компенсаторных эффектов, опосредованных AT_2-рецепторами.

Другие типы рецепторов ангиотензинов включают в себя Mas-рецепторы ангиотензина-(1-7), AT_4-рецепторы ангиотензина-IV и рецепторы проренина (PRR). Установлен еще один компонент РААС – гептапептид амандин, который по функциям аналогичен ангиотензину-(1-7) и в больших количествах обнаружен в плазме крови у пациентов с диабетической нефропатией [6].

В результате направленного синтеза в 1986 г. был получен первый БРА непептидной природы – лозартан, характеризующийся хорошим профилем эффективность/безопасность в лечении АД. Дальнейшая модификация молекулы прототипа, которая была предпринята с целью улучшения фармакологических свойств (например, увеличение периода полувыведения или аффинитета к рецептору), привела к синтезу еще 7 препаратов данного класса – валсартана (1990), кандесартана (1990), ирбесартана (1990), телмисартана (1991), олмесартана (1995), эпросартана (2006) и азилсартана (2011) (рис. 2). Большинство БРА имеют активную бифенильную группировку и азотсодержащую группу (например, тетразол). За исключением ирбесартана, все БРА содержат свободную карбоксильную группу. Азилсартан медоксомил по строению сходен с кандесартаном, однако в его молекуле тетразол заменен на 5-оксо-1, 2, 4-оксадиазол (рис. 2).

Различия химической структуры сартанов могут отразиться на основных фармакологических свойствах, в том числе жирорастворимости, объеме распределения, биодоступности, биотрансформации, периоде полувыведения, сродстве к целевому и другим рецепторам, длительности их оккупации, элиминации, а также клинической эффективности и безопасности.

Фармакодинамика сартанов

Антагонизм с ATII. Тщательный анализ фармакодинамики БРА показал, что на самом деле эти соединения не являются антагонистами рецепторов AII в фармако-

логическом смысле, а представляют собой обратные агонисты указанных рецепторов, т.е. препараты, которые мы продолжаем именовать БРА, не только предупреждают взаимодействие AII с собственными рецепторами, но и оказывают прямо противоположное действие возбуждению этих рецепторов. Явление обратного агонизма можно наблюдать только в системах, имеющих конститутивную активность, т.е. не зависящую от наличия лиганда к данному рецептору. Так, известно, что AT_1-рецепторы активируются при отсутствии AII в ответ на механическую деформацию, гипоксию, аутоантитела, депривацию питательных веществ, мутацию рецептора и др. В качестве упрощенной иллюстрации действия обратного агониста можно рассмотреть ситуацию с миоцитами сосудов: ATII вызывает их сокращение, истинный антагонист AT_1-рецепторов (или удаление лиганда из системы, например, в результате нарушения его синтеза) предупреждает ATII-инициированное сокращение, а обратный агонист AT_1-рецепторов вызывает расслабление клеток. Все известные сартаны по сути дела являются обратными агонистами AT_1-рецепторов.

Все сартаны связываются с AT_1-рецепторами более чем в 10000 раз сильнее, чем с AT_2-рецепторами, и, следовательно, не мешают активации последних. Химическая модификация молекул сартанов не могла не отразиться на силе связывания и скорости диссоциации лекарственного вещества из комплекса с рецептором. В литературе достаточно много противоречивых данных об аффинности сартанов, что объясняется использованием разных лабораторных моделей, вариабельностью клеток или мембран, в которые встраивали рецепторный комплекс, не говоря уже о других условиях эксперимента [7-9]. Тем не менее, очевидно, что все сартаны (или их активные метаболиты) конкурентно и необратимо (в физиологическом диапазоне концентраций ATII) связываются с рецептором, переводя его в неактивное состояние. С помощью компьютерного моделирования установлены многочисленные химические связи, опосредующие взаимодействие сартанов с рецепторами [10], однако в настоящее время нет убедительных данных о том, что сродство сартанов к AT_1-рецепторов непосредственно коррелирует с их антигипертензивным эффектом [11].

Исключением может служить блокада сартанами пресинаптических AT_1-рецепторов. Стимуляция этих рецепторов по принципу положительной связи стимулирует выброс медиаторов через пресинаптическую мембрану. Например, AT_1-рецепторы расположены на пресинаптической мембране симпатических нервных волокон (центральных и периферических), поэтому AII увеличивает активность симпатической системы. Эпросартан обладает самой высокой активностью в отношении рецепторов указанной локализации, потому считается, что он может давать более выраженный эффект при повышенной активности симпатической нервной системы, например, при хронической сердечной недостаточности [12].

Сартаны могут влиять на активность ATII не только путем непосредственного взаимодействия с рецепторами, но и изменения экспрессии гена AT_1-рецепторов. Так, телмисартан ингибирует экспрессию рецепторов, что обеспечивает более полную блокаду РААС [13].

Анализ результатов клинических исследований сартанов показал, что не все положительные терапевтические эффекты препаратов связаны с интенсивностью снижения АД. Это наблюдение способствовало поиску дополнительных свойств сартанов и оценке их вклада в общий терапевтический эффект препаратов этой группы.

Дополнительные эффекты сартанов. Сартаны способны связываться и стимулировать/блокировать другие рецепторы: PPARγ, PPARδ, VDR (частичный агонизм), хемокиновые рецепторы CCR-2b (антагонизм), рианодиновые рецепторы (стабилизиция поврежденных при сердечной недостаточности) [14].

PPAR (рецепторы пролифераторов пероксисом) относятся к суперсемейству ядерных рецепторов и функционируют как лиганд-активируемые транскрипционные факторы. Данные рецепторы представлены повсеместно. Самая высокая плотность PPARγ-рецепторов определяется в клетках печени, скелетных мышц, жировой ткани, сосудов и лейкоцитах. PPARδ-рецепторы обнаружены в мезангиальных клетках клубочков почек, поджелудочной железе, нервной ткани. Стимуляция PPARγ-рецепторов в адипоцитах вызывает продукцию адипонектина, который, попадая в кровоток, через собственные рецепторы влияет на активность клеток эндотелия, ангиомиоцитов, лейкоцитов, скелетных мышц, печени. В эндотелиальных клетках адипонектин стимулирует eNOS (ее активность заторможена избытком активных форм кислорода), увеличивает образование NO, который диффундирует в подлежащий мышечный слой и вызывает его релаксацию. В ангиомиоцитах адипонектин блокирует работу цитоскелета, тем самым сдерживая чрезмерную пролиферацию и миграцию клеток (антиатеросклеротическое действие). Он подавляет деление фибробластов, а также синтез белков межклеточного пространства (деремоделирование).

Активация PPARγ-рецепторов в лейкоцитах вызывает снижение продукции цитокинов, хемокинов и молекул адгезии (противовоспалительный эффект), увеличивает эффлюкс холестерина (антиатеросклеротическое действие). В скелетных мышцах, печени и жировой ткани активаторы PPARγ-рецепторов снижают синтез глюкозы, триацилглицеридов, повышают чувствительность тканей к инсулину и образование липопротеидов высокой плотности (гипогликемическое, антиатеросклеротическое действие). Таким образом, активация PPARγ-рецепторов обеспечивает противовоспалительный, антиоксидантный, антипролиферативный эффекты в сосудистой стенке и в совокупности снижает риск развития атеросклероза.

Не все сартаны в терапевтических концентрациях способны стимулировать PPARγ-рецепторы. Сартаны

можно расположить в порядке убывания силы активации данного рецептора в следующем порядке: телмисартан (K_i≈0,3 нмоль) >> лозартан (K_i≈3 нмоль) > олмесартан (K_i≈12 нмоль) > ирбесартан (K_i≈6 нмоль) > валсартан (K_i≈12 нмоль) > кандесартан (K_i≈ 61 нмоль) [7]. Телмисартан – не только самый сильный стимулятор, но и индуктор экспрессии PPARγ-рецепторов [15]. Поэтому неудивительно, что телмисартан положительно влияет на метаболизм пациентов. Телмисартан ингибирует экспрессию гена AT_1-рецепторов в тканях-мишенях через активацию PPARγ-рецепторов [13].

Сартаны способны активировать еще один тип PPAR рецепторов – PPARδ. Этот тип рецепторов в высоких концентрациях сосредоточен в тканях поджелудочной железы, почек, мозга, печени. PPARδ-рецепторы участвуют в регуляции работы митохондрий, а их активация сопровождается снижением эктопического отложения липидов в организме. Интересно, что ненасыщенные жирные кислоты являются мощными стимуляторами PPARδ-рецепторов.

В β-клетках островков поджелудочной железы PPARδ-рецепторы активируют экспрессию ферментов дыхательной цепи митохондрий, увеличивают окисление жирных кислот и восстанавливают глюкозо-стимулированную секрецию инсулина при ее нарушении [16]. PPARδ-рецепторы рассматривают как потенциальную мишень для новых препаратов, предназначенных для лечения метаболического синдрома [17].

В экспериментальной модели болезни Геттингтона трансактивация PPARδ-рецепторов уменьшала дисфункцию митохондрий и повышала выживаемость нейронов [18].

В почках активация PPARδ-рецепторов телмисартаном подавляет TGF-β1-стимулированную экспрессию PAI-1 и коллагена IV в мезангиальных клетках клубочков, предотвращая фиброз ткани. Эпросартан не дает подобного эффекта [19].

Хемокиновые рецепторы CCR2b структурно сходны с AT_1-рецепторами, экспрессируются на поверхности иммунокомпетентных клеток, фибробластов и клеток эндотелия сосудов. MCP-1 связывается с CCR2b-рецепторами на моноцитах, стимулирует их дифференцировку и транспорт к участку повреждения. Эти рецепторы участвуют в воспалительном процессе и аллергических реакциях и конкурентно блокируются ирбесартаном и олмесартаном [20].

Метаболические эффекты. Мета-анализ данных 10 рандомизированных клинических исследований показал, что среди сартанов только телмисартан способен увеличивать концентрацию адипонектина в крови пациентов с метаболическим синдромом [21].

Телмисартан имеет достоверное преимущество перед остальными сартанами по способности снижать гликемию (в дозе 80 и 160 мг) и повышать чувствительность к инсулину (160 мг) [21]. В эксперименте телмисартан ослаблял окислительный стресс в β-клетках островков поджелудочной железы, спровоцированный жирными кислотами, что свидетельствует о способности препарата поддерживать секрецию инсулина у пациентов с сахарным диабетом [22].

Телмисартан тормозит синтез холестерина в печени и его всасывание из кишечника. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа телмисартан, но не эпросартан, улучшал липидный профиль плазмы крови [23].

Повышение концентрации мочевой кислоты, являющейся конечным продуктом пуринового обмена, связано с прогрессированием нефропатии [24], повышением сердечно-сосудистого риска [25] и развитием артериальной гипертонии у подростков [26]. Сартаны оказывают гипоурикемическое действие путем ингибирования транспортера мочевой кислоты (URAT1) в проксимальных канальцах почек. Наиболее выраженным эффектом обладает лозартан (50-100 мг), за ним следуют валсартан (80-160 мг), ирбесартан (150-300 мг) и кандесартан (8-16 мг). Урикозурическое действие сартанов сопровождается усилением экскреции оксипуринола и сохраняется при сочетанном применении с диуретиками. Кандесартан, EXP3174 (метаболит лозартана), олмесартан и валсартан не дают аналогичный ингибирующий эффект [27,28].

Противовоспалительное действие. Сартаны оказывают более выраженное системное противовоспалительное и антиагрегантное действие по сравнению с ингибиторами АПФ при атеросклерозе [29]. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями сартаны вызывают заметное улучшение течения основного заболевания [30,31]. Телмисартан дозозависимо ингибирует ATII-зависимую продукцию ROS (кандесартан не дает такого эффекта) и тормозит миграцию Т-лимфоцитов в стенку сосудов (эпросартан – нет). Эти эффекты блокируются антагонистами PPARγ-рецепторов.

Если метаболит лозартана EXP3174 отвечает за связывание с AT_1-рецепторами, то другой его метаболит – EXP3179 – блокирует синтез тромбоксана 2 и простагландина $F_{2\alpha}$ (циклооксигеназа-2) [32].

По степени убывания выраженности противовоспалительной активности сартаны можно расположить следующим образом: олмесартан > телмисартан ⩾ валсартан > лозартан [33-35].

Антипролиферативное действие. Телмисартан в терапевтических концентрациях дозозависимо тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток аорты человека [36] и фибробластов сердца [37] на 50-70%. У эпросартана и валсартана такого действия не наблюдается. Механизм антипролиферативного эффекта телмисартана мало изучен, известно только то, что он не ограничивается блокадой AT_1- и PPARγ-рецепторов.

Антифибротическое действие. Активация телмисартаном PPARδ-рецепторов в мезангиальных клетках клубочков подавляет TGF-β1-стимулированную экспрессию PAI-1 и коллагена IV, предотвращая фиброз ткани. Эпросартан не дает подобного эффекта [19].

Антиагрегантное действие. Телмисартан и лозартан обладают антиагрегантной активностью, в отличие от валсартана, кандесартана и метаболита лозартана

ТАБЛИЦА. Сравнительная фармакокинетика сартанов [43-50]

Препарат	Дозы (мг)	Активный метаболит	F (%)	Влияние пищи	V_d (л)	T_{max} (ч)	$T_{1/2}$ (ч)	Кратность приема	Связь с белками	Элиминация Моча/ЖКТ
Лозартан/EXP-3174	25-100	EXP-3174	30-33	да	34/12	1-1,5/4-6	2/6-9	1-2	99,8	35/60
Валсартан	80-320	нет	23-50	да (50%)	17	2-4	6-9	1	94-97	13/83
Ирбесартан	75-300	нет	60-80	нет	53-93	1-2	11-15	1	90-92	20/80
Кандесартана цилексетил	8-32	кандесартан	15-42	нет	10	2-5	5-9	1-2	>99	33/67
Телмисартан	40-80	нет	40-60	нет	500	0,5-1	24	1	>99,5	2/98
Олмесартана медоксомил	20-40	олмесартан	26	нет	17	1,7-2,8	12-14	1	99	40/60
Эпросартан	400-800	нет	63	да	308	1,5-3	5-7	1-2	98	7/90
Азилсартана медоксомил	20	азилсартан	60	нет	16	1,5-3	12	1	99	42/55

Примечание: ЖКТ - желудочно-кишечный тракт, F - биодоступность, V_d - объем распределения, T_{max} - время достижения максимальной концентрации, $T_{1/2}$ - период полувыведения

EXP3174 [38-40]. Антигипертензивный эффект сартанов отражает их действие на сердечно-сосудистую систему и улучшение реологических параметров крови (вязкости, агрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов).

Антиатеросклеротическое действие. Развитие атеросклероза связано с нарушением функций митохондрий, снижением производства АТФ, увеличением продукции супероксида и апоптозом гладкомышечных клеток сосудов. Телмисартан стимулирует синтез АТФ, сокращает выброс H_2O_2 и тормозит апоптоз. Эффекты блокируются антагонистами PPARγ-рецепторов. Эпросартан не влияет на работу митохондрий [41].

Фармакокинетика сартанов

В таблице приведены фармакокинетические свойства 8 доступных БРА на основании официальных инструкций по их применению, зарегистрированных Администрацией США по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA). Все сартаны увеличивают реабсорбцию лития в почках (накопление, повышение токсичности), поэтому такое сочетание рекомендуется избегать. Гипотензивный эффект достигает максимума в среднем через 3-6 часов после введения.

Лозартан подвергается метаболизму при первичном поступлении в печень под действием цитохрома P450, в результате чего образуется его активный метаболит EXP3174, который при внутривенном введении по гипотензивной активности в 10-40 раз превосходит лозартан. Доза лозартана должна быть уменьшена в два раза у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. Хотя пища задерживает абсорбцию и снижает максимальную концентрацию лозартана в плазме, эти эффекты не имеют клинического значения. Флуконазол, ингибирующий CYP2C9, увеличивает период полужизни EXP-3174 и уменьшает его образование из лозартана, что сопровождается уменьшением площади под кривой (AUC) и C_{max} на 47% и 30%, соответственно. Рифампицин, индуцирующий уридин 5'-дифосфо-глюкуронозилтрансферазу (UDP) и все цитохромы, уменьшает AUC лозартана и EXP3174 на 35% и 40%, соответственно. Таким образом, любые ингибиторы или индукторы CYP2C9 могут снизить эффективность лозартана, что необходимо учитывать при выборе препарата [42].

Кроме лозартана, еще три сартана (кандесартана цилексетил, олмесартана медоксомил и азилсартана медоксомил) являются пролекарствами и активируются в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и печени до их активных форм (кандесартан, олмесартан и азилсартан, соответственно). C_{max} олмесартана увеличивается у пожилых людей на 14%, однако это изменение не имеет клинического значения и не требует коррекции дозы. Средняя AUC олмесартана значительно возрастает у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <20 мл/мин), поэтому применять препарат у таких больных следует осторожно.

Эпросартан, ирбесартан, телмисартан и валсартан не являются пролекарствами и не требуют метаболической активации. Ирбесартан обладает одним из самых высоких показателей биодоступности среди сартанов и демонстрирует практически линейную дозозависимость с выходом на плато в дозе 300 мг. Телмисартан является самым длительно действующим сартаном со средним периодом полувыведения 24 ч. При этом эффект его начинается быстро – через 0,5-1,0 ч. Совместное введение телмисартана с дигоксином повышает плазменную концентрацию сердечного гликозида и риск развития интоксикации. Биодоступность валсартана в виде раствора выше, чем в форме капсул – 50 и 23%, соответственно.

Эффективность сартанов

Снижение артериального давления. Антигипертензивный эффект кандесартана цилексетила (16 и 32 мг/сут) превосходит таковой лозартана (50 и 100 мг/сут) [51]; олмесартана медоксомила (20 мг/сут) – валсартана (80 мг/сут) и лозартана (50 мг/сут) и сопоставим с таковым ирбесартана (150 мг/сут) [52]. Телмисартан (40 и 80 мг/сут) снижал АД более эффективно, чем лозартан (50 и 100 мг/сут) [53]. В небольшом исследовании при 12-недельном применении телмисартана (80 мг/сут) было отмечено менее выраженное снижение АД, чем у пациентов, получавших валсартан (160 мг/сут) [54], однако в значительно более крупном рандомизированном контролируемом исследовании телмисартан (80 мг/сут) превосходил валсартан (160 мг/сут) по антигипертензивной активности [55]. Особенности фармакокинетики телми-

сартана (самый длительный период выведения) позволяют ему в дозе 80 мг/сут более эффективно снижать как систолическое, так и диастолическое АД в утренние часы по сравнению с валсартаном (160 мг/сут) [56].

Ирбесартан в дозе 300 мг/сут (не 150 мг) обладает более выраженной антигипертензивной активностью по сравнению с лозартаном (100 мг/сут) [57]. В меньшей дозе – 150 мг/сут – ирбесартан превосходил валсартан (80 мг/сут) [58]. Эпросартан (600 и 1200 мг/сут) достоверно снижал АД по сравнению с плацебо, но данных о его эффективности по сравнению с другими сартанами нет [59]. Азилсартана медоксомил (40 мг/сут) сопоставим с олмесартаном (40 мг/сут), но превосходит валсартан (320 мг/сут). Азилсартан в высокой дозе (80 мг/сут) превосходит и валсартан (320 мг/сут), и олмесартан (40 мг/сут) [60].

В большинстве руководств применение комбинации антигипертензивных препаратов в качестве стартовой терапии рекомендуется пациентам со средне-тяжелой и тяжелой АГ или при отсутствии адекватного ответа на монотерапию. Фиксированные комбинации сартанов с диуретиками и амлодипином оказались наиболее востребованными в медицинской практике, что объясняется дополнительной эффективности и высокой безопасностью по сравнению с монопрепаратами.

Диуретики вызывают активацию РААС, а сартаны подавляют этот эффект, позволяя извлечь максимальную выгоду из гипонатриемии. Применение сартанов в комбинации с диуретиками позволяет снизить дозы обоих компонентов и улучшить их переносимость [61]. Сартаны уменьшают также негативные метаболические эффекты диуретиков, включая гипокалиемию, гиперурикемию, нарушение толерантности к глюкозе [62]. В целом комбинация тиазидных диуретиков с сартанами снижает АД более эффективно, чем монотерапия диуретиком (в эквивалентных дозах) после 6 до 12 недель лечения (9 рандомизированных контролируемых исследований). Гидрохлортиазид (12,5 мг) с кандесартаном (16 мг) по эффективности сопоставимы с кандесартаном в высокой дозе (32 мг/сут) [63].

Эффективной и безопасной комбинацией является сочетание сартанов с амлодипином. Дигидропиридиновые антагонисты кальция могут вызывать периферические отеки за счет артериальной вазодилатации и увеличения капиллярного гидростатического давления (в ангиомиоцитах вен очень мало потенциал-зависимых кальциевых каналов L типа). Сартаны нормализуют капиллярное гидростатическое давление путем расширения вен и улучшения венозного возврата крови к сердцу и нейтрализуют побочный эффект амлодипина – периферические отеки [64]. Добавление амлодипина к сартанам (олмесартану, телмисартану и валсартану) приводило к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым при монотерапии каждым компонентом в аналогичных дозах. Частота достижения целевых значений АД при комбинированной терапии была значительно выше, чем при монотерапии, при сопоставимой безопасности [65-67]. В Южной Корее и Японии успешно применяются комбинации амлодипина с лозартаном и кандесартаном [68].

Небиволол – селективный антагонист β_1-адренорецепторов и агонист β_3-адренорецепторов. Если блокада β_1-адренорецепторов закономерно дает четыре отрицательных эффекта на сердце и вызывает снижение секреции ренина в юкстагломерулярном аппарате, то активация β_3-адренорецепторов увеличивает активность нитроксидсинтазы, продукцию оксида азота в эндотелиальных клетках и вазодилатацию. Небиволол противодействует эффектам повышенных концентраций ангиотензина II. Фиксированная комбинация валсартана и небиволола (20 и 320 мг/сут) в клинических исследованиях характеризовалась хорошей переносимостью и в большей степени снижала АД, чем монотерапя небивололом в дозе 40 мг/сут или валсартаном в дозе 320 мг/сут [69]. Сочетание небиволола с валсартаном имеет явное клиническое преимущество за счет двойной блокады β_1-адренорецепторов и AT_1-рецепторов и активации β_3-адренорецепторов сосудов [70].

Комбинация тиазидного диуретика, сартана и дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов востребована у пациентов с АГ и хронической болезнью почек, с изолированной систолической гипертонией у пожилых людей, у афроамериканцев [71]. В целом у пациентов с АГ I-II степени (АД ⩾145/100 мм рт. ст.) тройная фиксированная комбинация (валсартан/амлодипин/гидрохлортиазид) была статистически достоверно эффективнее двойной терапии: через 8 недель целевых значений АД достигли 70,8% больных, получавших тройную терапию, 48,3% – валсартан и гидрохлортиазид, 54,1% – амлодипин и валсартан и 44,8% – амлодипин и гидрохлортиазид (во всех случаях $p<0,0001$) [72]. В крупномасштабном исследовании TRINITY (n=2492), в котором сравнивали эффективность тройной фиксированной комбинации олмесартана, амлодипина и гидрохлортиазида (40/10/25 мг/сут) и двойных комбинаций тех же компонентов в аналогичных дозах, было показано клиническое преимущество тройной терапии, не зависевшее от расы или этнической принадлежности, массы тела или наличия сахарного диабета 2 типа [73].

Одновременное торможение активности РААС с помощью препаратов разного механизма действия (сартаны, ингибиторы АПФ, алискирен) оказалось нерациональным – сомнительная дополнительная польза и увеличение частоты побочных эффектов (гиперкалиемия, артериальная гипотония, риск снижения функции почек) по сравнению с монотерапией [11].

Профилактика сердечно-сосудистых исходов у пациентов с артериальной гипертонией. АГ является одним из главных факторов риска острого инфаркта миокарда (отношение шансов 2,48; 99% доверительный интервал [ДИ] 2,30-2,68). Другие известные факторы риска включают в себя курение, повышение содержания ApoB/ApoA1, сахарный диабет и психосоциальные факторы [74]. Лозартан вызывал снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 13% по

сравнению с атенололом (p=0,021) у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка, несмотря на аналогичное снижение АД [4]. Лозартан также снижал частоту фатального и нефатального инсульта на 25% по сравнению с атенололом (p=0,002). В других исследованиях лозартан не снижал сердечно-сосудистую смертность или риск развития инфаркта миокарда по сравнению с атенололом [75].

Валсартан не имел преимуществ перед амлодипином по эффективности в профилактике сердечной смертности и заболеваемости [76].

Кандесартан по сравнению с плацебо существенно не снижал риск сердечно-сосудистых катастроф, включая инфаркт миокарда и сердечно-сосудистую смертность, однако частота нефатального инсульта при его применении снизилась на 27,8% [77].

Лечение телмисартаном в течение 56 мес у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с непереносимостью ингибиторов АПФ, отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом или сахарным диабетом без сердечной недостаточности (70% участников исследования страдали АГ) привело к уменьшению числа основных сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо (15,7% и 17,0%, соответственно), хотя разница не достигла статистической значимости (ОР 0,92; 95% ДИ 0,81-1,05, p=0,216) [78]. Однако телмисартан не отличался от рамиприла по влиянию на прогноз. Частота комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности, нефатальный инсульт) составила 16,5% в группе рамиприла и 16,7% в группе телмисартана (ОР 1,01; 95% ДИ 0,94-1,09, p<0,01).

Сахарный диабет и нефропатия. Сартаны уменьшают внутриклубочковую гипертонию у больных с диабетической нефропатией и могут задерживать развитие фиброза и гибель нефронов. Ирбесартан в дозе 300 и 150 мг/сут у больных АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией в течение 1 года тормозил прогрессирование макроальбуминурии по сравнению с плацебо (отношение рисков 0,30 и 0,61, соответственно) [79]. В 24-недельном исследовании валсартан в дозе 80 мг/сут у пациентов с АГ, сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией вызывал снижение альбуминурии в среднем на 44%; при этом нормализация экскреции альбумина с мочой наблюдалась у 29,9% пациентов. При применении амлодипина 5 мг/сут альбуминурия снизилась всего на 8%, а нормализация альбуминурии отмечена у 14,5% больных [80]. Лечение лозартаном в течение в среднем 3,4 лет у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нефропатией привело к снижению протеинурии на 35%, частоты развития терминальной стадии хронической болезни почек на 28%, а также частоты первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 32% по сравнению с плацебо. Остальные показатели заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин не отличались между группами [2]. Ирбесартан у пациентов с АГ и диабетической нефропатией снижал риск удвоения уровня креатинина по сравнению с амлодипином и плацебо. Частота развития терминальной стадии хронической болезни почек в группе ирбесартана снизилась, однако этот эффект не достиг статистической значимости (p=0,07) [81]. Лечение телмисартаном в течение 52 недель замедляло прогрессирование нефропатии на 66% у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и начальной стадией нефропатии [82].

Сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Блокада РААС является основной стратегией лечения пациентов с сердечной недостаточности и обеспечивает сбалансированное снижение преднагрузки и посленагрузки на сердце у пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией. Лозартан в дозе 50 мг/сут не превосходил каптоприл в дозе 150 мг/сут по влиянию на общую смертность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по NYHA и фракцией выброса левого желудочка ⩽40% [83]. Валсартан и лозартан были сопоставимы с каптоприлом по эффективности в профилактике общей смертности у пациентов с инфарктом миокарда [84-86]. Кандесартан снижал относительный риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов с фракцией выброса левого желудочка ⩽40% и непереносимостью ингибиторов АПФ на 23%, а у пациентов с фракцией выброса левого желудочка ⩽40%, получавших ингибиторы АПФ, – на 15% (41 месяц) по сравнению с плацебо. У больных с сохраненной систолической функцией прием кандесартана (36,6 месяцев) не влиял на риск сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости по сравнению с плацебо [85,87,88]. Валсартан в дозе 160 мг два раза в день снижал частоту госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности и улучшал функциональный класс по NYHA, увеличивал фракцию выброса левого желудочка и качество жизни по сравнению с группой плацебо. В отличие от кандесартана [87], добавление валсартана к ингибитору АПФ увеличивало смертность [89].

К сожалению, адекватной медикаментозной терапии диастолической сердечной недостаточностью (с сохраненной фракцией выброса левого желудочка) не существует, а лечение сводится к контролю АД и объема жидкости. Валсартан и ирбесартан у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса не снижали частоту смертности или госпитализации по любой сердечно-сосудистой причине по сравнению с группой плацебо [88,90].

Безопасность и переносимость БРА при артериальной гипертонии

Высокий уровень безопасности сартанов подтверждается результатами более чем 20-летнего применения в клинической практике. Профиль переносимости сартанов сходный с таковым плацебо. По данным мета-анализа результатов 11 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучали перено-

симость сартанов по сравнению с ингибиторами АПФ, диуретиками и плацебо, риск кашля при лечении сартанами был сопоставим с таковым при приеме плацебо [91]. Среди пациентов с непереносимостью ингибиторов АПФ частота ангионевротического отека при лечении сартанами и плацебо составила 0,12% и 0,07%, соответственно. По сравнению с плацебо, применение сартанов ассоциировалось с более высоким риском почечной дисфункции, артериальной гипотонии и гиперкалиемии [92]. Тем не менее, частота прекращения лечения из-за побочных эффектов не отличалась у пациентов групп сартанов, диуретиков и плацебо [91]. Наиболее частые побочные эффекты сартанов включали в себя головную боль, респираторные инфекции, головокружение и усталость (их частота была сходной с таковой в группе плацебо). От 1,2 до 3,3% пациентов выбыли из клинических исследований сартанов из-за побочных эффектов [52, 11].

Следовательно, сартаны являются одним из наиболее хорошо переносимых классов антигипертензивных средств, что определяет высокую приверженность пациентов к данной терапии. В свою очередь, четкое выполнение назначений врача имеет важнейшее значение для успеха терапии в целом.

Заключение

Результаты клинических исследований сартанов у больных, находящихся на разных этапах сердечно-сосудистого и почечного континуумов, определили различия показаний для применения разных препаратов [93-95]. Так, в США и Европе олмесартан, эпросартан и азилсартан имеют лишь одно показание – лечение артериальной гипертонии. Это связано с тем, что их эффективность в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и нефропатии не доказана. Ирбесартан и лозартан применяют для профилактики прогрессирования поражения почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Кандесартан и валсартан (и лозартан в Европе) показаны больным с сердечной недостаточностью, а лозартан используют для профилактики инсульта у больных артериальной гипертонией и гипертрофией левого желудочка. Телмисартан – единственный сартан, показанный для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у широкого круга пациентов высокого риска с артериальной гипертонией или без нее, в том числе с атеротромботическими сердечно-сосудистыми состояниями (ИБС, инсульт или заболевание периферических артерий в анамнезе) или с сахарным диабетом 2 типа и ангиопатическими осложнениями.

1. Appel GB, Appel AS. Angiotensin II receptor antagonists: role in hypertension, cardiovascular disease, and renoprotection. Prog Cardiovasc Dis 2004;47:105–15.
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861–9.
3. Brunner HR. Experimental and clinical evidence that angiotensin II is an independent risk factor for cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001;87(8A):3C–9C.
4. Burnier M. Angiotensin II Type 1 receptor blockers. Circulation 2001;103: 904–912.
5. Lauer D, Slavic S, Sommerfeld M, et al. Angiotensin type 2 receptor stimulation ameliorates left ventricular fibrosis and dysfunction via regulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1/matrix metalloproteinase 9 axis and transforming growth factor β1 in the rat heart. Hypertension 2014; 63:e60–7.
6. Ferrão FM, Lara LS; Lowe J. Renin-angiotensin system in the kidney: What is new? World J Nephrol 2014;3(3):64-76.
7. Burnier M, Telmisartan: a different angiotensin II receptor blocker protecting a different population? J Int Med Res 2009;37(6):1662-79.
8. Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, Yamagishi S. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. Int J Clin Pharmacol Res 2005;25:41-6.
9. Van Liefde I, Vauquelin G.Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. Mol Cell Endocrinol 2009; 302(2):237-43.
10. Bhuiyan MA, Ishiguro M, Hossain M et al. Binding sites of valsartan, candesartan and losartan with angiotensin II receptor 1 subtype by molecular modeling. Life Sciences 2009;85(3–4):136–40.
11. Abraham HMA, White CM, White WB. The Comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. Drug Saf 2015;38(1):33–54.
12. McClellan KJ, Balfour JA. Eprosartan. Drugs 1998;55(5):713-8.
13. Imayama I, Ichiki T, Inanaga K, Ohtsubo H, Fukuyama K, Ono H, Hashiguchi Y, Sunagawa K. Telmisartan downregulates angiotensin II type 1 receptor through activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. Cardiovasc Res 2006;72(1):184-90.
14. Yano M, Obayashi M, Noma T, Mochizuki M, Oda T, Okuda S, et al. AT1 receptor antagonist restores cardiac ryanodine receptor function, rendering isoproterenol-induced failing heart less susceptible to Ca^{2+}-leak induced by oxidative stress. Circ J 2006;70(6):777-86.
15. Zorad S, Dou JT, Benicky J, Hutanu D, Tybitanclova K, Zhou J, Saavedra JM. Long-term angiotensin II AT1 receptor inhibition produces adipose tissue hypotrophy accompanied by increased expression of adiponectin and PPARγ. Eur J Pharmacol 2006;552:112–22.
16. Tang T, Abbott MJ, Ahmadian M, Lopes AB, Wang Y, Sul HS. Desnutrin/ATGL activates PPARδ to promote mitochondrial function for insulin secretion in islet β cells. Cell Metab 2013;18(6):883-95.
17. Ravnskjaer K, Frigerio F, Boergesen M, Nielsen T, Maechler P, Mandrup SPPARdelta is a fatty acid sensor that enhances mitochondrial oxidation in insulin-secreting cells and protects against fatty acid-induced dysfunction. J Lipid Res 2010;51(6):1370-9.
18. Dickey AS, Pineda VV, Tsunemi T, Liu PP, Miranda HC, Gilmore-Hall SK, et al. PPAR-δ is repressed in Huntington's disease, is required for normal neuronal function and can be targeted therapeutically. Nat Med 2016;22(1):37-45.
19. Mikami D, Kimura H, Kamiyama K, Torii K, Kasuno K, Takahashi N, et al. Telmisartan activates endogenous peroxisome proliferator-activated receptor-δ and may have anti-fibrotic effects in human mesangial cells. Hypertens Res 2014;37(5):422-31.
20. Marshall TG, Lee RE, Marshall FE. Common angiotensin receptor blockers may directly modulate the immune system via VDR, PPAR and CCR2b. Theor Biol Med Model 2006;3:1.
21. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, Goto SN, Umemoto T. Telmisartan as a metabolic sartan: the first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. J Am Soc Hypertens 2013;7(3):229-35.
22. Saitoh Y, Hongwei W, Ueno H, Mizuta M, Nakazato M. Telmisartan attenuates fatty-acid-induced oxidative stress and NAD(P)H oxidase activity in pancreatic beta-cells. Diabetes Metab 2009;35(5):392–7.
23. Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. Hypertens Res 2004;27:457–64.
24. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. J Am Soc Nephrol 2002;13:2888–97.
25. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. N Engl J Med 2008;359:1811–21.
26. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. JAMA 2008;300:924–32.
27. Iwanaga T, Sato M, Maeda T, Ogihara T, Tamai I. Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter. J Pharmacol Exp Ther 2007;320:211–7.
28. Miura S, Karnik SS, Saku K. Review: angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2011;12(1):1-7.
29. Schieffer B, Bunte C, Witte J, Hoeper K, Boger RH, Schwedhelm E, Drexler H. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2004;44(2):362-8.
30. Waterhouse JC, Marshall TG, Fenter B, Mangin M, Blaney G. High levels of active 1,25-dihydroxyvitamin D despite low levels of the 25-hydroxyvitamin D precursor – Implications of dysregulated vitamin D for diagnosis and treatment of Chronic Disease. In Vitamin D: New Research Volume 1. Edited by: Stoltz VD. New York: Nova Science Publishers; 2006.
31. Marshall TG, Marshall FE: Sarcoidosis succumbs to antibiotics – implications for autoimmune disease. Autoimmun Rev 2004;3(4):295-300.
32. Kramer C, Sunkomat J, Witte J, Luchtefeld M, Walden M, Schmidt B, et al. Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan: role of the active metabolite EXP3179. Circ Res 2002;90(7): 770-6.
33. Nagai N, Izumi-Nagai K, Oike Y, Koto T, Satofuka S, Ozawa Y, et al. Suppression of diabetes-induced retinal inflammation by blocking the angiotensin II type 1 receptor or its downstream nuclear factor-κB pathway. Invest Ophthalmol Vis

Sci 2007;48:4342–50.
34. Cianchetti S, Del Fiorentino A, Colognato R, Di Stefano R, Franzoni F, Pedrinelli R. Anti-inflammatory and anti-oxidant properties of telmisartan in cultured human umbilical vein endothelial cells. Atherosclerosis 2008;198:22–8.
35. Blessing E, Preusch M, Kranzhöfer R, Kinscherf R, Marx N, Rosenfeld ME, et al. Antiatherosclerotic properties of telmisartan in advanced atherosclerotic lesions in apolipoprotein E deficient mice. Atherosclerosis 2008;199:295–303.
36. Yamamoto K, Ohishi M, Ho C, Kurtz TW, Rakugi H.Telmisartan-induced inhibition of vascular cell proliferation beyond angiotensin receptor blockade and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. Hypertension 2009; 54(6):1353-9.
37. Benson SC, Iguchi R, Ho CI, Yamamoto K, Kurtz TW. Inhibition of cardiovascular cell proliferation by angiotensin receptor blockers: are all molecules the same? J Hypertens. 2008;26(5):973-80.
38. Jimenez AM, Monton M, Garcia R, et al. Inhibition of platelet activation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: comparison of losartan, candesartan, and valsartan. J Cardiovasc Pharmacol 2001;37:406–12.
39. Sato Y, Fujii S, Imagawa S, et al. Platelet aggregability in patients with hypertension treated with angiotensin II type 1 receptor blockers. J Atheroscler Thromb 2007;14:31–5.
40. Yamada K, Hirayama T, Hasegawa Y. Antiplatelet effect of losartan and telmisartan in patients with ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2007;16:225-31.
41. Takeuchi K, Yamamoto K, Ohishi M, Takeshita H, Hongyo K, Kawai T, et al. Telmisartan modulates mitochondrial function in vascular smooth muscle cells. Hypertens Res 2013;36(5):433-9.
42. Song JC, White CM. Pharmacologic, pharmacokinetic, and therapeutic differences among angiotensin II receptor antagonists. Pharmacotherapy 2000;20: 130–9.
43. Atacand: prescribing information. Takeda Pharmaceutical Company; Wilmington, DE: Updated 2013Retrieved from http://www1.astrazeneca-us.com/pi/Atacand.pdf.
44. Avapro: prescribing information. Sanofi-aventis; Bridgewater, NJ: Updated 2014. Retrieved from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020757s064lbl.pdf.
45. Benicar: prescribing information. Daiichi Sankyo; Parsippany, New Jersey: Updated 2014http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021286s031lbl.pdf.
46. Cozaar: prescribing information. Merck Sharp & Dohme Corp; Whitehouse Station: Updated 2013Retrieved from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020386s060lbl.pdf.
47. Diovan: prescribing information Updated 2014. Novartis Pharmaceuticals Corp; East Hanover, NJ: Retrieved from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020665s034s035lbl.pdf.
48. Edarbi: prescribing information. Takeda Pharmaceutical Company; Deerfield, IL: Updated 2011http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/200796s000lbl.pdf.
49. Micardis: prescribing information. Boehringer Ingelheim; Ridgefield, CT: Updated 2012http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020850s033lbl.pdf.
50. Teveten: prescribing information. Abbott Laboratories; North Chicago, Illinois: Updated 2011http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020738s026lbl.pdf.
51. Lacourcière Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. Candesartan/Losartan study investigators. Am J Hypertens 1999;12:1181–7.
52. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, Marbury TC, Neutel J. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2001;3:283–91.
53. Zhu JR1, Bai J, Cai NS, et al. Efficacy and safety of telmisartan vs. losartan in control of mild-to-moderate hypertension: a multicentre, randomised, double-blind study. Int J Clin Pract (Suppl) 2004;145:46–9.
54. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE, Ruilope LM. Effects of telmisartan 80 mg and valsartan 160 mg on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. J Hypertens 2004;22(4):837-46.
55. Littlejohn T, Mroczek W, Marbury T, VanderMaelen CP, Dubiel RF. A prospective, randomized, open-label trial comparing telmisartan 80 mg with valsartan 80 mg in patients with mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. Can J Cardiol 2000;16:1123–32.
56. White WB, Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. Am J Hypertens 2004;17:347–53
57. Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliott W, Ruddy T, Adler E. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan in mild-to-moderate hypertension. Irbesartan/Losartan Study Investigators. Am J Hypertens 1998;11:445–53.
58. Mancia G, Korlipara K, van Rossum P, Villa G, Silvert B. An ambulatory blood pressure monitoring study of the comparative antihypertensive efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and valsartan. Blood Press Monit 2002;7:135–42.
59. White WB, Anwar YA, Mansoor GA, Sica DA. Evaluation of the 24-hour blood pressure effects of eprosartan in patients with systemic hypertension. Am J Hypertens 2001;14:1248–55.
60. White WB, Weber MA, et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. Hypertension 2011;57:413–420.
61. Waeber B. Combination therapy with ACE inhibitors/angiotensin II receptor antagonists and diuretics in hypertension. Expert Rev Cardiovasc Ther 2003; 1:43–50.
62. Sica DA. Pharmacologic Issues in treating hypertension in CKD. Adv Chronic Kidney Dis 2011;18(1):42-7.
63. Bonner G, Landers B, Bramlage P. Candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide combination treatment versus high-dose candesartan cilexetil monotherapy in patients with mild to moderate cardiovascular risk (CHILI Triple T). Vasc Health Risk Manag 2011;7:85–95.
64. Fogari R, Mugellini A, Derosa G; CANDIA (CANdesartan and DIuretic vs. Amlodipine in hypertensive patients) Study Group. Efficacy and tolerability of candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide and amlodipine in patients with poorly controlled mild-to-moderate essential hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2007;8(3):139-44.
65. Neutel JM, Mancia G, Black HR, et al. Single-pill combination of telmisartan/amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012;14:206–15.
66. Flack JM, Calhoun DA, Satlin L, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study. J Hum Hypertens 2009;23:479–89.
67. Chrysant SG, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. Clin Ther 2008;30:587–604.
68. Hong BK, Park CG, Kim KS, Yoon MH, Yoon HJ, Yoon JH, et al. Comparison of the efficacy and safety of fixed-dose amlodipine/losartan and losartan in hypertensive patients inadequately controlled with losartan: a randomized, double-blind, multicenter study. Am J Cardiovasc Drugs 2012;12(3):189-95.
69. Giles TD, Weber MA, Basile J, et al. Efficacy and safety of nebivolol and valsartan as fixed-dose combination in hypertension: a randomized, multicenter study. Lancet 2014;383:1889–98.
70. Sander GE, Giles TD. Nebivolol and valsartan as a fixed-dose combination for the treatment of hypertension Expert Opin Pharmacother 2015;16(5):763-70.
71. Calhoun DA, Lacourcière Y, Crikelair N, Jia Y, Glazer RD. Effects of demographics on the antihypertensive efficacy of triple therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide for moderate to severe hypertension. Curr Med Res Opin 2013;29:901–10.
72. Calhoun DA, Crikelair NA, Yen J, Glazer RD. Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination therapy in moderate/severe hypertension: Secondary analyses evaluating efficacy and safety. Adv Ther 2009;26(11):1012-23.
73. Roth EM, Oparil S, Melino M, Lee J, Fernandez V, Heyrman R. Olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in obese participants with hypertension: a TRINITY subanalysis. J Clin Hypertens (Greenwich) 2013;15:584–92.
74. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937–52.
75. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359:995–1003.
76. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, et al. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. Am J Hypertens 2003;16:544–8.
77. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003;21:875–86.
78. Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, et al. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372:1174–83.
79. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345:870–8.
80. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation 2002;106:672–8.
81. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851–60.
82. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, et al; INNOVATION Study Group.Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2diabetes. Diabetes Care 2007;30(6): 1577-8.
83. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000;355:1582–7.
84. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349:1893–906.
85. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003;362:759–66.
86. Dickstein K, Kjekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet 2002;360:752–60.
87. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003;362:767–71.

88. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003;362: 777–81.
89. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001;345:1667–75.
90. Massie BM, Carson PE, McMurray, et al. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2008;359:2456–67.
91. Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Am J Cardiovasc Drugs 2012;12:263–77.
92. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. Ann Intern Med 1992;117:234–42.
93. Кисляк О.А.Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: современные подходы к лечению артериальной гипертензии. РМЖ 2004;12(15):935–41.
94. Литовский И.А., Гордиенко А.В. Атеросклероз и гипертоническая болезнь. С-Пб, “СпецЛит”, 2015.
95. Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Хворостяная И.В. Новые подходы к лечению артериальной гипертонии: от выбора оптимального препарата к выбору оптимальной комбинации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010;6(5):709-16.

Evolution of angiotensin receptor blockers

E.N. Kareva

Currently, there are 8 approved angiotensin receptor blockers (ARA) in the Russian Federation. They have different chemical structure and clinical efficacy. ARA are widely used for the treatment of arterial hypertension, heart failure and diabetic nephropathy, particularly in patients who do not tolerate ACE inhibitors. ARA are well-tolerated both in monotherapy and in combination with other medications. The review summarizes comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of different ARA.

Key words. A*ngiotensin receptor blockers, antihypertensive treatment, pharmacokinetics*.

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 11-21.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Фибрилляция предсердий при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: клинико-прогностическое значение и проблемы лечения

Е.В. Кохан[1], Г.К. Киякбаев[1,2], А.А. Шаваров[1,2]

[1] Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва
[2] Российский университет дружбы народов, Москва

Частота фибрилляции предсердий (ФП) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в несколько раз выше, чем в общей популяции. При этом не менее половины больных ХСН имеют сохранную фракцию выброса левого желудочка. Нарушение диастолической функции миокарда желудочков — ведущий механизм формирования ХСН с сохранной ФВ и структурно-функционального ремоделирования левого предсердия, которое способствует развитию ФП. Восстановление и удержание синусового ритма обеспечивают сохранение вклада предсердий в наполнение желудочков и могут привести к уменьшению симптомов и улучшению прогноза больных с ФП и ХСН с сохранной ФВ. В то же время стратегия контроля частоты сокращений желудочков может оказаться более успешной при применении препаратов, благоприятно влияющих на центральный контур пульсовой волны и замедляющих прогрессирование диастолической дисфункции левого желудочка.

Ключевые слова. *Фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 22-30.

Фибрилляция предсердий (ФП) ухудшает клиническое течение и выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1-4], а также оказывает влияние на эффективность лечения ХСН. Например, у пациентов с ФП и ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ) эффективность ингибиторов АПФ и β-адреноблокаторов ниже, чем у пациентов с синусовым ритмом [5,6]. Механизмы развития и клинико-прогностическое значение ФП отличаются у пациентов с ХСН и низкой или сохранной ФВ. В обзоре литературы рассматриваются основные аспекты сочетания ФП и ХСН с сохранной ФВ.

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГКБ №64

Эпидемиология

В связи со старением населения и разработкой эффективных методов диагностики и лечения многих заболеваний количество пациентов с ХСН и ФП неуклонно растет [7]. Распространенность ФП в общей популяции составляет около 1-2% и достигает 25% у людей старше 80 лет [8,9]. По некоторым прогнозам, заболеваемость ФП к 2050 г. увеличится в 2,5-4 раза, а среди людей старше 80 лет она будет диагностирована у каждого второго [8,10]. ФП чаще всего ассоциируется с артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом и ХСН [10].

Распространенность ХСН сопоставима с таковой ФП, причем доля пациентов с ХСН и сохранной ФВ также постоянно увеличивается [11]. По данным ряда популяционных исследований [12-22], ФВ не снижена у 40-71% больных ХСН [23]. В российском исследовании ЭПОХА-О-ХСН, проводившемся методом “поперечного среза”, ФВ превышала 50% у 56,8% стационарных пациентов с ХСН, а в 85,6% случаях была не ниже 40% [24]. ХСН с сохранной ФВ чаще встречается у женщин (61-76%) [25], ее распространенность увеличивается с возрастом (от 0% у мужчин и 1% у женщин в возрасте 25-49 лет до 4-6% у мужчин и 8-10% у женщин в возрасте 80 лет и старше) [13]. В Olmsted Country Study с 1987 по 2001 г. было выявлено увеличение распространенности ХСН с сохранной ФВ с 38 до 54%, в то время как распространенность ХСН с низкой ФВ за тот же период существенно не изменилась [26].

ХСН с сохранной ФВ по сравнению с ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) чаще ассоциируется с артериальной гипертонией, ФП и ожирением, реже – с ИБС [12,27]. По данным ряда наблюдательных исследований, ФП встречается как минимум у трети пациентов с ХСН и сохранной ФВ [26,28-30]. В американском регистре ADHERE у 97794 пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН, частота ФП, зарегистрированной на электрокардиограмме при поступлении, составила 21% среди больных с сохранной ФВ и 17% среди пациентов с низкой ФВ (p<0,0001) [31]. R. Zakeri и соавт. в ходе длительного наблюдения установили, что в конечном итоге ФП развивается у 2/3 больных с ХСН и сохранной ФВ [32]. При этом ХСН с сохранной ФВ усиливает ремоделирование левого предсердия (ЛП) и способствует возникновению и сохранению ФП, а также повышает риск тромбоэмболических осложнений [33], в то время как ФП ухудшает качество и продолжительность жизни больных ХСН с сохранной ФВ [25,34]. Пациенты с ФП и ХСН с сохранной ФВ старше, имеют более длительный анамнез ХСН, более выраженную дилатацию ЛП, более высокий уровень NT-proBNP по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [34,35].

Прогностическое значение сочетания ФП и ХСН с сохранной ФВ

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что прогноз больных ХСН с сохранной и низкой ФВ практически не отличается [14,16], хотя в некоторых клинических исследованиях смертность больных ХСН с сохранной ФВ была несколько ниже таковой пациентов с ХСН и низкой ФВ [36,37]. J. Somaratne и соавт. при мета-анализе клинических исследований показали, что риск смерти больных ХСН с сохранной ФВ был на 50% ниже, чем у больных со сниженной ФВ [38]. Однако, учитывая старение населения и преобладание в старшей возрастной группе ХСН с сохранной ФВ, общее количество случаев смерти от ХСН с сохранной ФВ, вероятно, выше, чем от ХСН с низкой ФВ. Структура смертности больных ХСН с сохранной ФВ несколько отличается от таковой у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Первые примерно в половине случаев умирают от некардиальных причин, что обусловлено их старшим возрастом, а также наличием большого числа сопутствующих заболеваний [39].

Имеются данные о взаимоусиливающем негативном влиянии ХСН и ФП на прогноз. Так, в исследовании EURObservational Research Pilot survey on Atrial Fibrillation однолетняя смертность больных, страдающих ФП и ХСН, была выше, чем больных только с ФП (10,7 и 3,0%, соответственно; p<0,0001). При этом смертность больных с систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ не отличалась [40]. Присоединение ФП к уже существующей ХСН с сохранной ФВ сопряжено с более высоким риском смерти, чем развитие ФП до или одновременно с ХСН [32,41].

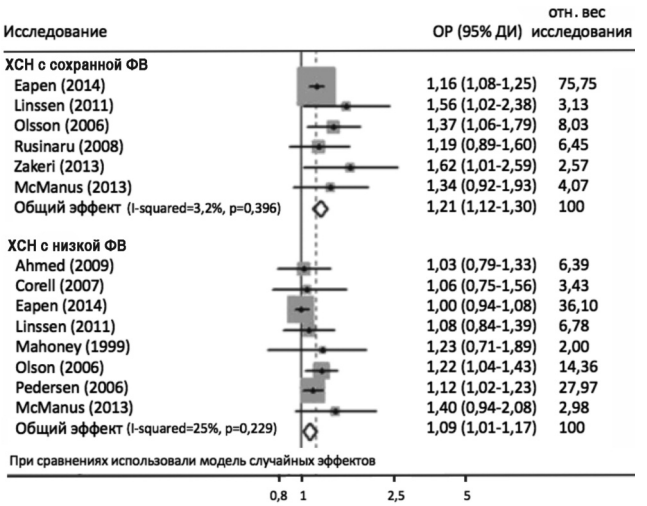


Рис. 1. Влияние ФП на смертность больных ХСН с сохранной и сниженной фракцией выброса левого желудочка [4]

G. Linssen и соавт. в ходе 18-месячного наблюдения сравнили влияние ФП на прогноз у 927 пациентов с низкой и сохранной ФВ [34]. ФП оказалась независимым предиктором смерти от любых причин и госпитализации по поводу ХСН только в группе больных с сохранной ФВ. Повышение уровня NT-proBNP у пациентов с ФП по сравнению с пациентами, имеющими синусовый ритм, достигло статистической значимости только в группе больных с сохранной ФВ. На более значительное неблагоприятное прогностическое влияние ФП у больных ХСН с сохранной ФВ указывают и результаты недавно опубликованного мета-анализа 20 клинических исследований в целом у 61240 пациентов с ФП и 152306 пациентов с ХСН [4]. ФП увеличивала риск смерти от любых причин у больных ХСН (отношение рисков [ОР] 1,17; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,11-1,23), причем в группе пациентов с ХСН и сохранной ФВ риск увеличивался в большей степени, чем у пациентов с низкой ФВ (ОР 1,21; 95% ДИ 1,12-1,30; и ОР 1,09; 95% ДИ 1,01-1,17; соответственно; p<0,01; рис. 1). После исключения из анализа результатов исследования Z. Eapen и соавт. [42] с относительно коротким периодом наблюдения эти различия оказались еще более выраженными (ОР 1,36; 95% ДИ 1,17-1,58; и ОР 1,14; 95% ДИ 1,06-1,22, соответственно).

За рамками этого мета-анализа остались особенности влияния на прогноз различных типов ФП, а также характер смертельных исходов, ассоциированных с ней. Очевидно, что ФП по-разному влияет на течение ХСН с сохранной и сниженной ФВ, что, по-видимому, отражает как указанные выше различия клинико-демографического профиля пациентов, так и неодинаковые механизмы развития двух вариантов ХСН. Вероятно, отсутствие фазы систолы предсердий при ФП приводит к более выраженному нарушению гемодинамики (особенно при физической нагрузке) именно у больных с нарушенной диастолической функцией миокарда желудочков [43,44]. В этой связи можно предположить, что у

данной категории пациентов сохранение синусового ритма будет иметь более значимые благоприятные клинико-прогностические последствия, чем у больных с нарушением систолической функции ЛЖ.

Патофизиологические ассоциации при неклапанной ФП и ХСН с сохранной ФВ

Механизмы развития ХСН с сохранной ФВ остаются не совсем понятными. Если раньше главную роль в ее формировании отводили нарушению диастолической функции миокарда [45], то в последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что ХСН с сохранной ФВ – это неоднородная патология, в патогенезе которой наряду с диастолической дисфункцией важное значение имеют системное воспаление [46], нарушение систолической функции ЛЖ [47], дисфункция нейроэндокринных систем [48], нарушение мышечного метаболизма [49], эндотелиальная дисфункция [50,51], хронотропная недостаточность [52] и др. Сложность изучения ХСН с сохранной ФВ помимо всего прочего обусловлена отсутствием единого мнения о том, какую ФВ считать сохранной. Так, во многих исследованиях критерием сохранной ФВ было ее значение >40%, однако, по мнению некоторых специалистов, ФВ может находиться в диапазоне 40-49% и у больных с потенциальной ХСН и низкой ФВ [43,53].

Тем не менее, почти в 70% случаев нарушение диастолической функции миокарда желудочков является ведущим механизмом формирования ХСН с сохранной ФВ [54,55]. Диастолическая дисфункция включает в себя два тесно взаимосвязанных процесса: снижение эластичности и нарушение релаксации миокарда в диастолу [56], которые приводят к повышению конечного диастолического давления в желудочках. В результате существенно возрастает роль систолы предсердий, вклад которой в достижение адекватного конечного диастолического объема желудочков при отсутствии диастолической дисфункции не превышает 25-30%. При этом предсердия, не обладая достаточной компенсаторной мощностью, быстро увеличиваются в объеме, а их гемодинамическая перегрузка приводит к активации нейроэндокринных систем и процессов фиброза. Таким образом, создаются условия для появления неоднородности проведения электрических импульсов, являющейся субстратом для возникновения и сохранения ФП [57]. В свою очередь, развитие ФП приводит к утрате вклада предсердий в наполнении желудочков, последствия которой пропорциональны выраженности нарушения диастолической функции желудочков и сопряжены с появлением и/или прогрессированием ХСН [57,58]. Развитию гемодинамических нарушений может способствовать и обусловленная ФП высокая частота желудочковых сокращений [59]. От выраженности ремоделирования ЛП зависит не только течение ХСН с сохранной ФВ и ФП, но и риск тромбоэмболических осложнений [60,61]. Причем вероятность подобных осложнений прямо связана не только со структурными изменениями, но и со степенью нарушения сократимости ЛП [62,63].

Большинство пациентов с ХСН и сохранной ФВ страдают артериальной гипертонией, которая вносит существенный вклад в развитие диастолической дисфункции ЛЖ. Увеличение посленагрузки на миокард, связанной с артериальной гипертонией и влияющей на функцию ЛЖ, ассоциировано с центральным АД в аорте [64]. S. Subherwal и соавт. [65] выявили зависимость между центральным АД и диастолической функцией у пациентов с сохранной систолической функцией ЛЖ. При этом наиболее прочную связь с E/E' (отношение пиковых скоростей раннего диастолического наполнения ЛЖ и раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана), которое отражает давление наполнения ЛЖ и является одним из основных эхокардиографических маркеров диастолической дисфункции ЛЖ, продемонстрировало центральное пульсовое давление. Значения центрального диастолического и среднего АД коррелировали только с E', отражающей способность миокарда к расслаблению. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что АД в плечевой артерии не всегда соответствует значению АД в аорте [66-68], что необходимо учитывать при разработке методов лечения больных ХСН с сохранной ФВ и ФП.

Важную роль в нарушении желудочково-артериального взаимодействия при ХСН с сохранной ФВ играет повышение артериальной жесткости [69-71], которая увеличивается с возрастом [72], а также у пациентов с артериальной гипертонией [73]. P. Lantelme и соавт. [74] продемонстрировали связь артериальной жесткости с размером ЛП, которая сохранялась после внесения поправки на ремоделирование и давление наполнения ЛЖ. Повышение артериальной жесткости способствует ремоделированию ЛП и является фактором риска рецидива ФП после радиочастотной абляции [75]. Считается, что связь между артериальной жесткостью и ФП реализуется через формирование диастолической дисфункции ЛЖ и ХСН с сохранной ФВ [76-80].

В нашем исследовании [81,82] с повышенной скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся ключевым маркером артериальной жесткости, ассоциировались не только более старший возраст пациентов и высокие значения центрального АД (систолического и пульсового), но и более тяжелое течение ФП. При многофакторном регрессионном анализе установлена прямая связь частоты рецидивов ФП с СРПВ ($p<0,0001$), а также с периферическим систолическим АД ($p=0,002$), диастолическим АД ($p=0,004$), центральным систолическим ($p=0,028$) и диастолическим АД ($p=0,009$), что свидетельствует о важном значении адекватного контроля не только периферического, но и центрального АД для предупреждения прогрессирования ФП.

Таким образом, в патогенезе ХСН с сохранной ФВ, а также ФП ключевое значение имеет диастолическая дисфункция ЛЖ. При этом в формировании диастолической дисфункции ЛЖ и структурно-функционально-

го ремоделирования ЛП помимо активации воспаления, нейрогуморальных систем, эндотелиальной дисфункции важную роль играют факторы, увеличивающие посленагрузку на ЛЖ – артериальная жесткость и повышенное центральное АД. Сочетание ХСН с сохранной ФВ и ФП с патофизиологической точки зрения является гемодинамически неблагоприятной ситуацией, профилактика и коррекция которой должны проводиться с учетом всего многообразия этиопатогенетических факторов развития и прогрессирования двух состояний.

Особенности лечения больных ФП и ХСН с сохранной ФВ

Не останавливаясь подробно на общих проблемах лечения ХСН с сохранной ФВ, связанных в основном с неопределенной эффективностью препаратов, успешно применяющихся при ХСН с низкой ФВ [83-86], представляется важным выделить особенности ведения пациентов с сочетанием ХСН с сохранной ФВ и ФП. Первым препаратом с доказанной эффективностью у больных ХСН с сохранной ФВ может стать LCZ696, состоящий из молекулярных фрагментов валсартана и блокатора неприлизина AHU377. В клинических исследованиях 2 фазы LCZ696 по сравнению с валсартаном вызывал снижение концентрации NT-proBNP и размера ЛП и улучшение функционального класса ХСН по NYHA, причем эти эффекты не зависели от снижения систолического АД [87]. При наличии ФП у больных ХСН с сохранной ФВ, помимо профилактики тромбоэмболических осложнений, хорошо регламентированной действующими рекомендациями [88], на практике должны решаться вопросы, касающиеся сохранения синусового ритма и контроля частоты желудочковых сокращений.

Контроль ритма или частоты желудочковых сокращений? Несколько клинических исследований, посвященных сравнению двух стратегий ведения больных с ФП вне зависимости от наличия ХСН (PIAF, AFFIRM, RACE, STAF, HOT CAFE [89-93]), не подтвердили преимуществ антиаритмической терапии, направленной на восстановление и удержание синусового ритма, перед стратегией адекватного контроля частоты желудочковых сокращений. Первичные конечные точки в этих исследованиях были разными, начиная с комбинированного показателя [92-93], улучшения симптомов, связанных с ФП [89], и заканчивая смертностью от любых причин [90]. И все же, ретроспективный анализ исследования AFFIRM продемонстрировал уменьшение симптомов ХСН и увеличение толерантности к физической нагрузке у больных ХСН в группе контроля ритма [94].

Единственным крупным рандомизированным клиническим исследованием, в котором сравнивали две стратегии лечения у больных ХСН, является AF-CHF. В него включали только пациентов с низкой ФВ (<35%) [95]. В этом исследовании также не было выявлено статистически значимых отличий сердечно-сосудистой смертности, смертности от любых причин, частоты инсульта и прогрессирования ХСН между группами контроля ритма и частоты желудочковых сокращений. При этом частота клинически значимой брадикардии и повторных госпитализаций оказалась выше в группе пациентов, получавших антиаритмическую терапию (6 и 3%, соответственно; p=0,02 – для брадикардии; 14 и 9%; p=0,001 – для повторных госпитализаций).

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, основанным в том числе на результатах перечисленных исследований, у пациентов со стабильной гемодинамикой стратегии контроля ритма и адекватного контроля частоты желудочковых сокращений признаны равнозначными [88]. Однако необходимо отметить, что ни одно из этих исследований не было сосредоточено на пациентах с ХСН и сохранной ФВ. Вместе с тем, ХСН с сохранной ФВ, как указано выше, в большинстве случаев сопровождается диастолической дисфункцией ЛЖ, повышением давления наполнения желудочков, а основную роль в достижении нормального конечного диастолического объема последних играет фаза систолы предсердий. В связи с этим ее утрата при ФП может оказывать более выраженное негативное влияние на течение и исходы ХСН. Это косвенно подтверждается результатами приведенного выше метаанализа, свидетельствующего о большем увеличении риска смерти от любых причин при наличии ФП у пациентов с ХСН и сохранной ФВ по сравнению с больными со сниженной ФВ ЛЖ [4]. В исследовании CHARM [3] абсолютный риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализация по поводу ХСН был самым высоким у больных ХСН с низкой ФВ и ФП и превышал аналогичный показатель у пациентов с ФП и ХСН с сохранной ФВ (45% и 34%, соответственно). При этом следует отметить, что у пациентов с сохранной ФВ риск смерти при наличии ФП увеличивался в большей степени, чем у пациентов с низкой ФВ (ОР 1,72; 95% ДИ 1,45-2,06; и ОР 1,29; 95% ДИ 1,14-1,46, соответственно; p=0,008). Хотя нарушение глобальной функции ЛП может быть более выраженным у больных ХСН с низкой ФВ, дисфункция ЛП сильнее ассоциирована с неблагоприятными исходами у пациентов с ХСН и сохранной ФВ [96]. Таким образом, восстановление и удержание синусового ритма у больных ХСН и сохранной ФВ могут иметь лучшие прогностические перспективы, чем у пациентов со сниженной ФВ.

M. Kong и соавт. [97] в небольшом наблюдательном исследовании сравнили стратегии контроля ритма и частоты желудочковых сокращений у пациентов с ФП и ХСН с сохранной ФВ (>50%). Через 1, 3 и 5 лет статистически значимых различий выживаемости пациентов в группах сравнения выявлено не было. Однако после внесения поправки на клинические характеристики пациентов и антиаритмические препараты была отмечена тенденция к улучшению выживаемости на фоне контроля ритма (ОР 0,69; 95% ДИ 0,45-1,07; p=0,098).

Несмотря на кажущиеся преимущества, тактика контроля ритма у пациентов с ХСН и сохранной ФВ может оказаться труднодостижимой в связи с особенно-

стями ремоделирования ЛП. V. Melenovsky и соавт. [96], сравнивая ремоделирование миокарда предсердий при ХСН с низкой и сохранной ФВ, показали, что ЛП у пациентов с сохранной ФВ становится более жестким, чем в группе сравнения (p<0,0001). Кроме того, у пациентов с ХСН и сохранной ФВ оказались выше напряжение стенок и разница между минимальным и максимальным давлением в ЛП. По мнению авторов, наибольшее влияние на формирование и поддержание ФП оказывает именно жесткость ЛП.

Подтверждением предположения о влиянии особенностей ремоделирования ЛП у больных ХСН и сохранной ФВ на эффективность стратегии контроля ритма могут быть результаты небольшого исследовании Y. Hu и соавт. [98], которые показали, что диастолическая дисфункция ЛЖ является независимым предиктором рецидива ФП после катетерной радиочастотной абляции устьев легочных вен. Причем группы пациентов с нормальной и нарушенной диастолической функцией ЛЖ не отличались по диаметру ЛП, что косвенно свидетельствует о различиях внутрипредсердной гемодинамики и свойств стенок ЛП, обусловленных развитием диастолической дисфункции ЛЖ.

L. Sanchis и соавт. [99], оценивая функцию ЛП и ЛЖ с помощью speckle tracking эхокардиографии у амбулаторных больных с впервые выявленными симптомами ХСН, обнаружили отсутствие различий деформации ЛЖ у пациентов без ХСН и с ХСН и низкой ФВ, в то время как различие деформации ЛП у пациентов без ХСН и с ХСН и сохранной ФВ было статистически значимым. Это позволяет предположить, что дисфункция ЛП появляется уже на самых начальных этапах ХСН с сохранной ФВ и играет важную роль в прогрессировании заболевания. По-видимому, антиаритмическая терапия может оказаться наиболее эффективной именно на ранних этапах ХСН с сохранной ФВ, когда морфологический субстрат аритмии только начинает формироваться, и существует возможность уменьшения выраженности ремоделирования ЛП [100]. При этом в связи с отсутствием выраженных структурно-функциональных изменений сердца имеется возможность применения более широкого спектра антиаритмических препаратов, чем у пациентов с “продвинутой” ХСН. Однако данное допущение, как и предположение о перспективности удержания синусового ритма с помощью антиаритмических препаратов у пациентов с ФП на фоне ХСН с сохранной ФВ нуждается в изучении в проспективных исследованиях.

В качестве альтернативного антиаритмическим препаратам и достаточно перспективного с точки зрения проаритмической безопасности метода сохранения синусового ритма у пациентов с ФП рассматривается катетерная радиочастотная абляции. Так, у пациентов с ФП и ХСН с низкой ФВ изоляция аритмогенных очагов, которые чаще всего находятся в устьях легочных вен, приводила к улучшению функции ЛЖ, качества жизни, а также повышала переносимость физической нагрузки [101,102].

Безопасность и эффективность радиочастотной абляции показаны также у пациентов с ХСН и сохранной ФВ [103]. На фоне стойко удерживаемого синусового ритма отмечено улучшение функционального состояния миокарда в виде снижения E/E’, увеличения фракции опорожнения и уменьшения индекса объема ЛП. Кроме того, увеличилась продольная деформация ЛЖ, снижение которой считают маркером ранней систолической дисфункции при ХСН с сохранной ФВ [47,104]. Частота сердечных сокращений до и после абляции была сопоставимой, что позволяет связать положительную динамику обозначенных показателей преимущественно с восстановлением предсердного компонента в наполнении ЛЖ и подтвердить его гемодинамическое значение в патогенезе ХСН с сохранной ФВ.

Тем не менее, крупные контролируемые исследования, в которых бы сравнивали влияние радиочастотной абляции, антиаритмической терапии и адекватного контроля частоты желудочковых сокращений на жесткие конечные точки, в настоящее время отсутствуют.

Контроль частоты желудочковых сокращений. Для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с ФП применяют β-адреноблокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и дигоксин. Ряд исследований поставил под сомнение положительное влияние β-адреноблокаторов на центральное АД, которое, как было отмечено выше, играет важную роль в патогенезе ХСН с сохранной ФВ. Так, в исследовании REASON, несмотря на одинаковое снижение СРПВ, индекс аугментации в группе атенолола увеличивался, а в группе периндоприла/индапамида уменьшался [66]. В исследованиях ASCOT-CAFE [67] и EXPLOR [68] влияние атенолола как в комбинации с диуретиком, так и в комбинации с амлодипином на центральное АД оказалось менее выраженным, чем ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, при достоверно более существенном снижении частоты сердечных сокращений, но одинаковом снижении АД на плечевой артерии и СРПВ. При этом, как и в исследовании REASON, на фоне приема атенолола индекс аугментации, в том числе нормализованный по частоте сердечных сокращений, повышался, тогда как препараты сравнения снижали этот показатель. Такой эффект β-адреноблокаторов объясняется периферическим вазоконстрикторным действием атенолола и/или своеобразным изменением центрального контура пульсовой волны, обусловленным уменьшением частоты сердечных сокращений [67,105]. Действительно, при снижении ее увеличивается вероятность встречи отраженной и следующей антероградной волн в систолу, а не в диастолу, что может приводить к повышению центрального АД. Существует также мнение, что повышение индекса аугментации на фоне лечения атенололом связано не столько с его влиянием на частоту сердечных сокращений, приводящим к удлинению диастолы, сколько со способностью увеличивать продолжительность систолы ЛЖ [106,107]. Причем вероятность повышения или недостаточного снижения центрального АД

зависит от многих факторов, наиболее важными из которых являются нарушение упруго-эластических свойств артерий среднего и крупного калибра, повышение артериальной жесткости, свойственные пациентам с ХСН и сохранной ФВ и ФП. Кроме того, β-адреноблокаторы, уменьшая симпатическое влияние на сердце, дают отрицательный лузитропный эффект на миокард желудочков [108], что в совокупности с особенностями влияния на центральное АД может способствовать прогрессированию нарушения релаксации миокарда с увеличением давления наполнения ЛЖ и гемодинамической перегрузкой ЛП. Об этом свидетельствуют результаты исследования G. Linssen и соавт. [34], в котором применение β-адреноблокаторов у пациентов с ХСН и сохранной ФВ, в отличие от больных со сниженной ФВ, было сопряжено с увеличением концентрации NT-proBNP.

Таким образом, если у больных ХСН со сниженной ФВ β-адреноблокаторы считают препаратами первого выбора для контроля частоты сердечных сокращений при ФП [109], то при ХСН с сохранной ФВ подобный приоритет не столь очевиден. В большинстве исследований по влиянию на центральное АД использовался атенолол, поэтому экстраполировать полученные результаты на β-адреноблокаторы последующих поколений следует с осторожностью. В ряде исследований показана способность β-адреноблокаторов, обладающих внутренней симпатомиметической активностью и вазодилатирующими свойствами (небиволол, карведилол), снижать как центральное пульсовое давление, так и индекс аугментации [110-114]. Однако эти результаты были получены в сравнительно небольших исследованиях у пациентов с артериальной гипертонией, поэтому пока неясно, насколько значимыми окажутся подобные свойства β-адреноблокаторов у больных ХСН с сохранной ФВ. Например, в проспективном эхокардиографическом подисследовании SENIORS небиволол не улучшил показатели диастолической функции ЛЖ у пациентов с ХСН и ФВ>35% [115].

У больных ХСН с сохранной ФВ альтернативой β-адреноблокаторам в качестве пульсурежающих средств могут быть недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов [109]. Есть основания полагать, что препараты этой группы, обладающие вазодилатирующими свойствами, окажут более благоприятное влияние на центральный контур пульсовой волны. Существуют данные, подтверждающие благоприятное влияние верапамила и дилтиазема на эластические свойства артерий [116,117]. В нашем небольшом исследовании [118] дилтиазем при трехмесячном лечении пациентов с артериальной гипертонией и рецидивирующей ФП при сопоставимом влиянии на периферическое АД и частоту сердечных сокращений в отличие от метопролола приводил к достоверному снижению центрального систолического АД, но уступал β-адреноблокатору по эффективности в профилактике рецидивов ФП. Кроме того, метопролол лучше контролировал частоту сердечных сокращений во время рецидивов ФП. Применение дилтиазема, вероятно, более оправдано у больных с редкими пароксизмами ФП, хотя остается открытым вопрос о значении его преимуществ по влиянию на центральное АД для долгосрочного прогноза.

“Мягкий” или “жесткий” контроль частоты желудочковых сокращений. Говоря о контроле частоты желудочковых сокращений у пациентов с ФП и ХСН и сохранной ФВ, следует отметить, что эта стратегия предполагает длительный прием пульсурежающих препаратов не только при постоянной, но и при рецидивирующей форме аритмии; в последнем случае – для предупреждения высокой частоты желудочковых сокращений во время пароксизмов аритмии [119]. Если у пациентов с ХСН и низкой ФВ и синусовым ритмом оптимальным считается снижение частоты сердечных сокращений менее 70 в минуту [109], то при сохранной ФВ такой порог до сих пор не определен. В нескольких исследованиях продемонстрирована связь повышения частоты сердечных сокращений с риском неблагоприятных исходов у больных ХСН с сохранной ФВ, в том числе после внесения поправки на другие прогностические маркеры, включая NT-proBNP [120,121]. В исследовании I-PRESERVE [120] у пациентов с синусовым ритмом увеличение частоты сердечных сокращений на 12,4 в минуту ассоциировалось с повышением риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН на 13% (p=0,002) вне зависимости от того, принимали больные β-адреноблокаторы или нет. Однако крупных исследований, направленных на решение вопроса о степени клинически и прогностически значимого снижения частоты сердечных сокращений у данной категории пациентов, не проводилось, а результаты небольших работ неоднозначны.

Нельзя исключить, что в связи с многофакторным патогенезом ХСН с сохранной ФВ задача определения унифицированного оптимального значения частоты сердечных сокращений будет труднодостижимой. Выше уже обсуждались последствия снижения частоты сердечных сокращений в зависимости от степени артериальной жесткости, диастолической дисфункции ЛЖ и центрального АД. В двух исследованиях у больных ХСН с сохранной ФВ и синусовым ритмом были показаны противоположные эффекты ивабрадина на пиковую скорость потребления кислорода, которая снижалась при уменьшении средней частоты сердечных сокращений на 20 в минуту [122] и увеличивалась при снижении частоты сердечных сокращений на 10 в минуту [123]. С одной стороны, эти данные демонстрируют актуальность проблемы, однако с другой стороны, отражают ее многоплановость, так как в первом исследовании пациенты были старше, чем во втором.

Отдельного обсуждения требует вопрос о значении интенсивности контроля частоты желудочковых сокращений при постоянной ФП. Ретроспективный анализ исследований RACE и AFFIRM, в которые включали больных с ХСН и без нее, показал, что у пациентов с постоянной формой ФП и высокой частотой желудочковых сокращений (⩾100 в минуту) выживаемость была

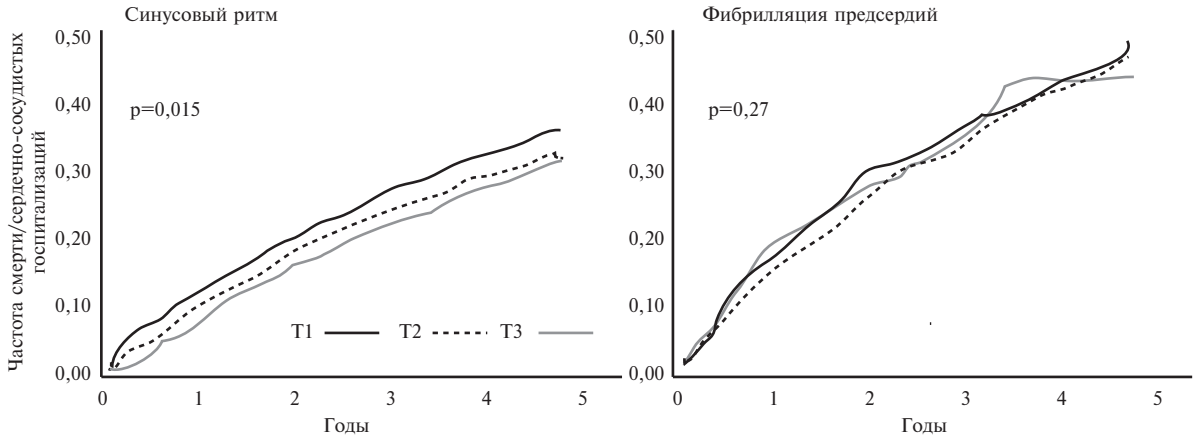


Рис. 2. Связь частоты сердечных сокращений с общей смертностью и сердечно-сосудистой госпитализацией у больных ХСН с сохранной ФВ при синусовом ритме и ФП [120]. T1 — нижняя терциль ЧСС при синусовом ритме 38-61 в минуту, при ФП — 40-72 в минуту; T2 — средняя терциль ЧСС при синусовом ритме 62-72 в минуту, при ФП — 73-85 в минуту; T3 — верхняя терциль ЧСС при синусовом ритме 73-123 в минуту, при ФП — 86-155 в минуту

ниже, чем у больных с частотой желудочковых сокращений <100 и ⩽80 в минуту [124]. В то же время в исследовании I-PRESERVE у больных ХСН с сохранной ФВ и ФП, в отличие от пациентов с синусовым ритмом, зависимость между исходами и частотой желудочковых сокращений вообще отсутствовала (рис. 2) [120]. По-видимому, эти результаты можно рассматривать как еще одно косвенное подтверждение клинического и прогностического значения сохранения вклада предсердий в наполнении желудочков при диастолической дисфункции ЛЖ. С другой стороны, они свидетельствуют о правомерности выводов проспективного рандомизированного исследовании RACE II [125,126], в котором не было выявлено преимуществ “жесткого” контроля частоты желудочковых сокращений (<80 в минуту) перед более “мягким” (<110 в минуту) и у больных ХСН с сохранной ФВ. Таким образом, у пациентов с ХСН и сохранной ФВ и постоянной формой ФП проблема интенсивности контроля частоты желудочковых сокращений может оказаться менее значимой, чем профилактика прогрессирования диастолической дисфункции ЛЖ, в том числе с учетом действия на центральное АД. Однако для подтверждения этого предположения требуется проведение специально спланированных проспективных исследований.

Заключение

Таким образом, сочетание ХСН с сохранной ФВ и ФП — частая клиническая ситуация, значимо ухудшающая прогноз жизни. Отсутствие доказанной эффективной стратегии лечения больных ХСН с сохранной ФВ и ФП, по-видимому, обусловлено ограниченными представлениями об особенностях патогенеза сочетания этих состояний. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что тактика контроля ритма у данной категории больных может оказаться более эффективной, чем у пациентов со сниженной ФВ. Для поиска безопасных и эффективных методов лечения ХСН с сохранной ФВ и ФП необходимо проведение крупных хорошо организованных проспективных исследований.

1. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Circulation 2003;107(23):2920-5.
2. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol 1998;32(3):695-703.
3. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al; CHARM Investigators. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. J Am Coll Cardiol 2006;47(10):1997-2004.
4. Cheng M, Lu X, Huang J, et al. The prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure with a preserved and reduced left ventricular function: insights from a meta-analysis. Eur J Heart Fail 2014;16(12):1317-22.
5. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? Eur Heart J 2015;36:3250-7.
6. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al.; Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta-blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet 2014;384:2235-43.
7. Braunwald E. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. N Engl J Med 1997;337:1360-1369.
8. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285(18):2370-5.
9. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin Epidemiol 2014;6:213-20.
10. Singh BN. Recent advances in the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2008;10(suppl H):H2-3.
11. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007;93(9): 1137-46.
12. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003;289(2):194-202.
13. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al; EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail 2002; 4(4):531-9.
14. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. Circulation 1998;98(21):2282-9.
15. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. J Am Coll Cardiol 1999;33(7):1948-55.
16. Kupari M, Lindroos M, livanainen AM, et al. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. J Intern Med 1997;241(5):387-94.
17. Yip GW, Ho PP, Woo KS, Sanderson JE. Comparison of frequencies of left ventricular systolic and diastolic heart failure in Chinese living in Hong Kong. Am J Cardiol 1999;84(5):563-7.
18. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, et al. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. Am J Cardiol 2000;86(10):1090-6.
19. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al; Cardiovascular Health Study Research Group. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol 2001;87(4):413-9.
20. Cortina A, Reguero J, Segovia E, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (a region in the north of Spain). Am J Cardiol 2001;87(12):1417-9.
21. Hedberg P, Lonnberg I, Jonason T, et al. Left ventricular systolic dysfunction in 75-year-old men and women; a population-based study. Eur Heart J 2001;22: 676-83.

22. Morgan S, Smith H, Simpson I, et al. Prevalence and clinical characteristics of left ventricular dysfunction among elderly patients in general practice setting: cross sectional survey. BMJ 1999;318(7180):368-72.
23. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. Prog Cardiovasc Dis 2005;47(5):320-32.
24. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации общества специалистов по сердечной недостаточности, российского кардиологического общества и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность 2013;14:379-472.
25. Bhuiyan T, Maurer MS. Heart failure with preserved ejection fraction: persistent diagnosis, therapeutic enigma. Curr Cardiovasc Risk Rep 2011;5(5):440-449.
26. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006;355(3):251-9.
27. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2011;13(1):18-28.
28. Lee DS, Gona P, Vasan RS, et al. Relation of disease etiology and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung and Blood Institute. Circulation 2009;119(24):3070-7.
29. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol 2007;50(8):768-77.
30. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. Eur Heart J 2004;25(14):1214-20.
31. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. J Am Coll Cardiol 2006;47(1):76-84.
32. Zakeri R, Chamberiain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. Circulation 2013;128(10):1085-93.
33. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, et al. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. Eur J Heart Fail 2012;14(3):295-301.
34. Linssen GC, Rienstra M, Jaarsma T, et al. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Fail 2011;13(10):1111-20.
35. McKelvie RS, Komajda M, McMurray J, et al; I-Preserve Investigators. Baseline plasma NT-proBNP and clinical characteristics: results from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction trial. J Card Fail 2010;16(2):128-34.
36. Davis BR, Kostis JB, Simpson LM, et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Circulation 2008;118(22):2259-67.
37. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003;362:759-66.
38. Somaratne JB, Berry C, McMurray JJ, et al. The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis. Eur J Heart Fail 2009;11(9):855-62.
39. Chan MM, Lam CS. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? Eur J Heart Fail 2013;15(6):604-13.
40. Lip GY, Laroche C, Popescu MI, et al. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. Eur J Heart Fail 2015;17(6):570-82.
41. McManus DD, Hsu G, Sung SH, et al; Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. Atrial fibrillation and outcomes in heart failure with preserved versus reduced left ventricular ejection fraction. J Am Heart Assoc 2013;2:e005694.
42. Eapen ZJ, Greiner MA, Fonarow GC, et al. Associations between atrial fibrillation and early outcomes of patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction. Am Heart J 2014;167:369–375.
43. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. Circ Heart Fail 2014;7(1):123-30.
44. Phan TT, Abozguia K, Shivu GN, et al. Increased atrial contribution to left ventricular filling compensates for impaired early filling during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. J Card Fail 2009;15(10):890-7.
45. Bench T, Burkhoff D, O'Connell JB, et al. Heart failure with normal ejection fraction: consideration of mechanisms other than diastolic dysfunction. Curr Heart Fail Rep 2009;6(1):57-64.
46. Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. Circ Heart Fail 2011;4(1):44-52.
47. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. Heart 2007; 93(2):155-8.
48. Clarkson PB, Wheeldon NM, MacFadyen RJ, et al. Effects of brain natriuretic peptide on exercise hemodynamics and neurohormones in isolated diastolic heart failure. Circulation 1996;93(11):2037-42.
49. Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, et al. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2011; 13(12):1296-304.
50. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. Circulation 2006;114(20):2138-47.
51. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. J Am Coll Cardiol 2001;38(3):796-802.
52. Brubaker PH, Joo KC, Stewart KP, et al. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. J Cardiopulm Rehabil 2006;26(2):86-9.
53. Sweitzer NK, Lopatin M, Yancy CW, Stevenson LW. Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction (> or =55%) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and moderately to severely reduced (<40%) fractions. Am J Cardiol 2008;101(18):1151-6.
54. Shah AM, Shah SJ, Anand IS, et al; TOPCAT Investigators. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. Circ Heart Fail 2014;7:104-15.
55. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzei SJ, et al; I-PRESERVE Investigators. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. Circulation 2011;124(23):2491-501.
56. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure-abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N Eng J Med 2004;350(19): 1953-9.
57. Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation: a mechanistic appraisal. Circulation 2012;126(19):2353-62.
58. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. Circulation 2016;133(5):484-92.
59. Redfield MM, Kay GN, Jenkins LS, et al. Tachycardia-related cardiomyopathy: a common cause of ventricular dysfunction in patients with atrial fibrillation referred for atrioventricular ablation. Mayo Clin Proc 2000;75(8):790-5.
60. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA 2001;285(22):2864-70.
61. Gupta S, Matulevicius SA, Ayers CR, et al. Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. Eur Heart J 2013;34(4):27-85.
62. Шаваров А.А., Юсупов А.А., Киякбаев Г.К. и др. Структурно-функциональное ремоделирование левого предсердия и индекс риска развития тромбоэмболических осложнений у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий. Кардиология 2015;55(11):37-44.
63. Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, et al. Effective anticoagulation with factor Xa next generation in AF-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48 Echocardiographic Study Investigators. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. Eur Heart J 2014;35(22):1457-1465.
64. Brown DW, Giles WH, Croft JB. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. Am Heart J 2000;140(6):848-56
65. Subherwal S, de las Fuentes L, Waggoner AD, et al. Central aortic pressure is independently associated with diastolic function. Am Heart J 2010;159(6):1081-8.
66. Pannier B, Guerin A, London G, et al; REASON Study. [Combination of low-dose perindopril/indapamide versus atenolol in the hypertensive patient. Effects on systolic pressure and arterial hemodynamics. REASON Study]. Arch Mal Coeur Vaiss 2002;95:11-6.
67. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006;113(9):1213-25.
68. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S; EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. Hypertension 2010;55(6):1314-22.
69. Mottram PM, Haluska BA, Leano R, et al. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. Heart 2005;91(12):1551-6.
70. Zito C, Mohammed M, Todaro MC, et al. Interplay between arterial stiffness and diastolic function: a marker of ventricular-vascular coupling. J Cardiovasc Med 2014;15(11):788-96.
71. Agoston-Coldea L, Mocan T, Bobar C. Arterial stiffness and left ventricular diastolic function in the patients with hypertension. Rom J Intern Med 2008; 46(4):313-21.
72. Mitchell G, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingem Heart Study. Hypertension 2004;43(6):1239-45.
73. O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. Hypertension 2005;45:652-8.
74. Lantelme P, Laurent S, Besnard C, et al. Arterial stiffness is associated with left atrial size in hypertensive patients. Arch Cardiovasc Dis 2008;101(1):35-40.
75. Lau DH, Middeldorp ME, Brooks AG, et al. Aortic stiffness in lone atrial fibrillation: a novel risk factor for arrhythmia recurrence. PloS One 2013;8(10):e76776.
76. Russo C, Jin Z, Palmieri V, et al. Arterial stiffness and wave reflection: sex differences and relationship with left ventricular diastolic function. Hypertension 2012;60(2):362-8.
77. Hori M, Inoue M, Kitakaze M, et al. Loading sequence is a major determinant of afterload-dependent relaxation in intact canine heart. Am J Physiol 1985;249(4 Pt 2):H747-54.
78. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. Circulation 2003;107(5): 714-20.
79. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA 2007;297(7):709-15.
80. Weber T, Wassertheurer S, O'Rourke MF, et al. Pulsatile hemodynamics in patients with exertional dyspnea: potentially of value in the diagnostic evaluation of suspected heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2013;61(18):1874-83.
81. Балабаненко И.М., Шаваров А.А., Киякбаев Г.К. Влияние фибрилляции предсердий легкого течения на структурные и функциональные изменения левого предсердия у пациентов с артериальной гипертонией. Клин

фармакол тер 2015;24(3):53-56.
82. Balabanenko I, Shavarov A, Safarova A, et al. Correlations of atrial fibrillation with structural and functional changes of the left atrium in patients with diastolic heart failure. Eur J Heart Fail 2015;17(Suppl. 1):P433-34.
83. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006;27(19):2338-45.
84. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 2008;359(23):2456-67.
85. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003;362 (9386):777-81.
86. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014;370:1383-92.
87. Jhund P, Claggett B, Packer M, et al. The efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction is independent of blood pressure lowering. J Am Coll Cardiol 2014;63(12S).
88. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012;33(21):2719-47.
89. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. Lancet 200;356(9244):1789-94.
90. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347(23):1825-33.
91. Hagens VE, Van Gelder IC, Crijns HJ; RACE Study Group. The RACE study in perspective of randomized studies on management of persistent atrial fibrillation. Card Electrophysiol Rev 2003;7(2):118-21.
92. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al; STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study J Am Coll Cardiol 2003;41(10): 1690-6.
93. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al; Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. Chest 2004;126(2):476-86.
94. Guglin M, Chen R, Curtis AB. Sinus rhythm is associated with fewer heart failure symptoms: insights from the AFFIRM trial. Heart Rhythm 2010;7(5):596-601.
95. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008;358(25):2667-77.
96. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. Circ Heart Fail 2015;8(2):295-303.
97. Kong MH, Shaw LK, O'Connor C, et al. Is rhythm control superior to rate control in patients with atrial fibrillation and diastolic heart failure? Ann Noninvasive Electrocardiol 2010;15(3):209-17.
98. Hu YF, Hsu TL, Yu WC, et al. The impact of diastolic dysfunction on the atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Circ J 2010;74(10):2074-8.
99. Sanchis L, Gabrielli L, Andrea R, et al. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16(1):62-7.
100. Юсупов А.А., Киякбаев Г.К., Шаваров А.А., Моисеев В.С. Влияние амиодарона и соталола на морфофункциональные параметры левого предсердия у больных ишемической болезнью сердца с рецидивирующей фибрилляцией предсердий. Клин фармакол тер 2015;24(1):38-43.
101. Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. N Engl J Med 2004;351(23):2373-83.
102. Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, et al. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. J Am Coll Cardiol 2004;43(6):1004-9.
103. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, et al. Efficacy, safety, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2013;62(20):1857-65.
104. Wang J, Khoury DS, Yue Y, et al. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. Eur Heart J 2008;29(10):1283-9.
105. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. J Am Coll Cardiol 2008;52(18):1482-9.
106. Sharman JE, Davies JE, Jenkins C, Marwick TH. Augmentation index, left ventricular contractility, and wave reflection. Hypertension 2009;54(5):1099-105.
107. Шаваров А.А., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д. Центральное давление и артериальная жесткость у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертонией без систолической дисфункции левого желудочка: эффекты атенолола и ивабрадина. Журнал Сердечная Недостаточность 2015;16(3):179-186.
108. Colin P, Ghaleh B, Hittinger L, et al. Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282(2):H672-9.
109. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012;33(14):1787-847.
110. Mahmud A, Feely J. Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. Am J Hypertens 2008;21:663-7.
111. Dhakam Z, Yasmin G, McEniery CM, et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. J Hypertens 2008; 26(2):351-6.
112. Kampus P, Serg M, Kals J, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. Hypertension 2011;57(6):1122-8.
113. Polonia J, Barbosa L, Silva JA, Bertoquini S. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with □-blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers. Blood Press Monit 2010;15(5):235-9.
114. Shah NK, Smith SM, Nichols WW, et al. Carvedilol reduces aortic wave reflection and improves left ventricular/vascular coupling: a comparison with atenolol (CENTRAL Study). J Clin Hypertens 2011;13(12):917-24.
115. Ghio S, Magrini G, Serio A, et al; SENIORS investigators. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. Eur Heart J 2006;27:562-8.
116. Topouchian J, Asmar R, Sayegh F, et al. Changes in arterial structure and function under trandolapril-verapamil combination in hypertension. Stroke 1999;30(5):1056-64.
117. Stefanadis C, Dernellis J, Vlachopoulos C, et al. Aortic function in arterial hypertension determined by pressure-diameter relation: effects of diltiazem. Circulation 1997;96(6):1853-8.
118. Балабаненко И.М., Шаваров А.А., Киякбаев Г.К., Моисеев В.С. Артериальная жесткость и структурно-функциональные изменения левого предсердия у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий и артериальной гипертонией: эффекты метопролола и дилтиазема. Клин фармакол тер 2015;24(5):23-28.
119. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, 2012.
120. Bohm M, Perez AC, Jhund PS, et al; I-Preserve Committees and Investigators. Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the irbesartan patients with heart failure and preserved systolic function trial (I-Preserve). Eur J Heart Fail 2014;16(7):778-87.
121. Takada T, Sakata Y, Miyata S, et al; CHART-2 Investigators. Impact of elevated heart rate on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a report from the CHART-2 Study. Eur J Heart Fail 2014;16(3):309-16.
122. Pal N, Sivaswamy N, Mahmod M, et al. Effect of selective heart rate slowing in heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 2015;132(18):1719-25.
123. Kosmala W, Holland D, Rokek A, et al. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. J Am Coll Cardiol 2013;62(15):1330-8.
124. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, et al; RACE AND AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. Europace 2006;8(11):935-42.
125. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2010;362(15):1363-73.
126. Mulder BA, Van Veldhuisen D, Crijns HJ, et al; RACE II Investigators. Linient vs. strict rate control in petients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. Eur J Heart Fail 2013;15(11):1311-8.

Atrial fibrillation and chronic heart failure with preserved ejection fraction: clinical significance and treatment

E.V. Kohan, G.K. Kyakbaev, A.A. Shavarov

The prevalence of atrial fibrillation (AF) in patients with heart failure (HF) is several times higher than in the general population. At least half of the patients with symptoms and signs of heart failure have preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF). The main factor of developing HFpEF and, consequently, the structural and functional changes in the left atrium is left ventricular diastolic dysfunction. It has a particular significance in case of AF, resulting in significant deterioration in the quality and length of life of these patients. Maintaining atrial contribution to the filling ventricles can probably decrease symptoms and improve the prognosis of patients with AF and HFpEF. The strategy of ventricular rate control could be more successful with medications having favorable impact on central pulse wave contour and thereby slowing the progression of left ventricular diastolic dysfunction.

Key words. *Atrial fibrillation, CHF with preserved EF.*
Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 22-30.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Оценка влияния генетических факторов на отдаленный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

М.В. Солодун[1], С.Б. Аксентьев[2], А.А. Никифоров[1], С.В. Селезнев[1], С.С. Якушин[1]

[1]ГБОУ ВПО "Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" МЗ РФ
[2]ГБУ РО "Областная клиническая больница", Рязань

Цель. Оценить прогностическое значение полиморфизма генов *ACE (D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LIPC (C514T), CYP2C19*2, CYP2C19*3, ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1* (*Arg389Gly*) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

Материал и методы. В исследование были включены 155 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет, перенесших ИМпST. Пациенты с первого дня госпитализации получали все необходимые препараты, улучшающие прогноз после перенесенного инфаркта миокарда (статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии). Полиморфизм изучаемых генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции. Прогноз оценивали в течение 12 месяцев на основании комбинированной конечной точки, включающей в себя сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, незапланированную реваскуляризацию коронарного русла и госпитализацию по поводу прогрессирующей стенокардии.

Результаты. Генотип *II* полиморфного гена *ACE (I/D)* является независимым предиктором благоприятного 12-месячного исхода ИМпST. Носительство аллеля *Ser* полиморфного гена *ADRB1 Ser49Gly* ассоциировано с увеличением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после ИМпST. Полиморфизмы генов *SLCO1B1 (Val174Ala), CYP2C19*2, CYP2C19*3, ADRB1 (Arg389Gly), LIPC (C514T)* не влияют на 12-месячный прогноз после ИМпST.

Выводы. Генотипирование по *ACE (I/D)* и *ADRB1 Ser49Gly* может быть полезным для оценки долгосрочного прогноза и повышения эффективности фармакотерапии ИМпST путем ее персонализации.

Ключевые слова. *Полиморфизм генов, фармакогенетика, прогноз, инфаркт миокарда.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 31-36.

Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Стройкова, д.96, кафедра госпитальной терапии РязГМУ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в целом и инфаркт миокарда (ИМ) в частности остаются основными причинами смертности во многих странах мира [1]. Современные стратегии ведения пациентов с ИМ с использованием инвазивных методов и лекарственных средств, положительно влияющих на прогноз, позволили в значительной степени увеличить выживаемость пациентов и улучшить качество их жизни. Тем не менее, показатели так называемой "остаточной смертности", в том числе в течение первого года после ИМ, остаются достаточно высокими. Результаты исследования GRACE свидетельствуют о том, что около 12% пациентов погибают в течение 6 месяцев после ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) [2]. По данным Американской ассоциации сердца, в течение первого года после ИМпST умирают 5-15% больных, выписавшихся из стационара [3], а повторный ИМ в течение 6 лет развивается у 20-35% пациентов [4]. Исходя из этого, не вызывает сомнения актуальность поиска предикторов неблагоприятного прогноза после ИМ. В настоящее время одной из возможных причин неблагоприятного исхода считают генетически обусловленное нарушение чувствительности организма человека к дей-

ствию лекарственных средств. Полиморфизм генов, ответственных за основные процессы фармакокинетики и фармакодинамики, может послужить причиной недостаточной эффективности или полного отсутствия терапевтического действия лекарственных препаратов [5], в том числе улучшающих прогноз после ИМ: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β-адреноблокаторов, статинов и антиагрегантов.

Вариабельность терапевтического ответа на клопидогрел связывают с полиморфизмом гена CYP2C19, который кодирует один из основных ферментов системы цитохрома P450, превращающей клопидогрел в активный метаболит. Полиморфизм, ассоциированный с полной функциональной активностью, обозначается как *CYP2C19*1* [генотип *CYP2C19(*1/*1)*]. Носителей этого генотипа считают "быстрыми метаболизаторами". Полиморфные варианты *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* обусловливают снижение или утрату функциональной способности фермента, что ведет к замедлению образования активного метаболита клопидогрела и, следовательно, ослаблению его терапевтического действия. Носителей одного аллеля со сниженной функциональной активностью (генотипы **1*2* и **1*3*) называют "промежуточными метаболизаторами", двух аллелей (генотипы **2*2, *3*3, *2*3*) – "медленными метаболизаторами" [6].

Среди некоторых генов, способных оказать влияние на эффективность статинов, наиболее интересным представляется изучение полиморфизмов *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*) и *LIPC* (*C514T*). Ген *SLCO1B1* кодирует белок OATP-C, осуществляющий перенос статинов из крови в печень для дальнейшего метаболизма. Носительство аллеля C полиморфного варианта *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*) сопряжено с замедлением работы белка-переносчика и повышением концентрации статинов в крови [7]. Не исключено, что в данной ситуации задержка поступления статинов к местам метаболизма может уменьшить ожидаемый эффект терапии. Кроме того, в литературе имеются сведения о влиянии полиморфизма гена печеночной липазы LIPC (*C514T*) как на липидный обмен, так и на вариабельность результатов коррекции его нарушений гиполипидемическими средствами [8].

Наиболее значимыми для терапии β-адреноблокаторами являются два полиморфизма гена β_1-адренорецептора (*ADRB1*) – *Gly49Ser* и *Gly389Arg* [9]. Названные полиморфизмы относятся к фармакодинамическим. Присутствие мутантных аллелей в генотипе ведет к синтезу рецептора с измененными функциональными свойствами, что не может не отразиться на чувствительности рецептора к агонисту и эффективности терапии β-адреноблокаторами.

Концентрация АПФ в крови зависит от инсерционно-делеционного полиморфизма (*I/D*) гена АПФ (*ACE*). *I/D*-полиморфизм *ACE* не изменяет функцию фермента, но оказывает влияние на степень экспрессии гена. Концентрация АПФ в крови коррелирует с наличием аллеля *D*; у людей с генотипом *DD* отмечается самое высокое содержание АПФ в плазме крови [10]. Гомозиготы по аллелю *I* характеризуются самой низкой экспрессией АПФ среди всех генотипов, а носители генотипа *ID* занимают промежуточное положение. По этой причине с *I/D*-полиморфизмом связывают вариабельность терапевтического ответа на ингибиторы АПФ. Однако результаты исследований в этой области оказались неоднозначными или противоречивыми [11,12].

Указанные полиморфизмы могут оказать существенное влияние на выраженность терапевтического ответа на основные группы лекарственных препаратов, применяемых для лечения пациентов с ИМ, однако имеющиеся на сегодняшний день литературные данные не позволяют однозначно судить о прогностическом значении генетического полиморфизма при ИМ. Кроме того, большинство исследований были посвящены изучению влияния генетической информации на эффективность отдельно взятой группы лекарственных средств или конкретного препарата.

Целью исследования была оценка прогностического значения полиморфизма генов *ACE(D/I), SLCO1B1 (Val174Ala), LIPC (C514T), CYP2C19*2, CYP2C19*3, ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly)* у пациентов, перенесших ИМпST.

Материал и методы

В открытое, проспективное исследование, проводившееся в двух центрах, были включены 155 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу ИМпST. Критерии включения: 1) подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании; 2) мужчины и женщины в возрасте 45-75 лет; 3) достоверный диагноз ИМпST (повышение содержания тропонинов и MB-фракции креатинфосфокиназы, электрокардиографические изменения и типичная клиническая картина). Критерии исключения: 1) тяжелые сопутствующие заболевания, ухудшающие прогноз; 2) острая сердечная недостаточность III-IV стадии по классификации Killip; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA; 3) абсолютные противопоказания к назначению β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, статинов, антиагрегантов; 4) прием на момент включения в исследование лекарственных средств, способных вызвать значимые межлекарственные взаимодействия с основными группами лекарственных препаратов, применяющихся в лечении ИМ; 5) хроническая болезнь почек 3-5 стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м^2); 6) психические заболевания; 7) злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами; 8) низкая приверженность, по мнению исследователей.

Включенные в исследование пациенты с первого дня госпитализации получали все рекомендуемые препараты, улучшающие прогноз после ИМ (статины, ингибиторы АПФ, β-адреблокаторы, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии). Через 12 месяцев оценивали приверженность к лечению и прогноз на основании комбинированной конечной точки, включающей в себя сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, незапланированную реваскуляризацию коронарного русла и госпитализацию по поводу прогрессирующей стенокардии.

Эхокардиографию проводили на аппарате "ACUSON Cypress" (Siemens Medical Solutions USA, Inc, США) по

стандартной методике с оценкой размеров полостей сердца, патологических потоков. Рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) по формуле R. Devereux и N. Reichek [13] и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м^2).

Генотипирование выполнено на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Рязанского государственного медицинского университета методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции результата "SNP-ЭКСПРЕСС" (НПФ "Литех", Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программ MS Excel 2007, Statsoft Statistica 10.0. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди-Вайнберга. Характер распределения количественных признаков оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Признаки, имевшие нормальное распределение, описаны в виде среднего значения и среднего квадратического отклонения: M (s). Признаки, имевшие распределение, отличное от нормального, описаны в виде медиан с указанием верхнего и нижнего квартилей: Me (Q1;Q3). В случае нормального распределения для сравнения двух несвязанных групп по количественному признаку использовали t-критерий Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, две несвязанные группы сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни. Различия частот качественных признаков в двух независимых группах определяли с использованием критерия χ^2 по Пирсону или точного критерия Фишера (при значении абсолютных частот в таблице сопряженности менее 5). Рассчитывали относительный риск (ОР) неблагоприятного исхода и его 95% доверительный интервал (ДИ). Анализ выживаемости (недостижения неблагоприятного исхода) проводили по методике Kaplan-Meyer. Для выявления факторов, независимо оказывающих влияние на прогноз, использовался регрессионный анализ в моделях пропорционального риска Кокса. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

ТАБЛИЦА 1. Сравнительный анализ полиморфизма генов-кандидатов у пациентов, достигших и не достигших первичной конечной точки

Генотип/ аллель	Конечные точки		p	ОР [95% ДИ]
	Да	Нет		
*SLCO1B1*5*				
TT	37	39	0,25	1,24 [0,86; 1,81]
TC	23	32	0,66	0,92 [0,63; 1,35]
CC	4	10	0,17	0,62 [0,27; 1,46]
T	97	110	0,14	1,26 [0,92; 1,72]
C	31	52		0,80 [0,58; 1,10]
LIPC (C514T)				
CC	38	49	0,89	0,97 [0,67; 1,41]
CT	22	26	0,77	1,06 [0,72; 1,56]
TT	4	6	0,53	0,90 [0,41; 1,97]
C	98	124	0,98	1,00 [0,74; 1,36]
T	30	38		1,00 [0,74; 1,36]
ACE (D/I)				
II	6	22	0,007	0,43 [0,21; 0,90]
ID	29	30	0,31	1,21 [0,84; 1,74]
DD	29	29	0,25	1,24 [0,84; 1,79]
I	64	74	0,56	0,93 [0,74; 1,79]
D	87	88		1,07 [0,85; 1,35]
ADRB1 (Arg389Gly)				
ArgArg	35	45	0,91	0,98 [0,68; 1,42]
ArgGly	25	25	0,30	1,21 [0,84; 1,74]
GlyGly	4	11	0,12	0,58 [0,25; 1,37]
Arg	95	115	0,54	1,10 [0,81; 1,48]
Gly	33	47		0,91 [0,68; 1,23]
ADRB1 (Ser49Gly)				
SerSer	50	55	0,17	1,36 [0,85; 2,17]
SerGly	14	17	0,90	1,03 [0,66; 1,60]
GlyGly	0	9	0,005	-
Ser	114	127	0,016	1,66 [1,04; 2,63]
Gly	14	35		0,60 [0,38; 0,96]
CYP2C19				
**1*1*	40	44	0,32	1,21 [0,82; 1,78]
**1*2 + *1*3*	23	32	0,66	0,92 [0,63; 1,35]
**2*3*	1	5	0,17	0,37 [0,06; 2,22]
**1*	103	120	0,12	1,24 [0,88; 1,74]
**2*	20	29	0,61	0,91 [0,63; 1,31]
**3*	5	13	0,15	0,69 [0,29; 1,31]

Результаты

Из исследования были исключены 10 пациентов, в том числе 9 – из-за низкой приверженности к терапии, 1 – в связи со смертью от рака легких. Таким образом, в анализ были включены 145 пациентов – 106 мужчин (73,1%) и 39 женщин (26,9%) в возрасте в среднем 61,0 (8,5) лет.

Распределение частоты изучаемых полиморфных генов соответствовало равновесию Харди-Вайнбера, за исключением полиморфизма *Ser49Gly* гена *ADRB1* (χ^2=8,26, p<0,005).

Комбинированная конечная точка была достигнута у 64 (44,1%) пациентов. При сравнительном анализе двух групп пациентов, достигших и не достигших первичной конечной точки (табл. 1), установлена статистически значимая связь неблагоприятных исходов ИМ с полиморфизмом генов *ACE (D/I)* и *ADRB1* (*Ser49Gly*). Генотип *II* гена *ACE (D/I)*, в отличие от генотипов *ID* и *DD*, был статистически значимо ассоциирован с благоприятным исходом ИМ (ОР=0,43 [0,21; 0,90], p=0,007). Аллельный анализ по данному гену не продемонстрировал влияния на исходы (p>0,05).

Значимое влияние на течение постинфарктного периода оказывал полиморфизм *Ser49Gly* гена *ADRB1* на уровне как генотипа, так и аллелей. У пациентов с генотипом *GlyGly* в течение года не было зафиксировано неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в то время как у гомозигот *ArgArg* зарегистрировано 35 событий, а у гетерозигот *GlyArg* – 25. Уровень статистической значимости отличия частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с генотипом *GlyGly* и другими генотипами составил 0,005, однако в связи с количеством исходов, равным нулю, рассчитать ОР не представляется возможным. Для носителей *SerSer* и *SerGly* генотипов данного полиморфного маркера ассоциации с частотой возникновения неблагоприятных событий не установлено (p>0,05). ОР, равный 0,60 [0,38; 0,96], отражает положительное влияние на прогноз после ИМ и для аллеля *Gly* (p=0,016). В то же время носительство аллеля *Ser* увеличивало вероятность наступления сердечно-сосудистого события в 1,66 раза (ОР=1,66 [1,04; 2,63], p=0,016).

Значимого влияния полиморфных генов *SLCO1B1* (*Val174Ala*), *CYP2C19*2, CYP2C19*3, ADRB1* (*Arg389Gly*), *LIPC* (*C514T*) на частоту возникновения неблагопри-

ТАБЛИЦА 2. Сравнение клинико-демографических и анамнестических показателей у пациентов, достигших и не достигших первичной конечной точки

Показатель	Конечные точки		p
	Да	Нет	
Мужчины/женщины	47/17	59/22	0,94
Средний возраст, лет	60,9 (8,3)	61,1 (8,7)	0,80
Локализация ИМ			
Передняя стенка ЛЖ	33	32	0,15
Нижняя стенка ЛЖ	26	43	0,14
Другая уточненная локализация	5	6	0,93
Нарушение ритма и проводимости в острый период ИМ	7	11	0,63
Хроническая сердечная недостаточность	64	78	0,43
Артериальная гипертония	62	76	0,33
Ожирение	22	28	0,98
Гиперлипидемия	41	59	0,26
ИМ в анамнезе	11	16	0,69
Стенокардия в анамнезе	33	32	0,15
Длительность стенокардии, лет			
До 5	17	12	0,08
5-20	15	17	0,72
Более 20 лет	1	3	0,40
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям	35	42	0,73
Сахарный диабет 2 типа	17	15	0,25
Курение	41	50	0,77
Инсульт в анамнезе	1	7	0,06
Фибрилляция предсердий в анамнезе	6	3	0,15
Атеросклероз артерий нижних конечностей	3	2	0,39
Заболевания почек	19	18	0,31
Заболевания органов дыхания	7	8	0,84
Терапия до развития ИМ			
Ингибиторы АПФ	19	24	0,99
Бета-адреноблокаторы	20	22	0,59
Статины	14	14	0,49
Антиагреганты	21	25	0,80
Реперфузионная терапия в стационаре	26	46	0,04

ТАБЛИЦА 3. Сравнение эхокардиографических показателей у пациентов, достигших и не достигших первичной конечной точки

Показатель	Конечные точки		p
	Да	Нет	
ЛП, см	4,3 (4,0; 4,7)	4,2 (3,9; 5,0)	0,60
КДР, см	5,7 (5,3; 6,0)	5,6 (5,3; 6,0)	0,84
КСР, см	4,2 (3,8; 4,6)	4,0 (3,7; 4,4)	0,09
КДО, мл	158,1 (135,3;180,0)	147,4 (135,3; 173,2)	0,60
КСО, мл	78,6 (58,1; 92,4)	65,9 (54,4; 80,8)	0,09
ТМЖП, см	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)	0,43
ТЗСЛЖ, см	1,2 (0,9; 1,3)	1,1 (0,9; 1,2)	0,92
ФВ,%	50,0 (8,2)	53,3 (7,3)	0,02
ММЛЖ, г	333,2 (252,3; 397,9)	314,4 (261,4; 379,8)	0,57
ИММЛЖ, г/м^2	206,7 (180,9; 227,5)	196,1 (180,9; 223,4)	0,51
Дилатация ПЖ, %	9,4	6,2	0,35
Легочная гипертензия, %	28,1	14,8	0,06
Диаст. дисфункция ЛЖ, %	51,6	54,3	0,72
Митральная регургитация			
1 степени	9,4	12,3	0,54
2 степени	57,8	69,1	0,10
3 степени	20,3	7,4	0,02
Аортальная регургитация			
1 степени	6,3	1,2	0,10
2 степени	10,9	8,6	0,67
3 степени	1,6	1,2	0,70
Трикуспидальная регургитация			
1 степени	40,6	60,5	0,01
2 степени	20,3	17,3	0,68
3 степени	6,3	1,2	0,12

Примечание: ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, КДР – конечный диастолический размер ЛЖ, КСР – конечный систолический размер ЛЖ, КДО – конечный диастолический объем ЛЖ, КСО – конечный систолический объем ЛЖ, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ

ятных сердечно-сосудистых событий не обнаружено (p>0,05).

Две группы не отличались по демографическим, клиническим и анамнестическим показателям (табл. 2), а также частоте приема ингибиторов АПФ, β-адреноблокаторов, статинов и антиагрегантов до ИМ (p>0,05), однако частота реперфузионной терапии в стационаре (тромболизис или чрескожное вмешательство на коронарных артериях) была выше у пациентов, у которых не было отмечено развития сердечно-сосудистых событий в течение одного года (p=0,04). У пациентов, перенесших неблагоприятные исходы, была достоверно ниже фракция выброса левого желудочка (p=0,02), чаще встречалась митральная регургитация 3 степени (p=0,02) и реже – трикуспидальная регургитация 1 степени (p=0,01). Другие эхокардиографические показатели достоверно не отличались между двумя группами (табл. 3).

Для всех показателей, статистически значимо отличавшихся у пациентов двух групп, был проведен однофакторный регрессионный анализ. Признаки, прошедшие однофакторный анализ, были включены в многофакторный регрессионный анализ в модели пропорционального риска Кокса для выявления факторов, независимо ассоциировавшихся с прогнозом (табл. 4). Независимую ассоциацию с неблагоприятными исходами ИМпST имели генотип *II* полиморфного гена *ACE* (*I/D*), реперфузионное лечение (тромболизис и/или чрескожное вмешательство на коронарных артериях) на госпитальном этапе и фракция выброса ЛЖ. Для установленных факторов был рассчитан ОР и его 95% ДИ (табл. 5). Одним из независимых предикторов неблагоприятного прогноза ИМпST было отсутствие реперфузионного лечения на госпитальном этапе. Риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий был в 1,8 раз выше у пациентов, которым по тем или иным причинам не проводили тромболизис и/или чрескожное вмешательство на коронарных артериях. Для

ТАБЛИЦА 4. Генетические и негенетические факторы, независимо влияющие на однолетний исход ИМпST

Фактор	Коэффициент β	Стандартная ошибка β	p
Генотип *II* гена *ACE*	-1,119	0,43	0,01
Реперфузия	-0,517	0,26	0,04
ФВ	-0,034	0,02	0,04

ТАБЛИЦА 5. Значения ОР для независимых факторов, ассоциированных с годовым исходом ИМпST

Фактор	ОР [95% ДИ]
Генотип *II*	0,33 [0,14; 0,77]
Генотипы *ID* + *DD*	3,03 [1,30; 7,03]
Отсутствие реперфузии	1,80 [1,10; 2,93]
ФВ<44%	1,66 [1,14; 2,41]

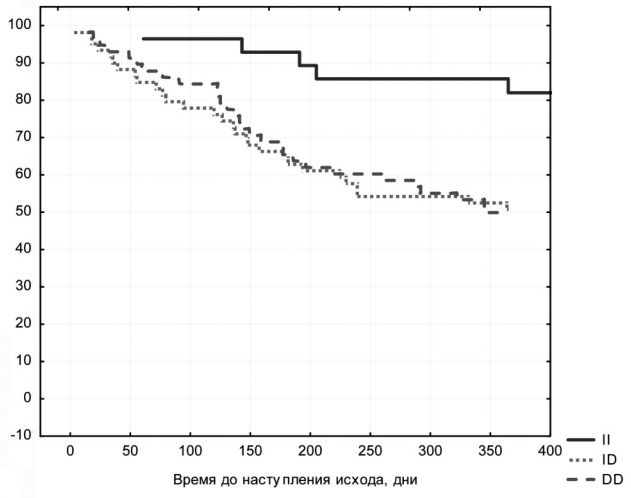


Рис. 1. Анализ времени до наступления неблагоприятного исхода в течение 1 года после ИМпST для носителей разных генотипов гена *ACE* (*I/D*)

определения пограничного значения ФВ, начинающего оказывать негативное влияние на прогноз, мы рассчитывали ОР и 95% ДИ для нескольких последовательных значений ФВ. Наименьшее значение ФВ, доверительный интервал которой не включал единицу, было принято за пограничное. В нашем исследовании пограничным было значение ФВ, равное 44%. У пациентов с ФВ <44% риск развития неблагоприятного исхода в течение 1 года после ИМ был в 1,66 раза выше, чем у пациентов с более высокими значениями ФВ.

Генотип *II* гена *ACE* (*I/D*) имел независимую от других причин ассоциацию с благоприятным прогнозом ИМпST (ОР=0,33 [0,14; 0,77]). Напротив, риск развития неблагоприятного исхода в течение 1 года после ИМ, рассчитанный для совокупности генотипов *ID*+*DD*, был в 3,03 раза выше. Вероятно, такое неблагоприятное влияние на прогноз обусловлено носительством аллеля *D*. Различия времени до наступления неблагоприятного исхода для носителей разных генотипов гена *ACE* (*I/D*) представлены на рис. 1 (метод Каплана-Мейера). На графике хорошо видно более благоприятное течение постинфарктного периода у гомозигот по аллелю *I*, в отличие от пациентов с генотипами *ID* и *DD*.

Обсуждение

Таким образом, у пациентов с ИМ была выявлена взаимосвязь аллеля *Ser* полиморфизма *Ser49Gly* гена *ADRB1*, способного оказать влияние на терапевтический эффект β-адреноблокаторов, с неблагоприятным исходом. Напротив, носительство аллеля *Gly* и генотипа *GlyGly* было ассоциировано с меньшей частотой возникновения конечных точек. По данным литературы, аллель *Ser* сопряжен с меньшей эффективностью β-адреноблокаторов у больных хронической сердечной недостаточностью и дилатационной кардиомиопатией и требует увеличения дозы этих препаратов для снижения частоты неблагоприятных исходов [14,15], в то время как аллель *Gly* рассматривается в качестве кардиопротективного и ассоциирующегося с более благоприятным прогнозом [16]. Наши данные согласуются с представленными выше и, вероятно, отражают влияние полиморфизма *Ser49Gly* гена *ADRB1* на течение сердечно-сосудистых заболеваний в целом.

Наибольший научный и, возможно, практический интерес представляет независимое протективное влияние генотипа *II* полиморфного гена *ACE (I/D)* на течение постинфарктного периода. Полученные нами результаты сопоставимы в некоторой степени с литературными данными. По данным ряда исследований, аллель *I* и генотип *II* ассоциировались со снижением риска развития ряда сердечно-сосудистых катастроф, в том числе после перенесенного ИМ [17,18], а также с более высокой выживаемостью и меньшей частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений в течение 12 месяцев после острого коронарного синдрома [19].

Полученные нами данные могут быть использованы для стратификации риска неблагоприятного годового прогноза ИМпST. Представляется целесообразным определение полиморфизмов *ACE* (*I/D*) и *ADRB1 Ser49Gly* для персонализированного подхода к лечению и улучшению прогноза после ИМ, в частности, при использовании β-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ.

Независимыми предикторами неблагоприятного 12-месячного прогноза ИМпST в нашем исследовании были также отсутствие реперфузионного лечения и ФВ<44%. Эти результаты не являются неожиданными, а ассоциация указанных факторов с неблагоприятными течением и исходом ИМ подтверждена многочисленными исследованиями.

Заключение

Генотип *II* полиморфного гена *ACE* (*I/D*), аллель *Gly* и генотип *GlyGly* полиморфного гена *ADRB1 Ser49Gly* ассоциируются со значительным снижением частоты возникновения сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после ИМпST, в то время как носительство аллеля *Ser* сопряжено с большей частотой развития неблагоприятных исходов. Полиморфизмы генов *SLCO1B1* (*Val174Ala*), *CYP2C19*2, CYP2C19*3, ADRB1* (*Arg389Gly*), *LIPC* (*C514T*) не влияют на 12-месячный прогноз после ИМпST. Генотипирование по *ACE* (*I/D*) и *ADRB1 Ser49Gly* может быть полезным для оценки долгосрочного прогноза и повышения эффективности фармакотерапии ИМпST посредством персонализиро-

ванного подхода к выбору тактики лечения таких пациентов.

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2014;129(3):28-292.
2. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ 2006;333:1091.
3. Antman EM, Hand M, Armstrong PW. Focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2008;51:210-47.
4. Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Современные подходы к вторичной профилактике острого инфаркта миокарда. Креативная кардиология 2014;2:71-80.
5. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenom. Pharmacogenomics 2011;12:113-24.
6. Каралкин П.А., Беляков И.С., Паршина О.В., Мирзаев К.Б., Отделенов В.А., Сычев Д.А. и др. Опыт внедрения фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации применения антиагрегантов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в многопрофильном стационаре. Фармакогенетика и фармакогеномика 2015;1:24-29.
7. Семенов А.В., Сычев Д.А., Кукес В.Г. Влияние полиморфизма генов SLCO1B1 и MDR1 на фармакокинетику и фармакодинамику аторвастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией. Результаты пилотного фармакогенетического исследования. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008;2:47-50.
8. Isaacs A, Sayed-Tabatabaei FA, Njajou OT, Witteman JC, van Duijn CM. The −514 C→T hepatic lipase promoter region polymorphism and plasma lipids: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(8):3858-63.
9. Pacanowski AM, Johnson JA. ADRB1 Gene Summary. Pharmacological Reviews 2007;59(1):2-4.
10. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Панова Н.В., Серебрякова В.Н., Комарова Е.Е. и др. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста. Российский кардиологический журнал 2014;114(10):77-81.
11. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенцов Д.П., Малыгина Н.А. ID полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с острым коронарным синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006;5(8): 34–41.
12. Arnett DK, Davis BR, Ford CE, et al. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. Circulation 2005; 111(25):3374-83.
13. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Circulation 1977;55:613-8.
14. Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective betablocker dose in dilated cardiomyopathy. Clin Pharmacol Ther 2005;78(3):221-31.
15. Aleong RG, Sauer WH, Robertson AD, Liggett SB, Bristow MR. Adrenergic receptor polymorphisms and prevention of ventricular arrhythmias with bucindolol in patients with chronic heart failure. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013;6(1):137-43.
16. Borjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, et al. A novel polymorphism in the gene coding for the beta1-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. Eur Heart J 2000;21:1853-8.
17. Araujo MA, Goulart LR, Cordeiro ER, et al. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes in myocardial infarction. Int J Cardiol 2005;103(1):27-32.
18. Боева О.И. Клинико-генетическая модель двухлетнего прогноза у больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца. Вестник новых медицинских технологий 2008;15(2):68-70.
19. Боева О.И., Щеглова Е.В. Возможности прогнозирования неблагоприятного исхода у больных, перенесших острый коронарный синдром. Медицинский вестник Северного Кавказа 2007;3:19-23.

Impact of gene polymorphisms on long-term prognosis in patients with myocardial infarction

M.V. Solodun, S.B. Aksentiev, A.A. Nikiforov, S.V. Seleznev, S.S. Yakushin

Aim. To evaluate the prognostic value of gene polymorphisms *ACE* (*D/I*), *SLCO1B1* (*Val174Ala*), *LIPC* (*C514T*), *CYP2C19*2, CYP2C19*3, ADRB1* (*Ser49Gly*), *ADRB1* (*Arg389Gly*) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. 155 patients from 45 to 75 years of age with STEMI were enrolled in the prospective study. All patients were treated with recommended preparations improving prognosis (statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers, clopidogrel as part of dual antiplatelet therapy) from the first day of hospitalization. A primary endpoint included cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, unplanned revascularization of coronary arteries and hospitalization for unstable angina within 12 months.

Results. The *II* genotype of the polymorphic gene *ACE (I/D)* is an independent predictor of the favorable outcome of STEMI. Allele *Ser* of the polymorphic gene *ADRB1 Ser49Gly* is associated with an increased incidence of adverse cardiovascular events within 12 months after STEMI. Gene polymorphisms *SLCO1B1* (*Val174Ala*), *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3, ADRB1* (*Arg389Gly*), *LIPC* (*C514T*) do not affect a 12-month prognosis after STEMI.

Conclusion. Genotyping of *ACE* (*I/D*) and *ADRB1 Ser49Gly* can be used to predict long-term prognosis and effectiveness of pharmacotherapy STEMIt.

Keywords. *Gene polymorphism, pharmacogenetics, prognosis, myocardial infarction.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 31-36.

Предикторы раннего ответа на стартовую высокодозовую липидснижающую терапию у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска

Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М.А. Воробьева

Российский университет дружбы народов, г.Москва

Цель. Изучение характера и предикторов выраженности ответа и переносимости интенсивной липидснижающей терапии (аторвастатин 80 мг/сут) у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Материал и методы. Обследовали 187 пациентов (120 мужчин, средний возраст 60,8±8,6 лет) с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний и концентрацией холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) >1,8 ммоль/л или холестерина нелипопротеидов высокой плотности (ХС-неЛВП) >2,6 ммоль/л. До и через 4 недели после начала терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут оценивали показатели липидного спектра, углеводного обмена, функции печени (АСТ и АЛТ) и мышечного повреждения (КФК).

Результаты. Через 1 месяц после начала лечения целевого уровня ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л достигли 76 (40,6%) больных, целевого уровня ХС-неЛВП <2,6 ммоль/л – 81 (43,3%), целевых уровней обоих показателей – 36 (19,2%). За время наблюдения не было выявлено побочных эффектов со стороны печени и мышечной ткани. Методом многофакторного корреляционно-регрессионного анализа были выявлены следующие независимые предикторы достижения целевых уровней липидов: исходный уровень ХС-ЛНП (отношение шансов [ОШ]=0,042, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,005-0,363), исходный уровень общего холестерина (ОШ=0,053, 95% ДИ 0,010-0,294) и исходный уровень ХС-неЛВП (ОШ=0,085, 95% ДИ 0,015-0,434).

Вывод. Краткосрочная интенсивная терапия статинами хорошо переносится, но эффективна только у 40,6% пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Более низкий исходный уровень ХС-ЛНП ассоциируется с достижением его целевых значений.

Ключевые слова. *Статины, интенсивная терапия статинами, эффективность, аторвастатин.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 37-41.

В настоящее время статины – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) – являются основной группой препаратов, снижающих уровень холестерина и применяемых с целью профилактики сердечно-сосудистых событий. Эффективность данного класса препаратов подтверждена многими рандомизированными клиническими исследованиями [1-3], а исследования последних 15 лет (IDEAL, TNT, PROVE IT–TIMI-22) показали, что интенсивная терапия статинами хорошо переносится, безопасна и более эффективно снижает частоту сердечно-сосудистых событий и смертность, чем применение средних и низких доз статинов [4-6].

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из ведущих причин инвалидизации и смерти в большинстве развитых стран [7]. Мета-анализы крупных рандомизированных клинических исследований отчетливо продемонстрировали, что модификация факторов риска, в частности снижение уровня ХС-ЛНП, значительно уменьшает вероятность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [8-11]. Статины успешно применяют как для первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Однако мета-анализ ряда крупных клинических исследований, предполагавших применение высоких доз статинов (JUPITER, IDEAL, SPARCL, TNT), показал, что существует большая вариабельность ответа на интенсивную липидснижающую терапию. 78,3% пациентов, получавших высокодозовую терапию статинами, не достигали уровня ХС-ЛНП <1,3 ммоль/л, 40,4% – <1,8 ммоль/л, 12,7% – <2,6 ммоль/л. При этом риск сердечно-сосудистых событий достоверно коррелировал с выраженностью ответа на липидснижающую терапию. Чем ниже была концентрация достигнутого ХС-ЛНП, тем меньше была частота развившихся сердечно-сосудистых событий [12]. Многие больные, несмотря на медикаментозную терапию и изменение образа жизни, не достигают целевого уровня липидов и остаются в зоне высокого сердечно-сосудистого риска. Так, в исследовании EUROASPIRE IV 85,7% пациентов получали терапию статинами, но лишь у 19,5% концентрация ХС-ЛНП была в пределах целевых значений [13].

В современных клинических рекомендациях по лечению дислипидемии Европейского общества кардиологов (ЕОК), Российского кардиологического общества (РКО), Американской ассоциации сердца (ААС), помимо расширения показаний к медикаментозной липидмодифицирующей терапии, обращает на себя внимание тенденция к изменению интенсивности ее режимов [14-16]. ААС отказалась от целевых уровней липидов, одна-

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГКБ №64

ко выделяет группы пациентов, нуждающихся в терапии статинами, и вводит новую систему оценки сердечно-сосудистого риска, что обусловливает рост числа больных, которым показана агрессивная терапия статинами. В практических руководствах, разработанных ЕОК и РКО, сохраняется понятие целевых уровней липидов, но отмечается некоторое их изменение. Больным очень высокого сердечно-сосудистого риска рекомендуется достижение более низких уровней ХС-ЛНП с помощью применения высоких доз статинов.

В настоящее время продолжают активно изучаться эффекты высокодозовой терапии статинами, в том числе влияние на функциональное состояние эндотелия, воспалительный и окислительный статус, инсулинорезистентность, функцию печени, мышечную ткань. Остается открытым вопрос об основных предикторах выраженности ответа и переносимости стартовой интенсивной липидснижающей терапии. В российской популяции эффекты агрессивной липидмодифицирующей терапии практически не изучены.

Целью исследования было изучение характера и предикторов выраженности ответа и переносимости стартовой интенсивной липидснижающей терапии (аторвастатин 80 мг/сут) у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Материал и методы

В исследование были включены 187 пациентов (120 мужчин) в возрасте от 40 до 85 лет включительно с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) >1,8 ммоль/л или холестерина нелипопротеидов высокой плотности (ХС-неЛВП) >2,6 ммоль/л при уровне триглицеридов (ТГ) менее 4,5 ммоль/л натощак. Критериями исключения были непереносимость статинов, беременность и кормление грудью, заболевания печени в активной фазе, плазменный аферез.

Исходно и через 4 недели от начала терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут оценивали лабораторные показатели липидного спектра, углеводного обмена, функции печени (АСТ и АЛТ) и мышечного повреждения (КФК).

Основные исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. У 58,3% пациентов в анамнезе было чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), у 12,8% – аортокоронарное шунтирование (АКШ). У 7,5% ранее диагностирован облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, у 15,5% – фибрилляция предсердий. Средний уровень глюкозы сыворотки крови составил 6,58±2,72 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по CKD-EPI, – 71,8±13,4 мл/мин/1,73м^2, медиана концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) – 5,3 мг/дл (от 0,5 до 97,9), концентрация мочевой кислоты – 374,7±110,86 ммоль/л, средниее систолическое АД (САД) – 133,9±18,6 мм рт. ст., диастолическое – 76,1±10,6 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 70,9±11,9 в минуту.

Пациенты получали стандартную терапию по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) (85,0%), β-адреноблокаторы (80,7%), блокаторы кальциевых каналов (16,6%), нитраты (6,4%), аспирин (90,9%), клопидогрел (44,4%), тикагрелор (7,5%), пероральные антикоагулянты (5,9%). Большинство пациентов с сахарным диабетом (97,5%) получали медикаментозную гипогликемическую терапию, в том числе 31,7% из них – комбинированную терапию гликлазидом и метформином, 26,8% – монотерапию метформином, 18,8% – монотерапию гликлазидом, 18,8% – монотерапию инсулином.

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика пациентов

Показатели	Значение
Мужчины/женщины, n	120/67
Возраст, годы (M±SD)	60,8±8,6
Курящие, n (%)	78 (41,7)
Абдоминальное ожирение, n (%)	121 (64,7)
Артериальная гипертония, n (%)	168 (89,8)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	136 (72,7)
Перенесенный ишемический инсульт, n (%)	56 (29,9)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	41 (21,9)
ХСН II функционального класса по NYHA, n (%)	102 (54,5)
ХСН I функционального класса по NYHA, n (%)	66 (35,3)
Фракция выброса левого желудочка, % (M±SD)	48±8
Хроническая болезнь почек, n (%)	23 (12,3)
вчСРБ >2,0 мг/дл, n (%)	81 (43,3)
ОХС, ммоль/л (M±SD)	5,58±1,63
ХС-ЛВП, ммоль/л (M±SD)	1,09±0,32
ХС-ЛНП, ммоль/л (M±SD)	3,49±1,33
ТГ, ммоль/л (M±SD)	2,16±1,40
ХС-ЛНП, ммоль/л (M±SD)	0,88±0,37
ХС-неЛВП, ммоль/л (M±SD)	4,52±1,51
Терапия статинами в анамнезе, n (%)	139 (74,3)

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Применяли методы вариационной статистики с учетом типа распределения данных. Различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты

Через 1 месяц после начала лечения целевого уровня ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л достигли 76 (40,6%) из 187 больных, целевого уровня ХС-неЛВП <2,6 ммоль/л – 81 (43,3%), целевых уровней обоих показателей – 36 (19,2%). У 69 (36,9%) пациентов достигнутая концентрация ХС-ЛНП находилась в пределах 1,80-2,58 ммоль/л, у 17 (9,1%) – 2,59-3,23 ммоль/л, у 13 (7,0%) – 3,24-3,88 ммоль/л, у 8 (4,3%) – 3,89-4,52 ммоль/л, у 2 (1,1%) – 4,52-5,17 ммоль/л. Снижение уровня ХС-ЛНП на 50% и более от исходного было отмечено у 18 (9,6%) больных. Среди пациентов, достигших и не достигших целевой концентрации ХС-ЛНП, ее снижение на 50% и более наблюдалось у 10 (13,2%) и 8 (7,2%) пациентов, соответственно.

На фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут средние концентрации общего холестерина и его фракций (за исключением холестерина липопротеидов высокой плотности – ХС-ЛВП) достоверно снизились в общей выборке (рис. 1), а также в группах пациентов достигших и не достигших целевых уровней ХС-ЛНП (табл. 2, 3) и ХС-неЛВП (табл. 4, 5).

За время наблюдения не было выявлено побочных эффектов со стороны печени и мышечной ткани.

Группы пациентов, достигших и не достигших целевого уровня ХС-ЛНП, достоверно не отличались по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 6). В группе пациентов, не достигших целевого

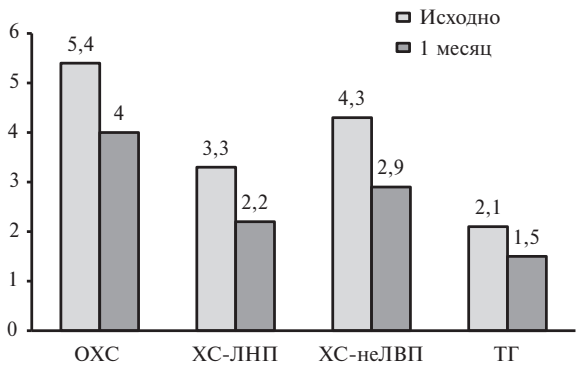


Рис. 1. Динамика уровней липидов (ммоль/л) в общей группе (p<0,05 во всех случаях)

уровня ХС-ЛНП, была недостоверно выше доля пациентов с вчСРБ >2 мг/дл, а также были достоверно выше исходные концентрации общего холестерина (ОХС), ХС-ЛНП и ХС-неЛВП (p<0,0001). Методом многофакторного корреляционно-регрессионнного анализа были выявлены следующие независимые предикторы раннего ответа на высокодозовую терапию аторвастатином: исходные концентрации ХС-ЛНП (ОШ=0,042, 95% ДИ 0,005-0,363), ОХС (ОШ=0,053, 95% ДИ 0,010-0,294) и ХС-неЛВП (ОШ=0,085, 95% ДИ 0,015-0,434). Соответственно, исходные высокие значения ХС-ЛНП были предиктором недостаточного снижения его уровня в ответ на интенсивную липидснижающую терапию (ОР=1,75, 95% ДИ 1,028-2,99).

Обсуждение

Значение дислипидемии в прогнозировании сердечно-сосудистого риска хорошо известно. ХС-ЛНП рекомендован в качестве основной цели липидмодифицирующей терапии во многих руководствах по лечению дислипидемии [14-16]. С учетом тенденции к интенсификации липидснижающей терапии привлекает к себе внимание оценка эффектов применения высоких доз статинов и факторов, способствующих достижению целевой концентрации ХС-ЛНП.

Мы изучали эффективность и безопасность интенсивной липидмодифицирующей терапии и предикторы раннего ответа на нее, которые недостаточно изучены у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Ограничения исследования – небольшой размер выборки и короткий период наблюдения, что следует учитывать при оценке результатов.

Предшествующие исследования показали невысокую частоту побочных эффектов при применении агрессивной липидснижающей терапии [1,17], однако она была менее эффективной у больных с высоким сердечно-сосудистым риском [18]. В среднем частота достижения целевого уровня ХС-ЛНП у таких пациентов не превышала 40-50% [18-21]. Одним из основных предикторов ответа на терапию статинами был мужской пол [18,20-22]. Обсуждалось возможное влияние расовой принадлежности на резистентность к липидснижающей терапии. В отдельных исследованиях были получены данные о большей эффективности липидмодифицирующей терапии у представителей негроидной расы, однако исключительно в достижении целевого уровня ХС-ЛВП. Достоверность влияния расовой принадлежности на достижение ХС-ЛНП не была подтверждена. В одном исследовании оценивали динамику содержания липидов на фоне медикаментозной и немедикаментозной терапии у 239 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Целевые концентрации ХС-ЛВП, ХС-ЛНП и ТГ были достигнуты у 42%, 47% и 70% пациентов, соответственно, а целевые значения всех трех показателей – только у 14,6%. Среди предикторов снижения концентрации ХС-ЛНП до целевого значения были мужской пол и артериальная гипертония. Целевой уровень ХС-ЛВП чаще достигался у женщин, представителей негроидной расы, больных с более низкими значениями индекса массы тела и ТГ. Факторами, способствующими достижению целевого уровня ТГ, были мужской пол и высокий уровень ХС-ЛВП [21]. Факторами, ассоциировавшимися с достижением целевых уровней липидов, в различных исследованиях были артериальная гипертония [18,20-21], сахарный диабет [18], пожилой возраст [18,20], более низкий исходный уровень ТГ и

ТАБЛИЦА 2. Динамика уровней липидов у пациентов (n=76), достигших целевого уровня ХС-ЛНП

Показатели	Исходно	1 мес	p	Δ%	Δабс
ОХС, ммоль/л	4,81±1,10	3,33±0,36	0,007	-28,2±14,6	-1,47±1,02
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,83±1,12	1,57±0,23	0,01	-38,7±0,27	-1,27±1,08
ХС-ЛОНП, ммоль/л	0,91±0,52	0,63±0,33	0,04	-22,7±22,6	-0,24±0,31
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,05±0,22	1,13±0,28	0,16	+4,8±11,6	+0,05±0,13
ХС-неЛПВП, ммоль/л	3,75±0,89	2,20±0,26	0,008	-37,6±17,01	-1,52±0,99
ТГ, ммоль/л	1,98±1,13	1,38±0,72	0,04	-23,1±22,2	-0,53±0,68

ТАБЛИЦА 3. Динамика уровней липидов у пациентов (n=111), не достигших целевого уровня ХС-ЛНП

Показатели	Исходно	1 мес	p	Δ%	Δабс
ОХС, ммоль/л	5,57±1,53	4,24±0,75	0,000002	-21,7±14,6	-1,37±1,17
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,58±1,26	2,42±0,54	0,0000002	-28,4±16,7	-1,17±1,03
ХС-ЛОНП, ммоль/л	0,81±0,32	0,66±0,30	0,00004	-20,7±26,2	-0,2±0,26
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,11±0,35	1,16±0,37	0,06	+7,6±17,3	+0,06±0,16
ХС-неЛПВП, ммоль/л	4,45±1,45	3,09±0,68	0,000002	-28,1±15,9	-1,43±1,17
ТГ, ммоль/л	1,95±1,26	1,53±0,96	0,00016	-18,8±28,8	-0,44±0,92

ТАБЛИЦА 4. Динамика уровней липидов у пациентов (n=81), достигших целевого уровня ХС-неЛВП

Показатели	Исходно	1 мес	p	Δ%	Δабс
ОХС, ммоль/л	4,88±1,07	3,38±0,36	0,0007	-28,2±12,2	-1,47±0,88
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,09±0,90	1,75±0,27	0,0007	-39,1±17,7	-1,32±0,88
ХС-ЛОНП, ммоль/л	0,67±0,29	0,48±0,20	0,0012	-25,4±8,6	-0,19±0,16
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,10±0,29	1,60±0,28	0,35	+5,6±18,1	+0,04±0,16
ХС-неЛПВП, ммоль/л	3,76±0,89	2,20±0,21	0,00066	-37,4±14,9	-1,50±0,90
ТГ, ммоль/л	1,45±1,62	1,04±0,39	0,0015	-25,4±18,6	-0,40±0,34

ТАБЛИЦА 5. Динамика уровней липидов у пациентов (n=106), не достигших целевого уровня ХС-неЛВП

Показатели	Исходно	1 мес	p	Δ%	Δабс
ОХС, ммоль/л	5,73±1,60	4,39±0,72	0,000002	-20,4±14,1	-1,34±1,24
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,64±1,40	2,49±0,59	0,000004	-27,0±17,0	-1,16±1,10
ХС-ЛОНП, ммоль/л	0,93±0,38	0,74±0,30	0,0007	-18,9±28,2	-0,20±0,30
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,08±0,35	1,15±0,39	0,014	+7,0±15,2	+0,07±0,15
ХС-неЛПВП, ммоль/л	4,64±1,49	3,25±0,63	0,000002	-26,3±15,9	-1,41±1,24
ТГ, ммоль/л	2,24±1,37	1,75±1,02	0,002	-16,9±30,7	-0,48±1,04

ХС-ЛНП [20].

Однако были получены и противоположные данные о влиянии ряда из перечисленных факторов на эффективность липидснижающей терапии, в частности, в международном исследовании, целью которого была оценка частоты достижения целевых уровней ХС-неЛВП. В него были включены 9955 больных старше 20 лет с дислипидемией, получавших липидснижающую терапию. Целевой уровень ХС-неЛВП был достигнут у 86%, 70% и 52% больных низкого, умеренного и высокого сердечно-сосудистого риска, соответственно. Во всей выборке концентрация ХС-неЛВП снизилась в среднем на 63%. Целевая концентрация ХС-ЛНП была достигнута у 73% пациентов, в том числе у 86%, 74% и 67% в группах низкого, умеренного и высокого сердечно-сосудистого риска, соответственно. У пациентов с уровнем ТГ выше 2,3 ммоль/л достижение целевого уровня ХС-неЛВП отмечалось реже, чем у пациентов с концентрацией ТГ ниже 2,3 ммоль/л (35% и 69%, соответственно; p<0,0001). Частота достижения целевого уровня ХС-ЛНП также была ниже у больных с уровнем триглицеридов выше 2,3 ммоль/л (67% и 74%, соответственно; p<0,001). Среди пациентов с ИБС и, как минимум, двумя факторами риска целевые концентрации ХС-неЛВП и ХС-ЛНП были достигнуты лишь в 34% и 30% случаев, соответственно. Отсутствие достижения целевых уровней как ХС-ЛНП, так и ХС-неЛВП чаще наблюдалось в Латинской Америке, реже – в Европе (p<0,001). Предикторами неэффективности терапии были мужской пол, артериальная гипертония, сахарный диабет, курение, ИБС и метаболический синдром (p<0,0001 во всех случаях) [19].

Полученные нами данные подтверждают хорошую переносимость высокодозовой терапии статинами. Частота достижения целевого уровня ХС-ЛНП составила 40,6% и практически не отличалась от таковой в аналогичных исследованиях. Мы не выявили корреляции достижения целевого уровня липидов с полом, возрастом, сопутствующими заболеваниями, проводимой терапией, курением и другими факторами риска. Достоверным предиктором раннего ответа на интенсивную липидснижающую терапию был исходный уровень ХС-ЛНП.

Заключение

Краткосрочная интенсивная терапия статинами хорошо переносится, но эффективна только у 40,6% пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Более низкий исходный уровень ХС-ЛНП ассоциируется с достижением его целевых значений.

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-81.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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;380:581–90.
3. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;1 CD004816.
4. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294: 2437-45.
5. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, et al; for the TNT Steering Committee Members and Investigators. Treating to New Targets (TNT) Study: Does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? Am J Cardiol 2004;93:154-8.
6. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigator. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504.
7. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs) Fact Sheet No. 317. Geneva, Switzerland: WHO; 2011. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/print.html. Accessed April 13, 2011.
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267-78.
9. Deedwania P, Barter P, Carmena R et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. Lancet 2006;368:919-28.
10. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008;371:117-25.
11. Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. Arch Intern Med 2004;164:1427-1436.
12. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. J Am Coll Cardiol 2014;64:485-94.
13. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2015 Feb 16. doi: 10.1177/2047487315569401. pii: 2047487315569401. [Epub ahead of print].
14. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, 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:S1–S45.
15. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011;32:1769-818.

16. Аронов ДМ, Арабидзе ГГ, Ахмеджанов НМ, и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). М, 2012, http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf
17. Мареев ВЮ, Беленков ЮН, Оганов РГ, и др. от имени рабочей группы исследования АТЛАНТИКА. Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. Кардиология 2008;11:4–13.
18. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, et al. Lipid Treatment Assessment Project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. Circulation 2009;120:28-34.
19. Santos RD, Waters DD, Tarasenko L, et al. A comparison of non-HDL and LDL cholesterol goal attainment in a large, multinational patient population. Atherosclerosis. 2012;224(1):150-3.
20. Yu BL, Zhao SP, Peng DQ, et al. A comparison of non-HDL and LDL cholesterol goal attainment in the CHILLAS trial. Int J Cardiol 2013;168(4):4340-2.
21. Putzer G, Roetzheim R, Ramirez AM, et al. Compliance with recommendations for lipid management among patients with type 2 diabetes in an academic family practice. J Am Board Fam Pract 2004;17(2):101-7.
22. Michelis KC, Hassouna B, Owlia M, et al. Effect of electronic prescription on attainment of cholesterol goals. Clin Cardiol 2011;34(4):254-60.
23. Arnold SV, Kosiborod M, Tang F, et al. Patterns of statin initiation, intensification, and maximization among patients hospitalized with an acute myocardial infarction. Circulation 2014;129:1303-9.

Predictors of early response to high-dose lipid-lowering treatment in high cardiovascular risk patients

Zh.D. Kobalava, S.V. Villevalde, M.A. Vorobyeva

Aim. To investigate the efficacy and predictors of attainment of target LDL-C during short-term high-dose statin therapy (atorvastatin 80 mg/day) in patients with high cardiovascular risk.

Material and methods. We evaluated efficacy and safety of one-month of high-dose statin therapy (atorvastatin 80 mg/day) in 187 patients (120 male, 60.8±8.6 years of age) with a history of cardiovascular disease and fasting low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) >1.8 mmol/l or non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) >2.6 mmol/l.

Results. At one month target LDL-C level <1.8 mmol/L and target non-HDL-C <2.6 mmol/L were achieved in 76 patients (40.6%) and 81 patients (43.3%), respectively, and both targets were achieved in 36 patients (19.2%). There were no signs of muscle or liver injury. Multivariate logistic regression analysis revealed the following independent predictors of LDL-C goal attainment: baseline LDL-C (OR=0.042, 95% CI 0.005-0.363), baseline TC (OR=0.053, 95% CI 0.010-0.294) and baseline non-HDL-C (OR=0.0853, 95% CI 0.015-0.434).

Conclusion. Short term high-dose statin therapy is well-tolerated, but effective only in 40.6% of high cardiovascular risk patients. Baseline LDL-C may be a predictor of early response in this patient population. Lower baseline LDL-C was associated with attainment of target LDL-C.

Key words. *Statins, intensive statin therapy, efficacy, atorvastatin.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 37-41.

Влияние амлодипина на показатели суточного мониторирования АД и сосудистую жесткость у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом

Е.А. Анисимова, Н.В. Реброва, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, И.И. Богомолова, О.Л. Саркисова

НИИ кардиологии, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, Томск

Цель. Изучить влияние 24-недельной терапии амлодипином на АД и сосудистую жесткость у больных артериальной гипертонией (АГ) в сочетании с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В рамках открытого исследования 28 больным с сочетанием АГ и РА (возраст 59,0 [53; 63] лет, АД 147,0 [141; 152]/ 88,0 [82; 92] мм рт. ст.) исходно и через 24 недели терапии амлодипином проводили измерение офисного АД, суточное мониторирование АД (СМАД) и исследование жесткости сосудов с помощью объемной сфигмографии.

Результаты. По результатам офисного измерения АД и СМАД через 24 недели терапии амлодипином выявлено достоверное снижение систолического и диастолического АД ($p<0,05$-0,01). При объемной сфигмографии наблюдалось достоверное уменьшение сердечно-лодыжечного индекса (CAVI) R-CAVI с 8,6 [7,4; 9,2] до 8,2 [6,6; 8,8] усл. ед. ($p=0,005$), L-CAVI – с 8,5 [7,5; 9,4] до 7,6 [7,0; 8,9] усл. ед. ($p=0,0004$).

Заключение. У пациентов с АГ и РА 24-недельная терапия амлодипином дает выраженный антигипертензивный эффект и уменьшает сосудистую жесткость.

Ключевые слова. *Артериальная гипертония, ревматоидный артрит, сосудистая жесткость, амлодипин.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 42-45.

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных иммуновоспалительных ревматических заболеваний и характеризуется высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [1,2]. Выделяют несколько взаимосвязанных причин, повышающих риск сердечно-сосудистых осложнений при РА: “накопление” традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, общность воспалительных механизмов развития РА и атеросклероза, неблагоприятное воздействие противоревматических препаратов на сердечно-сосудистую систему, недостаточное внимание врачей и пациентов к профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Частота артериальной гипертонии (АГ) при РА варьируется от 18 до 71% в зависимости от изучаемой выборки пациентов [3-5]. Сложность лечения АГ при РА обусловлена возможным ослаблением эффективности антигипертензивной терапии вследствие приема противоревматических препаратов (нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов, лефлуномида и др.).

Высокая частота АГ и хроническое аутоиммунное воспаление являются предикторами увеличения сосудистой ригидности у пациентов с РА [6,7]. Имеются данные об обратимости сосудистых изменений при использовании адекватной противоревматической терапии у пациентов с РА без АГ [8]. В настоящий момент нет информации о влиянии антигипертензивной терапии на сосудистую жесткость у пациентов с сочетанием АГ и РА.

Цель исследования – изучить антигипертензивную эффективность и влияние на сосудистую жесткость 24-недельной терапии амлодипином у больных АГ в сочетании с РА.

Материал и методы

В 6-месячное исследование были включены 28 больных с сочетанием эссенциальной АГ и РА. Диагноз АГ и стратификация риска были установлены согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2010), диагноз РА – в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR, 2008, 2010). Критериями исключения из исследования были наличие ИБС, сахарного диабета, стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий (стеноз ⩾50%), отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Возраст пациентов (Me [Q25, Q75]) составил 59,0 [53; 63] лет (табл. 1), длительность АГ – 9,0 [6; 16] лет, РА – 8,0 [5; 13] лет. У большинства пациентов (79%) выявлена АГ 1-2 степени. Дислипидемия имелась у 24 (86%) пациентов, атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 40% – у 20 (71%), ожирение I-II степени – у 9 (32%). У большинства пациентов определялись ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), низкая или средняя степени активности или ремиссия РА, III-IV рентгенологическая стадия РА. В качестве базисной терапии РА пациенты принимали метотрексат преимущественно в дозе 10 мг в неделю, в качестве

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская 111а, НИИ кардиологии

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Больные (n=28)
Возраст, годы, Me [Q25; Q75]	59,0 [53; 63]
Продолжительность АГ, годы, Me [Q25; Q75]	9,0 [6; 16]
Степень АГ, n (%)	
1	8 (29)
2	14 (50)
3	6 (21)
Дислипидемия, n (%)	24 (86)
Общий холестерин, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	6,21 [5,2; 6,7]
Каротид. атеросклероз со стенозом <40%, n (%)	20 (71)
Ожирение I-II степени, n (%)	9 (32)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	4 (14),
Продолжительность РА, годы, Me [Q25; Q75]	8,0 [5; 13]
Серопозитивность по РФ, n (%)	22 (79)
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	21 (75)
Активность РА (DAS28), усл. ед., Me [Q25; Q75]	3,37 [2,45; 4,68]
Активность РА, n (%)	
Высокая	3 (11)
Средняя	13 (46)
Низкая	4 (14)
Ремиссия	8 (29)
Рентгенологическая стадия, n (%)	
I-II	13 (46)
III-IV	15 (54)
Доза метотрексата, мг/нед, Me [Q25; Q75]	10,0 [10,0;10,0]
Лечение преднизолоном, n (%),	8 (29)
Доза преднизолона, мг/сут, Me [Q25; Q75]	7,5 [5,2; 6,7]
Лечение НПВП, n (%)	14 (50)

Примечание: АГ – артериальная гипертония, РА – ревматоидный артрит, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, DAS28 – индекс активности РА, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

симптоматической – селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (нимесулид, мелоксикам, эторикоксиб). Треть пациентов принимали глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон) в дозе 7,5 [5,2; 6,7] мг/сут в пересчете на преднизолон. За весь период наблюдения противоревматическую терапию не изменяли, а активность РА была стабильной.

Исходно (после 14-дневной отмены предшествующей антигипертензивной терапии) и через 24 недели терапии амлодипином в дозе 2,5-10 мг/сут (Тенокс, KRKA) всем пациентам проводили офисное измерение АД, суточное мониторирование АД (СМАД) и исследование жесткости сосудов. СМАД выполняли с помощью прибора АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). Измерения проводили в течение 24 часов с интервалами 15 минут во время бодрствования и 30 минут в период сна. После оценки эффективности исследования (не менее 80% эффективных измерений) оценивали среднесуточные, среднедневные и средненочные величины систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), индексы времени (ИВГ) и площади (ИПГ) гипертонии, вариабельность и суточный индекс АД. Эластичность сосудистой стенки оценивали с помощью объемной сфигмографии сфигмоманометром VaSera (VS-1000) (Fucuda Denshi, Япония). Определяли сердечно-лодыжечный сосудистый (CAVI) индекс справа (R) и слева (L).

Обработку полученных данных проводили в соответствии с правилами вариационной статистики, используя программы “Statistica 6.0”. Результаты представлены как медиана и 25%-75% квартили (Me [Q25, Q75]). Нормальность распределения полученных величин проверяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий оценивали с помощью критериев Манна-Уитни и Вилкоксона, χ^2. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Уже через 4 недели офисное САД снизилось на 9 [6; 16] мм рт. ст. (p=0,0000003), ДАД – на 5 [2; 8] мм рт. ст. (p=0,00005), через 24 недели – на 14 [9; 19] (p=0,0000008) и 8 [4; 12] мм рт. ст. (p=0,0000008), соответственно (табл. 2). Целевой уровень АД через 24 недели терапии был достигнут у 25 (89%) пациентов.

Среднесуточные значения САД и ДАД через 24 недели лечения снизились на 12 [7; 20] (p=0,0005) и 7 [4; 11] мм рт. ст. (p=0,0002), среднедневные – на 9 [1; 20] (p=0,01) и 7 [4; 12] мм рт. ст. (p=0,005) и средненочные – на 14 [7; 22] (p=0,02) и 7 [2; 12] мм рт. ст. (p=0,01), соответственно. На фоне лечения зарегистрировано статистически значимое снижение ИВГ и ИПГ (p<0,001), а также среднесуточной вариабельности АД (p<0,01). Препарат не оказывал достоверного влияния на число сердечных сокращений.

При анализе суточного биоритма АД до лечения только у 12 (43%) пациентов установлена адекватная степень ночного снижения АД (dipper), у 9 (32%) – недостаточная степень ночного снижения АД (non-dipper), у 2 (7%) – избыточная степень снижения АД (over-dipper), у 5 (18%) – повышение АД ночью (night-peaker). Через 24 недели терапии амлодипином статистически значимого изменения суточного профиля АД не выявлено.

Показатели сосудистой жесткости в среднем по группе до начала лечения соответствовали нормальным значениям. Так, R-CAVI составил 8,6 [7,4; 9,2] усл. ед., L-CAVI – 8,5 [7,5; 9,4] усл. ед. Однако у 30% больных с сочетанием АГ и РА до лечения выявлена повышенная сосудистая жесткость (CAVI >9,0 усл. ед.). Терапия амлодипином привела к статистически значимому улучшению эластических свойств сосудистой стенки. Так, R-CAVI уменьшился до 8,2 [6,6; 8,8] усл. ед. (p=0,005), L-CAVI – до 7,6 [7,0; 8,9] усл. ед. (p=0,0004). Количество пациентов с увеличенной сосудистой жесткостью снизилось до 15%.

Обсуждение

Полученные результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о высокой антигипертензивной эффективности блокаторов кальциевых каналов у пациентов с АГ без РА [9] и в сочетании с РА [10]. Препараты этой группы сохраняют антигипертензивную активность при совместном приеме с НПВП и глюкокортикоидами, поскольку их гипотензивное действие не связано с блокадой простациклина и вазодилатирующих пептидов [11,12]. Высокая чистота недостаточного ночного снижения АД у пациентов с РА может быть обусловлена суточным биоритмом суставных болей и необходимостью приема противовоспалительных препаратов в вечернее время [10].

У трети больных с сочетанием АГ и РА до лечения выявлена повышенная сосудистая жесткость (CAVI >9,0

ТАБЛИЦА 2. Результаты офисного измерения и суточного мониторирования АД у больных АГ в сочетании с РА на фоне лечения амлодипином (Me [Q25; Q75])

Показатель	Исходно	4 недели	24 недели
Офисное САД, мм рт. ст.	147,0 [141; 152]	138,0 [134; 140]***	136,0 [128; 140]***
Офисное ДАД, мм рт. ст.	88,0 [82; 92]	82,0 [80; 87]***	80,0 [76; 87]***
САД, мм рт. ст.			
сутки	142,0 [131; 149]	126,0 [120; 136]**	125,0 [119; 134]***
день	145,0 [134; 150]	130,0 [122; 139]**	132,0 [124; 136]**
ночь	137,0 [121; 141]	117,0 [112; 129]**	120,0 [108; 129]**
ДАД, мм рт. ст.			
сутки	79,5 [77; 90]	76,0 [70; 80]**	74,0 [69; 78]***
день	86,0 [76; 93]	80,0 [73; 87]	78,0 [74; 83]**
ночь	75,0 [67; 82]	68,0 [64; 75]	66,0 [61; 76]**
Среднее АД, мм рт. ст.			
сутки	102,0 [90; 109]	92,0 [90; 96]*	91,0 [87; 96]**
день	105,0 [93; 113]	96,0 [91; 101]*	96,0 [91; 98]**
ночь	93,0 [83; 98]	86,0 [81; 92]**	82,0 [80; 95]**
Пульсовое АД, мм рт. ст.			
сутки	58,2 [54; 65]	52,0 [47; 56]**	53,0 [47; 57]**
день	56,9 [52; 61]	50,0 [46; 56]**	51,0 [46; 59]**
ночь	60,8 [55; 69]	51,5 [49; 64]**	50,0 [45; 59]**
Максимальное САД, мм рт. ст.	177,0 [166; 193]	169,0 [149; 176]*	161,0 [149; 173]*
Максимальное ДАД, мм рт. ст.	106,0 [95; 115]	104,0 [91; 111]	97,0 [93; 109]*
Минимальное САД, мм рт. ст.	97,0 [95; 109]	94,0 [91; 104]	92,0 [85; 102]**
Минимальное ДАД, мм рт. ст.	55,0 [51; 61]	50,0 [48; 61]	49,0 [46; 53]*
ВАР САД, %			
сутки	16,0 [14; 18]	15,0 [12; 17]	14,0 [12; 16]***
день	14,0 [13; 17]	14,5 [12; 17]	14,0 [12; 15]
ночь	14,0 [11; 18]	12,0 [10,5; 16]*	11,0 [11; 13]*
ВАР ДАД, %			
сутки	11,0 [9; 13]	11,0 [10; 14]	9,0 [9; 11]**
день	10,0 [9; 12]	11,5 [9; 14]	9,0 [7; 9]
ночь	11,0 [8; 12]	9,0 [6,5; 9,5]	8,0 [11; 13]*
ИВГ, %			
САД	53,0 [32; 79]	23,0 [14; 51]**	28,0 [14; 43]***
ДАД	27,0 [12; 59]	13,0 [1; 22]**	9 [2; 28]***
ИПГ, мм рт. ст.×ч			
САД	234,5 [112; 349]	85,0 [22; 166]**	73,0 [26; 121]***
ДАД	55,0 [16; 150]	24,0 [2; 42]**	10,0 [1; 37]***
ЧСС, в минуту			
сутки	73,5 [67; 79]	76,0 [72; 81]	71,0 [64; 76]
день	77,0 [69; 83]	81,0 [74; 86]	74,0 [68; 81]
ночь	66,5 [60; 71]	68,0 [65,0; 70,0]	63,0 [58; 67]
ДП, усл. ед.			
сутки	10062,0 [9191; 11282]	9156,0 [8813; 10881]	8958,0 [8254; 9856]***
день	10721,0 [9797; 11857]	9763,0 [9260; 11725]	10017,0 [8735; 11039]
ночь	8414,0 [7885; 9870]	8040,0 [7422; 9095]	7227,0 [6678; 8589]*

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 – достоверные различия по сравнению с исходными показателями. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ВАР – вариабельность АД, ИВГ – индекс времени гипертонии, ИПГ – индекс площади гипертонии, ЧСС – частота сердечных сокращений, ДП – двойное произведение

усл. ед.). R. Klocke и соавт. впервые обнаружили увеличение индекса аугментации и центрального АД у больных РА без традиционных факторов риска по сравнению с таковыми у лиц, не страдающих ревматическими заболеваниями. Эти изменения свидетельствуют об увеличении артериальной ригидности, в первую очередь, крупных и средних артерий. Установлена ассоциация нарастания артериальной ригидности с увеличением длительности РА [6,7]. В исследовании M. Maki-Petaja и соавт. впервые продемонстрировано увеличение скорости распространения пульсовой волны у больных РА без традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (p=0,005) и выявлена корреляция СРПВ со степенью активности воспалительного процесса, что предполагает возможную обратимость изменений при адекватной противовоспалительной терапии [8]. В предыдущих исследованиях установлено положительное влияние блокаторов кальциевых каналов на артериальную ригидность у пациентов с АГ [14,15]. В нашем исследовании 6-месячная терапия амлодипином привела к статистически значимому улучшению эластических свойств сосудистой стенки и уменьшению количества пациентов с увеличенной сосудистой жесткостью с 30% до 15%.

Заключение

У пациентов с АГ и РА терапия амлодипином оказывает выраженный гипотензивное действие, начиная с 1-го месяца, и улучшает эластические свойства сосудов.

1. Meune C, Touze E, Trinqurte L. Trends in cardiovascular mortality in patients

with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analis of cohort studies. Rheumatology 2009;48(10):1309-13.
2. del Rincon I, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheum 2001;44:2737-45.
3. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2008;47(9):1286-98.
4. Аршин Е.В. Эпидемиология артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 2005;5:23-6.
5. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Писарев В.В., Мач Э.С., Насонов Е.Л. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология 2009;3:4-11.
6. Klocke R, Cockcroft JR, Taylor GJ. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003;62:414-18.
7. Avalos I, Chung CP, Oeser A. Increased augmentation index in rheumatoid arthritis and its relationship to coronary artery atherosclerosis. Rheumatology 2007;34:2388-94.
8. Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. Circulation 2006;114(11):1185-92.
9. Карпов Ю.А., Буза В.В. Антагонисты кальция и лечение артериальной гипертонии. Российский медицинский журнал 2005;Т13, 19:1258-61.
10. Самородская Н.А. Оптимизация терапии амлодипином у больных с гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ревматоидным артритом. Фундаментальные исследования 2013;2(1):151-6.
11. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. Применение нестероидных противоревматических препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009; 168 с.
12. Ежов М.В. Артериальная гипертония и применение нестероидных противовоспалительных препаратов: преимущества амлодипина. Системные гипертензии 2009;1:23-5.
13. Avalos I, Chung CP, Oeser A, et al. Increased augmentation index in rheumatoid arthritis and its relationship to coronary artery atherosclerosis. J Rheumatol 2007;34(12):2388-94.
14. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Гришаева Е.Е. и др. Влияние длительной терапии нифедипином (в лекарственной форме с контролируемым высвобождением) на свойства артерий у пациентов с артериальной гипертонией старше 60 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;(8):27-32.
15. Kurata M, Okura T, Watanabe S, et al. Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio-ankle vascular index in patients with essential hypertension: a 24- week study. Curr Ther Res Clin Exp 2008;69(5):412-22.

Effect of amlodipine on blood pressure and arterial stiffness in hypertensive patients with rheumatoid arthritis

E.A. Anisimova, N.V. Rebrova, V.F. Mordovin, R.S. Karpov, I.I. Bogomolova, O.L. Sarkisova

Aim. To evaluate the effect of amlodipine on blood pressure (BP) and arterial stiffness in patients with arterial hypertension (AH) and rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. Twenty eight patients with AH and RA (age 59,0 [53; 63] years, systolic/diastolic BP 147,0 [141; 152]/ 88,0 [82; 92] mmHg) were treated with amlodipine in an open-label 24-week study. Office and 24-h ambulatory BP monitoring and evaluation of arterial stiffness were performed before treatment and at 24 weks. Arterial stiffness was assessed by the cardio-ankle vascular index (CAVI).

Results. Amlodipine significantly decreased office and ambulatory systolic and diastolic BP ($p<0,05$-0,01). After amlodipine treatment, R-CAVI decreased from 8,6 [7,4; 9,2] to 8,2 [6,6; 8,8] ($p=0,005$), and L-CAVI decreased from 8,5 [7,5; 9,4] to 7,6 [7,0; 8,9] ($p=0,0004$).

Conclusion. Amlodipine has a significant antihypertensive effect and reduces arterial stiffness in patients with AH and RA.

Keywords. *Arterial hypertension, rheumatoid arthritis, arterial stiffness, amlodipine.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 42-45.

Маркеры сердечно-сосудистого старения: эффекты многокомпонентной терапии

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, И.М. Семагина

ФГАОУ ВПО "Российский университет дружбы народов", Москва

Цель. Изучить эффекты фиксированной комбинации амлодипина/лизиноприла в зависимости от назначения розувастатина на суточную динамику периферического и центрального АД, параметров артериальной ригидности, метаболические показатели, сердечно-сосудистый риск и сосудистый возраст у больных артериальной гипертонией с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. Суточное мониторирование АД на плечевой артерии и аорте и определение параметров артериальной ригидности проводили с использованием системы BPLab Vasotens. Риск сердечно-сосудистых событий определяли по шкале ASCORE с последующей оценкой сосудистого возраста. В исследование было включено 36 пациентов (47% мужчин, 52,3±9,1 года, 44% курильщиков, ИМТ 31,6±2,1 кг/м^2, клиническое АД 160,4±9,0/102,6±6,5 мм рт. ст.) с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Все пациенты получали фиксированную комбинацию амлодипина /лизиноприла в стартовой дозе 5/10 мг, которую при необходимости удваивали через 4 недели, чтобы достичь целевого АД <140/90 мм рт. ст. Пациентов рандомизировали на две группы и назначали розувастатин (n=18) или проводили только антигипертензивную терапию (n=18).

Результаты. Целевое АД было достигнуто у всех пациентов при приеме амлодипина/лизиноприла в стартовой дозе (n=26) или после ее удвоения (n=10). Повышение дозы статина с 10 до 20 мг потребовалось у 10 из 18 пациентов. Лечение фиксированной комбинацией амлодипина/лизиноприла привело к достоверному снижению центрального и периферического АД, скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) между сонной и бедренной артериями, сосудистого возраста и увеличению амплификации систолического и пульсового АД (p<0,05). При применении розувастатина эти изменения были более выраженными, в частности выявлена тенденция к более значительному снижению центрального систолического и пульсового АД и ночного индекса прироста, увеличению амплификации систолического и пульсового АД, снижению аугментации в ночное время, СРПВ и сосудистого возраста. Средний индекс риска развития сердечно-сосудистых исходов в течение 5 лет по шкале ASCORE достоверно снизился в обеих группах.

Заключение. Фиксированная комбинация амлодипина/лизиноприла оказывает более выраженное действие на центральное АД, особенно в ночное время, что косвенно демонстрирует улучшение эластических свойств аорты. Дополнительный прием статина может усилить благоприятные эффекты антигипертензивной терапии на параметры центральной пульсовой волны и артериальной ригидности, 5-летний риск сердечно-сосудистых событий по шкале ASCORE и сосудистый возраст пациентов.

Ключевые слова. *Артериальная гипертония, метаболический синдром, суточное мониторирование АД, центральное АД, индекс прироста, артериальная ригидность, сосудистый возраст, ускоренное сосудистое старение.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 46-52.

Адрес: 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, РУДН

В последние годы все больший интерес исследователей привлекает центральная гемодинамика. Центральное давление обладает более высоким прогностическим значением в отношении поражения органов-мишеней и исходов при артериальной гипертонии (АГ), чем периферическое артериальное давление (АД) [1,2]. В свою очередь, центральное АД является интегральным показателем ремоделирования сосудистого русла [3]. Важно отметить, что возраст – это основной фактор, вызывающий повышение жесткости артерий. Вместе с тем, она может увеличиться под влиянием высокого АД и метаболических нарушений, что и послужило основанием для появления концепции ускоренного сосудистого старения [4], а также разработки подходов к оценке сердечно-сосудистого возраста как стратегии повышения мотивации пациентов к изменению образа жизни и коррекции факторов риска, в частности, повышенного АД и содержания липидов [5].

В настоящее время центральное АД и параметры артериальной ригидности являются новой терапевтической мишенью, учитывая существенные различия эффектов антигипертензивной терапии на центральное и периферическое АД [6-9]. С точки зрения изучения влияния антигипертензивных препаратов на центральную гемодинамику пациенты с АГ и метаболическим синдромом (МС) представляют особый интерес ввиду сочетания метаболических и гемодинамических нарушений, преждевременного прогрессирования артериальной ригидности, а, следовательно, и повышенного риска сердечно-сосудистых исходов [10,11]. Все это определяет целесообразность параллельного суточного

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов двух групп

Параметры	Розувастатин (n=18)	Без розувастатина (n=18)
Мужчины/женщины, n (%)	8/10 (44/56)	9/9 (50/50)
Возраст, годы	54,5±6,9	51,6±8,8
Курение, n (%)	7 (38,9)	9 (50)
Клиническое АД, мм рт. ст.	161,2±7,7/ 103,9±7,4	159,1±6,1/ 101,2±7,1
ЧСС в минуту	73,8±5,4	71,6±3,6
ИМТ, кг/м^2	32,3±5,5	29,8±3,7
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,6±0,9	6,4±1,0
Креатинин, мкмоль/л	85,1±15,6	82,7±16,6
СКФ, мл/мин/1,73м^2	77,3±14,0	79,3±15,1

Примечание: ИМТ – индекс массы тела

мониторирования артериального давления (СМАД) в плечевой артерии и аорте у этой группы пациентов. Назначение комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и дигидропиридинового антагониста кальция пациентам с АГ и МС оправдано ввиду их метаболической нейтральности и высокой эффективности в отношении центрального АД. Представляет интерес изучение дополнительного эффекта этих препаратов на центральное АД и артериальную ригидность и влияния на суточный профиль центральной пульсовой волны в зависимости от сочетанного приема статинов, так как данные об их органопротективных свойствах остаются неоднозначными.

Целью исследования было изучить эффекты фиксированной комбинации амлодипина/лизиноприла в зависимости от назначения розувастатина на суточную динамику периферического и центрального АД, параметры артериальной ригидности, метаболические показатели, сердечно-сосудистый риск и сосудистый возраст у больных АГ с МС.

Материал и методы

В исследование включали пациентов в возрасте 30-70 лет с неосложненной и ранее нелеченной первичной АГ I-II степени (среднесуточное АД >130/80 мм рт. ст. и/или дневное АД>135/85 мм рт. ст.) и МС, диагностированным на основании рекомендаций Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов 2010 г. [12]: абдоминальное ожирение (окружность талии >94 см для мужчин и >80 см для женщин) в сочетании с любыми двумя признаками: АД⩾130/85 мм рт. ст., содержание холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) >3,0 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) <1,0 ммоль/л (для мужчин) или <1,2 ммоль/л (для женщин), триглицеридов ⩾1,7 ммоль/л, концентрация глюкозы в крови натощак ⩾6,1 ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы ⩾7,8 и ⩽11,1 ммоль/л).

Критериями исключения были вторичная АГ, гипертоническая болезнь III стадии, вторичная дислипидемия, сахарный диабет, тяжелые хронические заболевания, креатинин сыворотки >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин и >124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) для женщин и/или расчетная скорость клубочковой фильтрации ($СКФ_{EPI}$) <60 мл/мин/1,73 м^2, протеинурия >300 мг/сут, повышение содержания аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, билирубина более чем в два раза по сравнению с верхней границей нормы, сердечная недостаточность II-IV классов по NYHA, фибрилляция предсердий, анамнез инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии, транзиторной ишемической атаки, невозможность выполнения аппланационной тонометрии, клапанные и неклапанные пороки сердца и/или фракция выброса левого желудочка <50%, противопоказания к назначению или непереносимость ингибиторов АПФ, антагонистов кальция и статинов.

В качестве антигипертензивной терапии всем больным назначали фиксированную комбинацию амлодипина 5 мг/лизиноприла 10 мг; дозы двух препаратов удваивали через 4 недели, если АД оставалось >140/>90 мм рт. ст. Если через 8 недель добиться снижения АД до целевого значения не удавалось, к терапии добавляли гидрохлоротиазид 12,5 мг. Методом конвертов пациентов рандомизировали на две группы и добавляли к антигипертензивным препаратам розувастатин или проводили только антигипертензивную терапию. Целевые значения ХС ЛНП определяли индивидуально в соответствии с российскими рекомендациями по профилактике и лечению атеросклероза [13].

АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли с 8.00 до 12.00 утра с помощью валидированного осциллометрического аппарата, манжету которого подбирали индивидуально для каждого пациента с учетом окружности плеча. АД и ЧСС регистрировали трехкратно с интервалом в одну минуту на одной и той же руке в положении сидя после не менее 10-минутного отдыха с усреднением полученных результатов.

СМАД проводили с использованием валидированного осциллометрического прибора BPLab Vasotens (ООО “Петр Телегин”, Нижний Новгород), позволяющего выполнять одновременное стандартное мониторирование АД в плечевой артерии и аорте с последующей оценкой суточной динамики показателей контурного анализа центральной пульсовой волны – систолического и пульсового АД, индекса прироста (ИП), амплификации систолического и пульсового АД [14]. Манжета была подобрана для каждого пациента индивидуально с учетом окружности плеча. Интервалы между измерениями составили 15 мин в период с 7:00 до 22:00 и 30 мин с 22:00 до 7:00. На основании данных дневника пациента устанавливали периоды бодрствования и сна, что учитывали при расчете показателей СМАД. В анализ включали результаты СМАД при наличии >85% успешных измерений.

Аппланационную тонометрию с контурным анализом центральной пульсовой волны и измерением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) между сонной и бедренной артериями проводили с использованием прибора SphigmoCor (AtCor, Австралия). Признаком поражения органов-мишеней считали повышение СРПВ между сонной

ТАБЛИЦА 2. Динамика концентрации липидов (ммоль/л) в двух группах

Показатели	Розувастатин (n=18)		Без розувастатина (n=18)	
	Исходно	12 мес	Исходно	12 мес
ОХС	5,9±0,6	4,1±0,6*	5,5±1,4	4,9±0,8^
ХС ЛНП	4,1±0,5	2,2±0,7*	4,0±0,5	3,7±0,8^
ТГ	2,4±0,2	1,5±0,6*	2,2±0,7	1,9±0,7^
ХС ЛВП	1,1±0,4	1,4±0,3*	1,0±0,6	1,1±0,4^

Примечание: *p<0,05 по сравнению с исходными значениями; ^p<0,05 между группами

ТАБЛИЦА 3. Динамика показателей СМАД в плечевой артерии на фоне терапии амлодипином/лизиноприлом ± розувастатином

Показатели	Розувастатин (n=18)		Без розувастатина (n=18)	
	Исходно	12 мес	Исходно	12 мес
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	144,1±6,3	129,3±8,2*	143,5±12,6	130,4±11,6*
Дневное САД, мм рт. ст.	147,0±8,0	131,9±7,6*	144,8±10,5	130,7±9,6*
Вариабельность дневного САД, мм рт.ст.	14,4±4,1	13,2±8,1	16,0±4,5	14,8±3,4
Ночное САД, мм рт. ст.	132,6±8,3	116,4±11,0*	131,4±13,1	117,3±9,5*
Вариабельность ночного САД, мм рт. ст.	11,6±3,9	10,2±5,9*	11,4±2,3	10,6±3,1*
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	88,9±8,3	75,2±6,6*	89,7±7,0	76,2±4,9*
Дневное ДАД, мм рт.ст.	92,4±9,7	77,4±7,2*	92,7±7,0	78,8±5,5*
Вариабельность дневного ДАД, мм рт. ст.	10,4±4,7	10,6±6,5	10,2±2,5	10,2±2,9
Ночное ДАД, мм рт. ст.	78,8±5,4	69,0±6,4	79,6±10,1	71,2±4,6
Вариабельность ночного ДАД, мм рт. ст.	10,6±3,0	9,3±4,3*	9,8±2,7	9,2±3,2
Среднесуточное ПД, мм рт. ст.	54,6±10,8	52,0±13,0*	54,8±10,7	52,4±9,0*
Дневное ПД, мм рт. ст.	54,1±10,6	51,4±12,7*	54,8±10,7	51,8±10,0*
Ночное ПД, мм рт. ст.	55,2±12,9	50,4±12,4*	55,4±10,1	51,8±7,0*
СИ САД, %	11,0±7,0	11,7±5,4	6,4±4,4	7,2±6,2
СИ ДАД, %	14,2±5,7	10,4±7,3*	11,3±4,8	11,0±6,8
СИ САД <0%, n (%)	1 (6)	0 (0)	1 (8)	0 (0)
СИ САД 0-10%, n (%)	13 (72)	5 (28)*	8 (67)	4 (33)*
СИ САД 10-20%, n (%)	4 (22)	13 (72)*	3 (25)	8 (67)*

Примечание: * p<0,05 по сравнению с исходными значениями. САД, ДАД и ПД – систолическое, диастолическое и пульсовое АД, СИ – суточный индекс

и бедренной артериями >10 м/с [15].

Риск сердечно-сосудистых событий определяли по шкале ASCORE, которая разработана для больных АГ на основании результатов исследования ASCOT-BPLA [16] и учитывает возраст пациента, пол, курение, наличие антигипертензивной терапии, систолическое АД, содержание общего ХС, ХС ЛНП, креатинина, глюкозы. Сосудистый возраст определяли как возраст пациента с идеальным профилем факторов риска, сердечно-сосудистый риск по SCORE которого равен таковому у пациента исследуемой группы (т.е. с повышенным уровнем факторов риска) [17].

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 8.0 (Statsoft, США) с учетом характера распределения данных. Данные с нормальным распределением представлены в виде M±SD. Для всех видов анализа достоверными считали значения p<0,05.

Результаты

В исследование были включены 36 пациентов с АГ на фоне МС. Группы пациентов, получавших и не получавших розувастатин, были сопоставимы по исходным показателям (табл. 1). Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Через 4 недели у 26 (72,2%) пациентов было достигнуто целевое АД, а у 10 (28,8%) – доза препарата была удвоена. Через 8 недель АД снизилось до целевого значения у всех пациентов и поддерживалось до конца исследования. Через 12 месяцев в группе розувастатина клиническое АД снизилось со 161,2±7,7/103,9±7,4 до 122,5±6,1/72,9±5,2 мм рт. ст. (p<0,05), в группе сравнения – со 159,1±6,4/101,2±7,1 до 121,8±4,6/72,5±6,7 мм рт. ст. (p<0,05). ЧСС не изменилась.

Назначение розувастатина дополнительно к ингибитору АПФ/антагониста кальция привело к достоверному снижению содержания ОХС, ХС ЛНП, ТГ и увеличению концентрации ХС ЛВП (табл. 2). Через 4 недели после начала приема розувастатина 10 мг целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у 8 (44,4%) пациентов, а у 10 (55,6%) – доза препарата была увеличена до 20 мг. Через 8 недель целевое значение ХС ЛНП было достигнуто у всей группы.

ТАБЛИЦА 4. Динамика показателей СМАД в аорте на фоне терапии амлодипином/лизиноприлом ± розувастатином

Показатели	Розувастатин (n=18)		Без розувастатина (n=18)	
	Исходно	12 мес	Исходно	12 мес
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	134,7±8,9	119,2±7,6*	133,6±11,2	120,2±10,1*
Дневное САД, мм рт. ст.	136,8±9,8	120,4±7,3*	135,6±10,3	120,8±7,9*
Вариабельность дневного САД, мм рт.ст.	11,4±4,2	10,0±5,7	10,2±4,1	10,3±3,1
Ночное САД, мм рт. ст.	121,5±9,1	104,4±11,0*	121,6±10,9	106,3±7,9*
Вариабельность ночного САД, мм рт. ст.	10,4±4,1	10,6±4,9	10,6±3,5	10,5±2,6
Среднесуточное ПД, мм рт. ст.	46,1±3,1	34,8±4,0*	45,8±4,3	35,4±6,8*
Дневное ПД, мм рт. ст.	46,3±4,0	35,3±3,3*	44,6±4,6	35,8±4,4*
Ночное ПД, мм рт. ст.	46,6±3,6	34,6±4,3*	45,6±5,2	35,3±4,1*
СИ САД, %	10,2±7,3	10,4±6,4	8,8±4,9	9,2±5,2
СИ ДАД, %	16,2±6,5	10,2±8,5*	14,8±7,7	11,5±6,5*
СИ САД <0%, n (%)	2 (11)	0 (0)	2 (17)	1 (8)
СИ САД 0-10%, n (%)	13 (72)	7 (39)*	7 (58)	3 (25)*
СИ САД 10-20%, n (%)	3 (17)	11 (61)*	3 (25)	8 (67)*

Примечание: * p<0,05 по сравнению с исходными значениями. САД, ДАД и ПД – систолическое, диастолическое и пульсовое АД, СИ – суточный индекс

ТАБЛИЦА 5. Динамика СРПВ, ИП, амплификации систолического и пульсового АД на фоне терапии амлодипином/лизиноприлом ± розувастатином

Показатели	Розувастатин (n=18)		Без розувастатина (n=18)	
	Исходно	12 мес	Исходно	12 мес
Амплификация дневного САД, мм рт. ст.	11,2±2,8	12,5±1,9*	12,1±1,1	12,8±3,0*
Амплификация ночного САД, мм рт. ст.	10,3±1,1	12,8±2,2*	10,1±2,6	12,2±2,6*
Амплификация дневного ПД, мм рт. ст.	12,2±1,4	13,1±2,2*	12,3±1,9	12,9±1,6*
Амплификация ночного ПД, мм рт. ст.	10,2±1,8	12,3±1,7*	10,2±1,5	11,4±2,7*
Дневной ИП, %	19,4±4,5	17,4±3,3*	17,9±4,4	15,8±3,9*
Ночной ИП, %	29,3±5,5	23,3±4,5*	25,4±5,2	22,0±5,1*
Дневная СРПВ, м/с	9,8±1,0	8,8±1,3*	9,3±1,1	8,9±1,2*
Ночная СРПВ, м/с	9,6±1,3	8,7±0,8*	9,5±1,2	9,2±0,9*

Примечание: * p<0,05 по сравнению с исходными значениями. СРПВ - скорость распространения пульсовой волны, ИП - индекс прироста

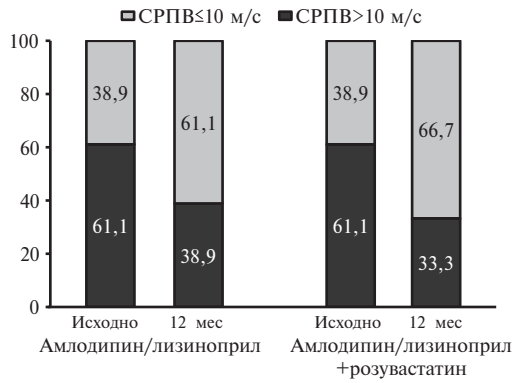


Рис. 1. Распределение пациентов по артериальной ригидности исходно и через 12 мес

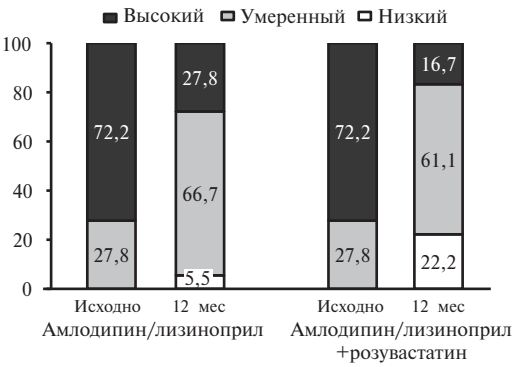


Рис. 2. Распределение больных по 5-летнему сердечно-сосудистому риску по шкале ASCORE исходно и через 12 мес

При параллельном СМАД было установлено, что лечение фиксированной комбинацией ингибитора АПФ/антагониста кальция привело к достоверному снижению как центрального, так и периферического АД, причем снижение центрального систолического и пульсового АД было более выраженным, чем периферического, особенно в ночное время (табл. 3, 4). Применение розувастатина сопровождалось тенденцией к более выраженному снижению центрального систолического и пульсового АД и ночного ИП, увеличению амплификации систолического и пульсового АД. Изменения суточного профиля АД подтверждают выраженный эффект комбинации амлодипин/лизиноприл в отношении ночного АД (p<0,05 для изменения пропорции дипперов и нон-дипперов).

Антигипертензивная терапия привела к достоверному увеличению амплификации систолического и пульсового АД (p<0,05), в том числе на 0,7±0,3 и 0,6±0,5 мм рт. ст., соответственно, в дневное время и на 2,1±0,7 и 1,2±0,6 мм рт. ст. в ночное время (табл. 5). При назначении статина наблюдалась тенденция к более выраженному увеличению амплификации систолического АД (в дневное время – на 1,3±0,4 и 0,9±0,5 мм рт. ст., в ночное время – на 2,5±0,6 и 2,1±1,1 мм рт. ст., соответственно).

Лечение фиксированной комбинацией амлодипин/лизиноприл сопровождалось достоверным уменьшением ИП на 2,1±1,3% и 5,4±1,0% в дневное и ночное время, соответственно. Добавление розувастатина привело к более выраженному снижению аугментации в ночное время – на 2,0±0,8% днем и на 6,0±2,1% ночью (табл. 5).

При анализе динамики СРПВ на фоне терапии амлодипином/лизиноприлом выявлено достоверное уменьшение артериальной ригидности (p<0,05), которая снизилась в большей степени в группе пациентов, принимавших статин, что привело к уменьшению доли пациентов с СРПВ >10 м/с (табл. 5, рис. 1).

Среди обследованных преобладали пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых исходов в течение 5 лет по шкале ASCORE. Средний индекс риска снизился с 5,35+0,6% до 2,97+0,3% при приеме лизиноприла/амлодипина (p<0,05) и с 5,35+0,5% до 2,44+0,2% при лечении лизиноприлом/амлодипином и розувастатином (p<0,05). Доля пациентов с высоким риском достоверно уменьшилась в обеих группах (рис. 2).

До назначения лечения сосудистый возраст больных достоверно превышал хронологический. Через 12 месяцев он достоверно снизился, в большей степени – в группе розувастатина (рис. 3).

В течение 12 мес в группе розустатина не выявлено достоверных изменений гликемии натощак (6,6±0,9 и 6,0±0,7 ммоль/л исходно и через 12 мес, соответствен-

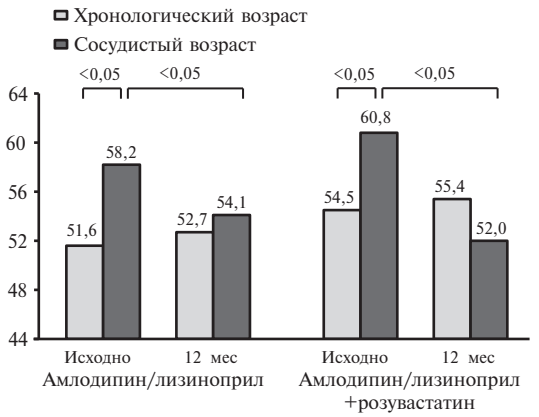


Рис. 3. Хронологический и сосудистый возраст исходно и через 12 мес

ТАБЛИЦА 6. Динамика СКФ и активности аминотрансфераз в двух группах

Показатели	Розувастатин (n=18)		Без розувастатина (n=18)	
	Исходно	12 мес	Исходно	12 мес
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	77,3±14,0	74,9±13,2	79,3±15,1	74,0±9,1
АЛТ, ед/л	70,8±11,1	49,4±8,0*	68,2±8,0	59,3±6,5*
АСТ, ед/л	65,2±7,9	48,2±6,1*	67,7±3,2	55,6±4,3*

Примечание: *p<0,05 по сравнению с исходными значениями

но) и индекса HOMA (3,2±0,2 и 2,6±0,6).

На фоне терапии амлодипином/лизиноприлом, в том числе в комбинации с розувастатином, нарушений функции печени и почек отмечено не было. Изменения СКФ, содержания K^+ и Na^+ были незначительными и сопоставимыми между группами. При оценке функции печени выявлено достоверное снижение исходно повышенного уровня АСТ, АЛТ (p<0,05) без значимых различий между группами (табл. 6).

Обсуждение

Выраженное гипотензивное действие ингибиторов АПФ и антагонистов кальция и их эффективность в профилактике сердечно-сосудистых исходов установлены в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях [12,15,18,19]. Препараты двух групп характеризуются благоприятным метаболическим профилем, улучшают центральную гемодинамику и снижают артериальную ригидность независимо от гипотензивного эффекта. Ингибиторы АПФ замедляют фиброз и подавляют синтез коллагена, а также пролиферацию гладкомышечных клеток и активацию провоспалительных клеток, тем самым улучшая функцию эндотелия [20-23]. Антагонисты кальция также уменьшают дисфункцию эндотелия, окислительный стресс, неспецифическое воспаление и гипертрофию сосудистой стенки.

При ускоренном нарастании ригидности аорты, характерном для пациентов с АГ и МС, происходит повышение центрального систолического АД за счет более раннего появления отраженной волны, что проявляется ростом индекса площади гипертонии и укорочением времени возврата. Полученные нами данные свидетельствуют об уменьшении артериальной ригидности на фоне лечения комбинацией амлодипина/лизиноприла за счет более выраженного эффекта на среднесуточное, дневное и ночное центральное АД и, как следствие, увеличение разницы между АД на плечевой артерии и аорте (амплификации систолического и пульсового АД) и уменьшение ИП как в дневные, так и в ночные часы. Можно утверждать, что именно наличие амлодипина, оказывающего вазодилатирующе действие, в составе комбинированного препарата объясняет эффект в отношении отраженной волны. Так, в одном из немногих исследований, посвященных изучению суточной динамики центрального и периферического АД при их параллельном мониторировании (ASSERTIVE), на фоне терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы РААС не было выявлено достоверной динамики разницы между центральным и периферическим систолическим и пульсовым АД [24]. Присоединение розувастатина к комбинированной терапии ингибитором АПФ и антагонистом кальция привело к более выраженному снижению центрального систолического и пульсового АД при сопоставимом снижении клинического АД за счет большего уменьшения его аугментации и увеличения амплификации пульсового АД. Кроме того, при лечении тремя препаратами отмечено более значительное снижение ночного АД и увеличение выраженности двухфазного ритма АД, а также уменьшения доли пациентов с признаками повышенной артериальной ригидности.

Плейотропный эффект статинов в отношении артериальной ригидности был продемонстрирован в субисследовании ASCOT-LLA, в котором изучали действие статинов на центральное систолическое и пульсовое АД и параметры отраженной волны. При применении статина с помощью ультразвукового метода было выявлено достоверное снижение аугментации и ИП систолического АД в сонной артерии по сравнению с таковыми при приеме плацебо и только антагониста кальция и ингибитора АПФ [25]. В нашем исследовании при параллельном СМАД было показано, что назначение розувастатина в дополнение к антигипертензивной терапии привело к недостоверному усилению положительных изменений центральной гемодинамики и периферического АД, особенно в ночное время, что, вероятно, отражает суммирование благоприятных вазопротективных эффектов препаратов.

Выполненное нами исследованние показало высокую эффективность фиксированной комбинации амлодипина/лизиноприла с розувастатином в отношении достижения контроля клинического АД у пациентов с АГ и МС, хорошую переносимость и безопасность, что было также продемонстрировано в российских исследованиях [26,27]. Прием фиксированной комбинации двух препаратов является предпочтительным в связи с

увеличением приверженности пациентов к терапии, что имеет важное значение для улучшение прогноза. Следует отметить, что оценка 5-летнего сердечно-сосудистого риска по шкале ASCORE легко выполнима, является весьма понятным методом для пациента, не требует дополнительных затрат, а также наглядно демонстрирует эффективность лечения, что потенциально повышает мотивацию пациента к регулярной терапии.

Выполненное нами исследование еще раз подтвердило высокий потенциал комбинированного применения ингибитора АПФ, антагониста кальция и статина у пациентов с АГ и МС. Ключевым вопросом назначения такого трехкомпонентного режима лечения является обеспечение длительной приверженности. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирована фиксированная комбинация использованных компонентов – препарат Эквамер ("Гедеон Рихтер", Венгрия), в состав которого входят лизиноприл, амлодипин и розувастатин в различных дозах (10/5/10 мг, 10/5/20 мг, 20/10/10 мг и 20/10/20 мг), что обеспечивает возможность оптимального выбора дозы как для снижения АД, так и достижения адекватного контроля ХС-ЛНП. Сочетание амлодипина, ингибитора АПФ и розувастатина представляется необходимым условием для максимального снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у широкого круга больных АГ. Выбор доз, включенных в комбинированный препарат с постоянными дозами амлодипина, лизиноприла и розувастатина (Эквамер), зависит от исходного и целевого значений АД у конкретного больного, а также риска развития сердечно-сосудистых осложнений и возраста (при среднем риске и в возрасте 75 лет и старше доза розувастатина составляет 10 мг/сут, а при высоком риске у больных моложе 75 лет — 20 мг/сут). Учитывая высокую потребность в комбинированной антигипертезивной терапии для достижения контроля АД, а также тот факт, что до 2/3 пациентов с АГ имеют дислипидемию и нуждаются в лечении статинами с целью первичной или вторичной профилактики, Эквамер становится широко востребованным препаратом, так как позволяет эффективно воздействовать на два фактора риска без увеличения количества принимаемых таблеток.

Заключение

Одновременное суточное мониторирование АД в плечевой артерии и аорте позволяет выявить ранее неизученные закономерности суточной динамики центрального и периферического давления, а также изучить особенности эффектов терапии на суточные колебания параметров центральной гемодинамики и артериальной ригидности. Фиксированная комбинация амлодипина/лизиноприла оказывает более выраженное действие на центральное АД, особенно в ночное время и приводит к увеличению разницы между центральным и периферическим АД, уменьшению ИП в дневное и ночное время, что косвенно демонстрирует улучшение эластических свойств аорты. Дополнительное назначение розувастатина сопровождается тенденцией к более выраженному снижению центрального систолического и пульсового АД и ночного ИП, увеличению амплификации систолического и пульсового АД. Дополнительный прием статина может усилить благоприятные эффекты антигипертензивной терапии на параметры центральной пульсовой волны и артериальной ригидности, 5-летний риск сердечно-сосудистых событий по шкале ASCORE и сосудистый возраст пациентов.

1. Williams B, Lacy PC. Central aortic pressure and clinical outcomes. J Hypertens 2009;27:1123–5.
2. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. Europ Heart J 2010;31:1865-71.
3. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. Hypertension 2007;50:154-60.
4. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of Eva and Adam in cardiovascular risk assessment and prevention. Hypertension 2009;54:3–10.
5. Groenewegen K, den Ruijter H, Pasterkamp G, et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. Eur J Prev Cardiol 2015; Jan. 21. pii: 2047487314566999.
6. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFÉ Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006;113(9):1213-25.
7. Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M, et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness. Drugs 2011;71(13):1689–701.
8. Manisty CH, Hughes AD. Metaanalysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. Br J Clin Pharmacol 2013;75:7992.
9. Fok H, Cruickshank JK. Future treatment of hypertension: shifting the focus from blood pressure lowering to arterial stiffness modulation? Curr Hypertens Rep 2015;17(8):67.
10. Łoboz-Rudnicka M, Jaroch J, Bociąga Z, et al. Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness. J Cardiol 2013;20(4): 394–401.
11. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. J Am Coll Cardiol 2004; 43:1388-95.
12. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010;3:5-26.
13. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, четвертый пересмотр. Российский кардиологический журнал 2012;4(Приложение 1).
14. Kotovskaya YV, Kobalava ZD, Orlov AV. Validation of the integration of technology that measures additional "vascular" indices into an ambulatory blood pressure monitoring system. Med Devices (Auckl) 2014;7:91-7.
15. 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). J Hypertens 2013;31:1281-357.
16. Prieto-Merino D, Dobson J, Gupta AK, et al. ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the ASCOT-BPLA trial data. J Hum Hypert 2013;27:492-6.
17. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Europ Heart J 2012;33: 1635-701.
18. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, 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 multicenter randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895–906.
19. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:2417-28.
20. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensinconverting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. Hypertension 2006;48:80-6.
21. Mitchell GF, Dunlap ME, Warnica W, et al. Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Investigators. Longterm trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensinconverting enzyme inhibition hemodynamic substudy. Hypertension 2007;49:1271-7.
22. Mitchell GF, Izzo JL, Lacourcire Y, et al. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study Circulation 2002;105(25):2955-61.
23. Nakamura T, Fujii S, Hoshino J, et al. Selective angiotensin receptor antagonism with valsartan decreases arterial stiffness independently of blood pressure lowering

in hypertensive patients. Hypertens Res 2005;28:937-43.
24. Williams B, Lacy PS, Baschiera F, et al. Novel description of the 24-hour circadian rhythms of brachial versus central aortic blood pressure and the impact of blood pressure treatment in a randomized controlled clinical trial. The Ambulatory Central Aortic Pressure (AmCAP) Study. Hypertension 2013;61: 1168-76.
25. Manisty C, Mayet J, Tapp RJ, et al; on behalf of the ASCOT Investigators. Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension. A substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT). Hypertension 2009;54:1009-13.
26. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Недогода С.В. и др. Фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция в лечении больных артериальной гипертензией. Системные гипертензии 2011;3:21-5.
27. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла: преимущества применения при метаболическом синдроме Врач 2012;12:42-5.

Markers of cardiovascular aging: effects of multicomponent therapy

Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya, I.M. Semagina

Aim. To study the effects of a fixed combination of amlodipine/lisinopril depending on the use of rosuvastatin on the daily changes in peripheral and central blood pressure (BP), parameters of arterial stiffness, metabolic parameters, cardiovascular risk and vascular age in hypertensive patients with metabolic syndrome.

Material and methods. we used Vasotens BPLab system for ambulatory monitoring of blood pressure at the brachial artery and aorta and evaluation of arterial stiffness. The risk of cardiovascular events was determined by the ASCORE scale, followed by the assessment of vascular age. The study included 36 patients (47% men, 52.3±9.1 years, 44% of smokers, BMI 31.6±2.1 kg/m^2, clinical BP 160.4±9.0/102.6±6.5 mm Hg) with arterial hypertension and metabolic syndrome. Patients were treated with a fixed combination of amlodipine/lisinopril at the starting doses of 5 mg/10 mg daily, with doubling of dose after 4 weeks to achieve target office BP < 140/90 mm Hg. All patients were randomized into the two groups and were treated with rosuvastatin (n = 18) or did not receive statin (n = 18). The duration of therapy was 12 months. Differences were considered statistically significant at $p<0.05$.

Results. After 4 weeks of treatment 26 patients reached the target BP on the starting dose, while in 10 patients it was achieved after doubling of antihypertensive combination dose. Increasing the statin dose from 10 to 20 mg was required in 10 of 18 patients. Treatment with the fixed combination of amlodipine/lisinopril resulted in signficant decrease in central and peripheral BP, pulse wave velocity, vascular age and increase in systolic and pulse BP amplification. Addition of rosuvastatin was associated with more prominent favorable changes in central BP, systolic and pulse BP amplification, pulse wave velocity and vascular age. The risk of cardiovascular events decreased significantly in both groups.

Conclusion. Fixed combination of amlodipine/lisinopril has more significant impact on central BP, particularly at night, that indirectly indicates improvement in the elasticity of aorta. Addition of rosuvastatin to antihypertensive treatment resulted in further improvement of central pulse wave and arterial stiffness, 5-year risk of cardiovascular events and vascular age.

Key words. *Arterial hypertension, metabolic syndrome, ambulatory blood pressure monitoring, central blood pressure, augmentation index, arterial stiffness, vascular age, early vascular ageing.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 46-52.

РЕВМАТОЛОГИЯ

Некоторые аспекты анти-интерлейкин-6 терапии при ревматоидном артрите

П.И. Новиков, С.В. Моисеев

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Для лечения ревматоидного артрита помимо базисных противоревматических препаратов применяют генно-инженерные биологические препараты, в том числе тоцилизумаб (моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6). В обзоре литературы рассматриваются результаты длительного лечения этим препаратом, иммуногенность, а также риск развития сердечно-сосудистых осложнений и инфекций при его применении.

Ключевые слова. *Ревматоидный артрит, интерлейкин-6, тоцилизумаб, длительная терапия, безопасность.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 53-58.

В настоящее время накапливается опыт продолжительного использования при ревматоидном артрите генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые позволяют изменить течение ранее рефрактерных форм болезни и существенно улучшить не только качество жизни пациентов, но и отдаленные исходы. Полученные сведения позволяют персонифицировать выбор ГИБП, в первую очередь, с учетом эффективности и безопасности терапии. В настоящем обзоре обобщаются сведения о некоторых аспектах применения тоцилизумаба (Актемра), который представляет собой моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6.

Эффективность длительной терапии тоцилизумабом

Данные рандомизированных клинических исследований и мета-анализов. Согласно обобщенным данным 5 рандомизированных двойных слепых исследованиях III фазы внутривенной формы тоцилизумаба (ТОЦИ) при лечении ревматоидного артрита (OPTION, AMBITION, RADIATE, TOWARD и LITHE), а также результатам длительных открытых исследований у пациентов с неадекватным ответом на базисные противоревматические препараты (БПРП) частота ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР50) составляла от 35% до 65%, а частота ремиссии по DAS28 – от 27% до 60% при медиане продолжительности лечения 3,55 года [1-3]. У пациентов, которые никогда не получали метотрексат или не ответили на лечение этим препаратом частота ответа АКР50 варьировалась от 40% до 70%, а частота ремиссии по DAS28 – от 37% до 59%. Среди пациентов с неадекватным ответом на лечение ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)-α частота ответа АКР50 составила от 28,1% до 51,6% [1-3].

В длительных открытых исследованиях, которые проводились в продолжение исследований III фазы, эффективность (частота ответа АКР20/50/70) и безопасность подкожной формы ТОЦИ были сходными с таковыми в контролируемых исследованиях [4,5]. В исследовании SUMMACTA эффективность подкожного введения ТОЦИ в дозе 162 мг/нед оказалась сопоставимой с таковой при внутривенном введении, а частота достижения ответа по критериям АКР20/50/70 к 97-й неделе составила 83,6%, 65,4% и 44,8%, соответственно. При этом ремиссия ревматоидного артрита (DAS28< 2,6) была достигнута у 53,4% больных [4]. В исследовании MUSASHI изучали эффективность подкожного введения ТОЦИ один раз в 2 недели. Через 108 недель частота ответа по критериям АКР20/50/70 достигла 74,6%, 65,0% и 49,7%, соответственно [5].

Кроме того, эффективность длительной терапии ТОЦИ подтверждается данными регистров, в том числе TOCERRA, REGATE и др. [6,7].

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5, клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева

Влияние на рентгенологическое прогрессирование ревматоидного артрита. В 2-летнем исследовании III фазы LITHE сравнивали рентгенологическое прогрессирование заболевания и изменения показателей физической функции у пациентов с ревматоидным артритом, получавших метотрексат в сочетании с внутривенным введением ТОЦИ в дозах 8 мг/кг или 4 мг/кг или плацебо [8]. Через 52 недели выявили замедление прогрессирования структурных повреждений суставов в группе ТОЦИ 4 мг/кг и его подавление в группе ТОЦИ 8 мг/кг. Кроме того, в обеих группах больных, получавших комбинированную терапию ТОЦИ и метотрексатом, наблюдалось более значительное улучшение физической функции, чем при монотерапии метотрексатом. Через 5 лет после начала комбинированной терапии было достигнуто подавление деструкции суставов на 56% по сравнению с таковой при монотерапии метотрексатом [9]. При дополнительном анализе было также показано, что повышение дозы ТОЦИ с 4 до 8 мг/кг позволяет замедлить рентгенологическое прогрессирование [10].

Сходные результаты были получены в исследовании FUNCTION, в котором комбинированная терапия ТОЦИ в дозе 8 мг/кг внутривенно и метотрексатом через 52 недели привела к значительному замедлению прогрессирования структурных изменений суставов по сравнению с монотерапией метотрексатом. Через 104 недели была отмечена тенденция к сохранению этого эффекта [11].

Исследование SAMURAI подтвердило эффективность монотерапии ТОЦИ в профилактике рентгенологического прогрессирования по сравнению с БПРП на протяжении как 52 недель (отсутствие прогрессирования у 56% и 39% больных, соответственно), так и при последующем наблюдении в течение до 3 лет [12]. В исследовании SURPRISE также было показано, что монотерапия ТОЦИ замедляет рентгенологическое прогрессирование ревматоидного артрита [13].

Таким образом, полученные данные подтверждают высокую эффективность ТОЦИ, как в форме внутривенных инфузий, так и в виде подкожных инъекций, в лечении ревматоидного артрита. Достигнутый эффект сохраняется в течение длительного срока и сопровождается замедлением рентгенологического повреждения суставов при ревматоидном артрите.

Риск сердечно-сосудистых осложнений при лечении тоцилизумабом

Как часто на фоне лечения тоцилизумабом отмечается дислипидемия? Повышение уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на фоне лечения ТОЦИ отмечалось во многих рандомизированных контролируемых исследованиях. Например, в исследованиях AMBITION и TORWARD частота повышения концентрации холестерина ЛНП >160 мг/дл в группе ТОЦИ 8 мг/кг была выше, чем в группе плацебо (3,1% и 0%, соответственно, в исследовании AMBITION и 16,1% и 3,4% в исследовании TORWARD) [14-15]. Эти данные подтверждаются результатами исследования RADIATE, в котором частота повышения концентрации холестерина ЛНП >160 мг/дл у пациентов, получавших ТОЦИ в дозах 8 и 4 мг/кг, составила 15,3% и 12,0%, соответственно, а в группе плацебо – всего 3,8% [16].

В исследовании AMBITION увеличение концентрации ОХС >240 мг/дл было отмечено у 13,2% из 288 больных, получавших ТОЦИ в дозе 8 мг/кг, и 0,4% из 284 больных контрольной группы [14]. Похожие данные были получены в исследованиях LITHE и TORWARD. В первом увеличение уровня ОХС до указанного значения наблюдалось у 26% из 394 больных группы ТОЦИ 8 мг/кг, 14% из 396 больных группы ТОЦИ 4 мг/кг и 8% из 384 пациентов группы плацебо [8], а во втором – у 23,0% из 802 больных группы ТОЦИ 8 мг/кг и 5,5% из 414 больных группы плацебо [15].

По данным мета-анализа [17], в целом клинически значимая дислипидемия наблюдается у трети пациентов, получающих терапию ТОЦИ в дозе 8 мг/кг (увеличение концентрации холестерина ЛНП >160 мг/дл и ОХС>240 мг/дл у 12,5% и 20,5% больных, соответственно).

Позволяет ли антигиперлипидемическая терапия (в частности, назначение статинов) воздействовать на дислипидемию при лечении тоцилизумабом? Хотя, как отмечалось выше, на фоне лечения ТОЦИ возможно развитие дислипидемии, эти пациенты хорошо отвечают на назначение статинов, что было продемонстрировано в исследовании TORWARD, в котором в результате лечения уровень ОХС снизился в среднем на 75 мг/дл [15]. Кроме того, у пациентов, которые исходно получают терапию статинами, содержание холестерина ЛНП повышается в меньшей степени [18]. Эти же авторы подтвердили, что назначение статинов после начала лечения ТОЦИ позволяет значительно снизить уровень холестерина ЛНП [18]. Ряд авторов обсуждают роль противовоспалительных эффектов статинов, особенно при их назначении в высокой дозе [19].

Таким образом, статины эффективны в лечении дислипидемии, развившейся при применении ТОЦИ, и теоретически могут оказывать дополнительное благоприятное влияние на течение ревматоидного артрита за счет плейотропных эффектов.

Увеличивает ли тоцилизумаб риск сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ишемической болезни сердца и острых нарушений мозгового кровообращения? В клинических исследованиях в группах ТОЦИ не было отмечено повышения риска сердечно-сосудистых осложнений (в частности, инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии) по сравнению с группами плацебо [17]. При анализе параметров, которые используют для прогнозирования риска ИБС, в частности, атерогенного индекса сыворотки, в исследованиях CHARISMA, SATORI и SAMURAI было выявлено лишь минимальное его повышение при применении ТОЦИ или отсутствие различий между группами ТОЦИ и плацебо [20-22]. В исследовании OPTION повышение отноше-

Практические рекомендации

Следует регулярно (исходно и далее каждые 3-6 месяцев) исследовать липидный профиль на фоне лечения ТОЦИ.

При возникновении значимой дислипидемии необходимо рекомендовать прием статинов, которые эффективны у большинства пациентов.

Всем больным следует соблюдать здоровый образ жизни (диета, физическая активность, прекращение курения и др.).

У пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, а также больных, недавно перенесших инфаркт миокарда или инсульт, назначение ТОЦИ возможно, но должно проводиться под тщательным наблюдением, что, впрочем, актуально для всех ГИБП.

ния ОХС/липопротеидов высокой плотности (ЛВП) более чем на 30% по сравнению с исходным показателем наблюдалось у 17% из 206 больных в группе ТОЦИ 8 мг/кг, 8% из 212 больных в группе ТОЦИ 4 мг/кг и 5% из 204 больных в контрольной группе [23].

Следует учитывать, что исследования также демонстрируют улучшение параметров, определяющих риск сердечно-сосудистых заболеваний, на фоне лечения ТОЦИ [24]. Это может быть связано со снижением уровня воспалительных маркеров ЛВП-ассоциированного SAA и секреторной фосфолипазы A_2-IIA, а также ростом активности параоксоназы I. Те же авторы продемонстрировали, что на фоне лечения ТОЦИ не отмечается увеличения содержания проатерогенных частиц ЛНП [24].

По данным мета-анализа исследований III фазы, одного клинико-фармакологического исследования, открытых длительных исследований и одного исследования IV фазы, у пациентов, получавших ТОЦИ (n=4171; медиана продолжительности лечения 5,1 года; 16204,8 пациенто-лет наблюдения), частота инфаркта миокарда и инсульта как серьезных нежелательных явлений составила, соответственно, 0,27 и 0,32 на 100 пациенто-лет [25]. При ретроспективном анализе объединенных данных 3986 пациентов, получавших ТОЦИ в исследованиях III фазы и продолжающихся открытых исследованиях, было показано, что частота значимых нежелательных сердечно-сосудистых осложнений составила 0,34 на 100 пациенто-лет [26]. В 6 японских клинических исследованиях и 5 долгосрочных открытых исследованиях (n=601) с суммарной продолжительностью наблюдения 2188 пациенто-лет частота смертельных и опасных для жизни сердечно-сосудистых осложнений также была низкой и равнялась 0,69 на 100 пациенто-лет [27].

Влияние различных ГИБП на риск сердечно-сосудистых заболеваний сравнивали в недавнем крупном ретроспективном когортном исследовании [28], обобщившем данные о 47193 больных ревматоидным артритом, которым проводилось лечение ГИБП. Оценивали частоту острого инфаркта миокарда и суммарную частоту инфаркта миокарда и инвазивных вмешательств на коронарных артериях. Риск развития острого инфаркта миокарда при лечении ингибиторами ФНО-α был в 1,3 раза выше, чем при применении абатацепта, в то время как при назначении ТОЦИ он был в 0,64 раза ниже, чем при лечении абатацептом. Частота комбинированной конечной точки также была самой низкой в группе ТОЦИ (8,07 случаев на 100 пациенто-лет по сравнению с 13,66 для абатацепта, 11,02 для адалимумаба, 14,46 для инфликсимаба и 13,36 для ритуксимаба). Таким образом, лечение ТОЦИ ассоциировалось с достоверным снижением частоты острого инфаркта миокарда и инвазивных вмешательств на коронарных артериях по сравнению с таковой при лечении другими ГИБП [28].

Взаимосвязь между повышением уровня липидов и сердечно-сосудистыми осложнениями при ревматоидном артрите и на фоне лечения ТОЦИ не очевидна. В настоящее время продолжаются крупные исследования, в которых изучается риск сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения различных ГИБП [17].

Инфекционные осложнения при лечении тоцилизумабом

Как часто на фоне лечения тоцилизумабом развивается нейтропения? В исследованиях TORWARD и AMBITION частота нейтропении 2 степени (1000-1500 в 1 мм^3) у пациентов, получавших плацебо и ТОЦИ в дозе 8 мг/кг, составила 1,1% и 11,3%, соответственно, а нейтропении 3 степени (500-1000 в 1 мм^3) – 0,3% и 3,6% [14,15]. В исследовании ROSE нейтропения 3 степени развилась у 12 (2,9%) пациентов, однако случаев нейтропении 4 степени не было. В исследовании CHARISMA частота развития нейтропении нарастала по мере увеличения дозы ТОЦИ (0, 2 и 14 больных, получавших препарат в дозах 2, 4 и 8 мг/кг, соответственно). В большинстве случае нейтропения была нетяжелой и разрешалась самостоятельно, хотя сроки улучшения требуют уточнения. При этом в клинических исследованиях не выявлено связи между развитием нейтропении и тяжелых инфекций [17].

Практические рекомендации

Поскольку нейтропения, хотя и нечасто, но осложняет лечение ТОЦИ, для оценки безопасности лечения необходимо регулярно контролировать общий анализ крови: перед началом терапии, ежемесячно в течение 3 месяцев и далее каждые 2-3 месяца на протяжение по крайней мере полугода.

При развитии нейтропении 3 степени (количество нейтрофилов менее 1000 в 1 мм^3) рекомендуется отменить ТОЦИ и обсудить возможность возобновления терапии после увеличения количества нейтрофилов в крови.

При возникновении нейтропении 2 степени рекомендуется повторить общий анализ крови через 3-5 дней, далее принимать решение в зависимости от динамики лабораторных показателей.

Как часто на фоне лечения тоцилизумабом возникают инфекции? По данным мета-анализа [17], инфекционные осложнения являются самыми частыми среди всех нежелательных реакций, однако их частота лишь незначительно превосходит таковую в группе плацебо. Так, эпизоды инфекций были зафиксированы у 37,5% из 1471 больного в группе ТОЦИ и 33,8% из 1062 больных в группе плацебо. В исследовании ROSE частота респираторных инфекций среди 619 больных, наблюдавшихся на протяжение 24 недель, составила 7,6% в группе ТОЦИ и 4,9% в группе плацебо, более тяжелые инфекционные осложнения (инфекции мягких тканей и пневмония) развились только у 3 пациентов каждая (0,7% в группе ТОЦИ) [29].

Какова угроза развития серьезных инфекций при лечении тоцилизумабом? В исследовании AMBITION частота серьезных инфекций в группе ТОЦИ была очень низкой, хотя и приблизительно в два раза выше, чем в группе плацебо (1,4% и 0,7%, 4 и 2 случая, соответственно); в связи с низкой частотой различия между группами были недостоверными [14]. В исследовании RADIATE было зафиксировано 5 серьезных инфекционных осложнений, в том числе по одному случаю стафилококкового полиартрита в группе ТОЦИ 8 мг/кг (n=175), некротизирующей пневмонии в группе ТОЦИ 4 мг/кг (n=163) и остеомиелита в группе плацебо (n=160), которые привели к исключению пациентов из исследования [16]. В исследовании TORWARD также наблюдались 5 серьезных инфекций в группе ТОЦИ (n=802), включая стафилококковую инфекцию мягких тканей, острый пиелонефрит и сепсис [15]. В исследовании SATORI среди 61 больного, получавшего ТОЦИ, было отмечено развитие по одному случаю пневмонии и септического артрита, а в группе плацебо (n=64) зарегистрирован 1 случай пневмонии [22].

В исследовании CHARISMA в группе ТОЦИ 8 мг/кг отмечено 2 случая сепсиса, 1 – септического артрита, 2 – инфекций мягких тканей и по 1 – перидивертикулярного абсцесса и пневмонии, в группе ТОЦИ 4 мг/кг – по 1 случаю пневмонии и пневмоцистной пневмонии. Еще у 1 пациента в группе ТОЦИ 2 мг/кг развился остеомиелит и абсцесс ноги [20]. В исследовании OPTION среди 418 пациентов, получавших терапию ТОЦИ, основными осложнениями были серьезные инфекции и измененные показатели печеночных проб [23].

В исследовании LITHE частота серьезных инфекций на 100 пациенто-лет была самой высокой в группе больных, получавших ТОЦИ 8 мг/кг и метотрексат: 4 по сравнению с 3,7 в группе ТОЦИ 4 мг/кг + метотрексат и 2,3 в группе монотерапии метотрексатом; при этом среди них преобладали респираторные и желудочно-кишечные инфекции [3]. В исследовании ROSE был зафиксирован 1 смертельный исход из-за сепсиса в группе ТОЦИ + БПРП (n=409) [29].

При анализе объединенных данных пациентов (n=4171; 16204,8 пациенто-лет наблюдения), получавших внутривенную форму ТОЦИ в исследованиях III фазы, одном клинико-фармакологическом исследовании, открытых долгосрочных исследованиях, а также в одном исследовании IV фазы с медианой продолжительности лечения 5,1 года частота серьезных инфекций составила 4,4 на 100 пациенто-лет. Кроме того, инфекции относились к числу основных нежелательных явлений, которые служили причиной досрочного прекращения участия в исследовании; частота таких инфекций составила 0,97 на 100 пациенто-лет [30].

В одном исследовании III фазы к 24-й неделе серьезные инфекции были зарегистрированы у 2,1% из 437 пациентов, получавших подкожную форму ТОЦИ в сочетании с БПРП, и у 1,8% из 218 пациентов, получавших плацебо в сочетании с БПРП [31].

Таким образом, данные рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что назначение ТОЦИ сопряжено с риском развития инфекций, в том числе тяжелых, частота которых превышает таковую в группе плацебо, хотя и статистически недостоверно.

Насколько часто на фоне лечения тоцилизумабом возникают оппортунистические инфекции? По данным рандомизированных клинических исследований, риск развития оппортунистических инфекций и туберкулеза крайне низкий при соблюдении процедур скрининга, профилактики и мониторинга. В исследовании TORWARD у 1 пациента было отмечено развитие бессимптомного атипичного микобактериоза (*Mycobacterium avium-intracellulare*) [15].

Следует отметить, что сравнительные данные демонстрируют сопоставимую безопасность ТОЦИ и других ГИБП. Так, в ретроспективном когортном исследовании у 31801 больного ревматоидным артритом частота инфекций, требовавших госпитализации, варьировалась от 13,1 на 100 пациенто-лет для абатацепта до 18,7 на 100 пациенто-лет для ритуксимаба. Среди ингибиторов ФНО-α она была самой высокой при лечении инфликсимабом – 17,0 на 100-пациенто-лет. В группе ТОЦИ частота таких инфекций составила 14,9 на 100-пациенто-лет и не отличалась от их частоты при лечении другими ГИБП [32]. Аналогичные результаты демонстрируют опубликованные к настоящему времени мета-анализы [33,34]. Например, при мета-анализе 66 рандомизированных клинических исследований и 22

Практические рекомендации

Как и при назначении любых других ГИБП рекомендуется выполнять стандартный протокол обследования, профилактики и наблюдения.

При развитии инфекции на фоне лечения ТОЦИ возможность возобновления терапии этим препаратом следует обсудить после выздоровления; решение необходимо принимать на основании индивидуального анализа конкретной клинической ситуации.

Алгоритм скрининга и профилактики туберкулезной инфекции соответствует таковому для других ГИБП.

продленных исследований (всего 40512 пациентов) не было выявлено достоверных различий частоты развития серьезных инфекционных осложнений при лечении разными ГИБП [33].

Иммуногенность

Как часто отмечается формирование антител к ТОЦИ и имеют ли они клиническое значение? Известно, что на фоне применения ГИБП, в частности, ингибиторов ФНО-α, возможно формирование антител к препаратам, которые могут вызывать реакции гиперчувствительности, и также способствовать снижению концентрации препарата в сыворотке и уменьшению или исчезновению клинического эффекта [35,36]. Так, при применении инфликсимаба у больных ревматоидным артритом частота формирования антител к препарату в клинических исследованиях достигала 17-50% при сроках наблюдения 26-400 недель, а при лечении адалимумабом – 1-87% при сроках наблюдения 26-156 недель [36]. ТОЦИ характеризуется низкой иммуногенностью по данным клинических исследований, что может быть связано с его механизмом действия. Интерлейкин-6 принимает участие в регуляции пролиферации В-лимфоцитов, поэтому блокада этого пути позволяет снизить образование антител к ТОЦИ [37].

Частота развития клинически значимых реакций гиперчувствительности на фоне лечения ТОЦИ в клинических исследованиях составила 0,1% (3 из 2644 пациентов) в течение 24 недель, а при более продолжительном наблюдении – 0,2% (8 из 4009 пациентов). Обычно эти реакции развивались во время второго и четвертого введения препарата. Среди 2876 пациентов, у которых определяли антитела к ТОЦИ в первые 24 недели в основных рандомизированных клинических исследованиях, они были выявлены у 46 (2%) больных, а нейтрализующие антитела – у 30 (1%). Инфузионные реакции (в течение 24 ч от начала введения), не приводившие к отмене лечения, развивались у 8% больных в группе ТОЦИ и у 5% больных в группе плацебо [38].

По данным мета-анализа японских исследований [39], анафилактические реакции были отмечены у 3 больных, а инфузионные реакции – у 15,5%. При этом авторы обращают внимание на отсутствие тяжелых инфузионных реакций, ассоциированных с антителами к ТОЦИ, а также волчаночноподобного синдрома и других аутоиммунных нарушений.

Что известно о частоте образования антител к ТОЦИ при использовании подкожной формы препарата? В исследовании SUMMACTA при использовании подкожной или внутривенной формы ТОЦИ в комбинации с БПРП к 24-й неделе после начала лечения антитела к препарату появились у 0,8% пациентов, получавших ТОЦИ в дозе 162 мг подкожно каждую неделю, и у 0,8 % пациентов, получавших ТОЦИ в дозе 8 мг/кг внутривенно каждые 4 недели. Ни у одного из пациентов с положительными результатами теста не наблюдали клинически значимых реакций гиперчувствительности или ухудшения эффективности [40]. При увеличении длительности наблюдения до 97 недель были получены такие же результаты [41].

Таким образом, в настоящее время можно констатировать низкую иммуногенность ТОЦИ, в том числе при подкожном введении, а клиническое значение редко формирующихся антител к ТОЦИ требует дальнейшего изучения.

1. Khraishi M, Alten R, Gomez-Reino JJ, et al. Long-term efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated up to 3.7 years. Presented at the American College of Rheumatology in Atlanta, Georgia; November 7–11, 2010. AKP Poster #1820.
2. Khraishi M, Alten R, Gomez-Reino JJ, et al. Long-term efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. Presented at the European League Against Rheumatism in London, United Kingdom; May 25–28, 2011. EULAR Poster #FRI0381.
3. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. J Rheumatol 2013;40:768-80.
4. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, et al. A multicenter, open-label, long-term extension study of SUMMACTA and BREVACTA to evaluate safety and efficacy of tocilizumab SC in patients with moderate to severe RA. Presented at the European League Against Rheumatism 2015 in Rome, Italy; June 10–13, 2015. EULAR Abstract #SAT0180.
5. Ogata A, Amano K, Dobashi H, et al. Longterm safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab monotherapy: results from the 2-year open-label extension of the MUSASHI study. J Rheumatol 2015;42:799-809.
6. Gabay C, Riek M, Hetland ML, et al. Effectiveness of tocilizumab with and without synthetic disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: results from a European collaborative study [supplementary appendix appears online]. Ann Rheum Dis [published online ahead of print] 2015. DOI 10.1136/annrheumdis-2015-207760.
7. Gottenberg JE, Morel J, Ravaud P. Tolerance of rituximab, abatacept and tocilizumab in common practice: analysis of the 3 registries of the French society of rheumatology (AIR, ORA and REGATE). Presented at the European League Against Rheumatism 2015 in Rome, Italy; June 10–13, 2015. EULAR Abstract #OP0035.
8. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. Arthritis Rheum 2011;63:609-621.
9. Kremer JM, Halland AM, Brzosko M, et al. LITHE: tocilizumab inhibits radiographic progression and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis at 5 years with maintenance of clinical efficacy over time. Presented at the European League Against Rheumatism 2013 in Madrid, Spain; June 12–15, 2013. EULAR Poster #SAT0103.
10. Fleischmann RM, Blanco R, Castelar-Pinheiro G, et al. Tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who increased TCZ dose from 4 mg/kg to 8 mg/kg: LITHE radiographic and safety data. Presented at the American College of Rheumatology 2010 Annual Scientific Meeting 2010. AKP #2262.
11. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2016;75(6):1081-91.
12. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Three-year extension of the SAMURAI study confirms tocilizumab to prevent joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. January 2008. EULAR #FRIO153.
13. Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study). Ann Rheum Dis [published online ahead of print] 2016. DOI 10.1136/annrheumdis-2015-208426.
14. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. Ann Rheum Dis 2010;69:88–96.
15. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum 2008;58:2968–80.
16. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebocontrolled trial. Ann Rheum Dis 2008;67:1516–23.
17. Navarro G, Taroumian S, Barroso N, Duan L, Furst D. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. Semin Arthritis Rheum 2014;43(4):458-69.
18. Genovese MC, Smolen JS, Emery P. Concomitant use of statins in tocilizumab treated patients with rheumatoid arthritis with elevated low density lipoprotein cholesterol: analysis of five phase 3 clinical trials. Arthritis Rheum 2008:S785.
19. Charles-Schoeman C, Khanna D, Furst DE, McMahon M, Reddy ST, Fogelman AM, et al. Effects of high-dose atorvastatin on antiinflammatory properties of high density lipoprotein in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. J Rheumatol 2007;34:1459–64.

20. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. Arthritis Rheum 2006;54:2817–2829.
21. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis 2007;66:1162–7
22. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. Mod Rheumatol 2009;19:12–9.
23. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2008;371:987–97.
24. McInnes IB, Lee Iain B, Wu Janet S, Giles Wen, Bathon Jon T, Salmon Joan M, et al. Lipid and inflammation parameters: a translational, randomized placebo-controlled study to evaluate effects of tocilizumab: the MEASURE study. Arthritis Rheum 2010:1441.
25. Genovese M, Sebba A, Rubbert-Roth A, et al. Long-term safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis following a mean treatment duration of 3.9 years. Presented at the European League Against Rheumatism 2013 in Madrid, Spain; June 12–15, 2013. EULAR Abstract #FRI0256.
26. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. Arthritis Rheumatol 2015;67:372-380.
27. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. Mod Rheumatol 2010;20(3):222-32.
28. Zhang J, Xie F, Yun H et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2016 Jan 20. pii: annrheumdis-2015-207870. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207870.
29. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. Ann Rheum Dis 2012;71:198–205
30. Genovese M, Sebba A, Rubbert-Roth A, et al. Long-term safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis following a mean treatment duration of 3.9 years. Presented at the European League Against Rheumatism 2013 in Madrid, Spain; June 12–15, 2013. EULAR Abstract #FRI0256.
31. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, et al. Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66:1653-1661.
32. Yun H, Xie F, Delzell E et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in Medicare. Arthritis Rheumatol 2016;68(1):56-66.
33. Strand V, Ahadieh S, French J et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis Res Ther 2015;17:362.
34. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2015;386(9990):258-65.
35. van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2013;9(3):164–72.
36. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralizing agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. Ann Rheum Dis 2013;72(2): 165–78.
37. Dhillon S. Intravenous tocilizumab: a review of its use in adults with rheumatoid arthritis. BioDrugs 2014;28(1):75-106.
38. Genentech Inc. Actemra (tocilizumab): US prescribing information. 2013. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125276s092lbl.pdf.
39. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-termextensions. Mod Rheumatol 2010;20(3):222–32.
40. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). Ann Rheum Dis 2014;73(1):69-74.
41. Burmester GR, Bao M, Weiss R, et al. Immunogenicity, safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in RA patients who missed doses. Presented at the European League Against Rheumatism 2015 in Rome, Italy; June 10–13, 2015. EULAR Poster #FRI0153.

Anti-interleukin-6 therapy in rheumatoid arthritis

P.I. Novikov, S.V. Moiseev

Currently, biologic agents, including tocilizumab (monoclonal antibodies to interleukin-6 receptors), are widely used for disease-modifying treatment in patients with rheumatoid arthritis, particularly with refractory forms not responding to metothrexate and other standard treatments. The review summarizes the results of long-term therapy with tocilizumab, its immunogenicity and the risk of cardiovascular outcomes and infections.

Key words. *Rheumatoid arthritis, interleukin-6, tocilizumab, long-term therapy, safety.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 53-58.

ЛЕКЦИЯ

Современные возможности фармакотерапии хронического панкреатита

Я.С. Циммерман

ГБОУ ВПО "Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера"

Поджелудочная железа красива и спокойна, как спящая черная пантера... Но разбудите ее и она покажет вам свой коварный нрав.
А.И. Абрикосов (1875–1955)

В обзорной статье представлены дефиниция хронического панкреатита (ХП), его распространенность среди мужчин и женщин в популяции, последние (2001 и 2007 г.) этиологические и/или патогенетические классификации ХП, клиническая симптоматика и осложнения, наиболее информативные инструментальные методы визуализации поджелудочной железы (ПЖ) и лабораторные методы функциональной диагностики ХП. Приводятся характеристика абдоминального болевого синдрома при ХП и его патогенез. Основное внимание уделено наиболее эффективным методам фармакотерапии абдоминального болевого синдрома при ХП с помощью современных опиоидных анальгетиков и потенцирующих их обезболивающий эффект габапентоидов, антидепрессантов, антиоксидантов, антисекреторных средств и полиферментных препаратов, которые являются, кроме того, основным методом заместительной терапии при экзокринной недостаточности, развивающейся со временем у больных ХП. Описаны также лечение эндокринной недостаточности ПЖ при ХП и особенности лечения аутоиммунного ХП.

Ключевые слова. *Поджелудочная железа, хронический панкреатит, боль, лечение.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 59-63.

Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, Пермский ГМУ им. академика Е.А. Вагнера

Хронический панкреатит (ХП) – это многофакторная группа заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), преимущественно воспалительной природы, характеризующихся фазово-прогрессирующим течением с эпизодами острого панкреатита, ответственного за рецидивирующую боль, с очаговыми, сегментарными и/или диффузными повреждениями (некрозами) паренхимы железы (ацинарных и островковых клеток) с последующей их заменой соединительной (фиброзной) тканью, изменениями в протоковой системе ПЖ, образованием кист, псевдокист, кальцификатов и конкрементов и развитием прогрессирующей экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ [1,2].

Установить частоту ХП трудно, так как в начальных стадиях он может протекать малосимптомно или даже латентно. По различным данным, распространенность ХП в общей популяции составляет 0,2–0,68% (45,5 на 100 тыс. мужчин и 12,4 на 100 тыс. женщин). На аутопсии ХП выявляют у 0,04–5% пациентов [3]. Клиническое течение ХП неуклонно прогрессирующее. Летальность в течение первых 10 лет составляет 20%, а за 20–25 лет достигает 50% [4].

Классификации ХП

Этиология и патогенез ХП отличаются многообразием. Согласно Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, ВОЗ 10-го пересмотра (МКБ-10, 1995), различают ХП алкогольной этиологии (шифр K86.0) и другие ХП неуточненной этиологии (шифр K86,1). В 2001 г. была предложена этиологическая классификация ХП "TIGAR–O" [5]:

T (toxic – metabolic) – токсико-метаболический ХП;

I (idiopathic) – идиопатический ХП;

G (genetic) – наследственный ХП;

A (autoimmune) – аутоиммунный ХП;

R (recurrent and severe acute) – рецидивирующий ХП и острый панкреатит тяжелого течения;

O (obstructive) – обструктивный ХП, обусловленный нарушением оттока панкреатического сока.

В 2007 г. группа немецких панкреатологов разработала и опубликовала новую Международную классификацию ХП "M–ANNHEIM" [6]:

M (multiple) – указывает на многочисленность этиологических факторов;

A (alcohol) – алкогольный ХП;

N (nicotine) – ХП, вызванный курением табака;

N (nutrition) – ХП, обусловленный нутритивными факторами;

H (heredity) – наследственный ХП;

E (efferent pancreatic duct factors) – ХП, вызванный нарушением проходимости панкреатических протоков.

I (immunological factors) – ХП, вызванный иммунологическими факторами;

M (metabolic factors and miscellaneous) – ХП, связанный с метаболическими и другими факторами риска.

Клиническая симптоматика ХП

Основным и наиболее мучительным для больных ХП является абдоминальный болевой синдром – рецидивирующий или (реже) постоянный, существенно снижающий качество жизни. По интенсивности боль не уступает таковой при остром панкреатите, локализуется в надчревной области с иррадиацией преимущественно кзади – в сторону позвоночника (в 71,2% случаев), реже – в виде левостороннего полупояса (в 16,8%) или опоясывающей боли (в 12%). Провоцирующими факторами болевого синдрома чаще всего бывают прием обильной и жирной пищи (34%), крепких алкогольных и газированных напитков (19%) [1,3,4].

Диспепсический синдром характеризуется тошнотой и рвотой (56,8%), снижением аппетита, вплоть до анорексии, которую В.Х. Василенко называл *anorexia pancreatica* [7] (27,3%), метеоризмом (29,5%) и прогрессирующим похудением (19%) [8,9].

Развивающаяся на поздних этапах прогрессирования ХП экзокринная недостаточность ПЖ проявляется синдромами мальдигестии и мальабсорбции, диареей, стеатореей, нарастающим похудением.

Основные осложнения ХП включают в себя образование ретенционных кист и постнекротических псевдокист ПЖ, кальцинатов (чаще всего при алкогольном и наследственном ХП, связанном с мутацией гена *PRSS1*, а также при тропическом ХП – квашиоркоре); образование конкрементов (особенно часто локализованных в главном – вирсунговом – протоке) и аденокарциномы ПЖ, развивающейся чаще всего при наследственном ХП из протокового эпителия.

Диагностика

Диагностика ХП основывается на использовании, помимо клинической симптоматики, инструментальных методов визуализации ПЖ и лабораторных функциональных тестов, а также гистологического изучения ткани ПЖ, полученной с помощью прицельной тонкоигольной биопсии (диаметр иглы 25G) под контролем ультразвукового исследования. Для визуализации ПЖ используют ультразвуковое исследование, преимущественно эндоскопическую ультрасонографию с применением критериев Rosemont [12], компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, в том числе со стимуляцией экзосекреции ПЖ секретином, позволяющей определить количественно секрецию ПЖ; магнитно-резонансную холангиопанкреатографию, способствующую визуализации панкреатических протоков, а также эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию и другие инструментальные методы диагностики [10,11].

Из лабораторных функциональных проб наиболее информативны секретин-панкреазиминовый тест с прямым определением в двенадцатиперстной кишке количества панкреатического сока, его бикарбонатной щелочности и ферментативной активности натощак и в ответ на стимуляцию секретином и холецистокининомпанкреозимином, определение фекальной эластазы-1 и содержания трипсина в сыворотке крови [10,11]. При эндокринной недостаточности ПЖ у больных ХП снижается выработка инсулина и развивается гипергликемия.

Таким образом, инструментальные методы позволяют детально изучить возникшие изменения в ткани ПЖ и в ее протоковой системе, включая наличие протоковой аденокарциномы, обнаружить ретенционные кисты и постнекротические псевдокисты, стриктуры, конкременты и кальцификаты, хотя их чувствительность и особенно специфичность не всегда достаточно высокие. Лабораторные тесты дают возможность оценить состояние экзо- и эндокринной функций ПЖ при ХП, определить бикарбонатную щелочность и ферментативную активность панкреатического сока [10,11,13, 14].

Патогенез болевого синдрома при ХП

До недавнего времени основной причиной возникновения боли у больных ХП считали повышение давления в системе панкреатических протоков (интрадуктулярную гипертензию) вследствие как их обструкции (стриктура, конкремент), так и ишемии, развивающейся в результате образования воспалительных инфильтратов в ткани ПЖ, сопровождающихся отеком и нарушением микроциркуляции. Важная роль в повышении давления в протоках ПЖ принадлежит также избыточному образованию панкреатического секрета, богатого бикарбонатами и ферментами, главным образом в начальных стадиях ХП [1,3,10].

Однако в последнее время гипералгезию при ХП связывают с воздействием патологического процесса на ноцицептивные нейроны в ткани ПЖ, которые подвергаются сенсибилизации под действием окружающих их

воспалительных инфильтратов, взаимодействуют с ноцицептивными нейронами спинного мозга с нарушением их функций, а затем и с ноцицептивными нейронами в головном мозге с вовлечением лимбической системы и сомато-сенсорных образований, что приводит к появлению боли и эмоциональной реакции (страдания) [9,10]. Поэтому лечение болевого синдрома при ХП предполагает не только снижение гипертензии в системе панкреатических протоков, но и воздействие на систему ноцицепции на разных уровнях.

Лечение ХП

Фармакотерапия больных ХП принципиально отличается в его начальной стадии, характеризующейся гиперсекрецией поджелудочного сока с высоким содержанием бикарбонатов и ферментов, когда в клинической картине доминирует интенсивный абдоминальный болевой синдром, и в конечной стадии, когда превалируют симптомы экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ, а болевой синдром часто отсутствует. Начинать лечение нужно с полного отказа от употребления любых алкогольных напитков, включая пиво, и прекращения курения табака. Это является необходимым предварительным условием эффективности лечения, обеспечивающего замедление прогрессирования заболевания, предупреждающего развитие осложнений ХП и способствующего продлению жизни.

Важнейшая задача фармакотерапии ХП – купирование болевого синдрома или существенное уменьшение его интенсивности. Именно болевой синдром вызывает наиболее выраженное снижение социальной функции больных, качества их жизни и трудоспособности. При умеренном болевом синдроме можно добиться обезболивающего эффекта без назначения анальгетиков. Предложены два метода лечения, обеспечивающих функциональный покой ПЖ и снижение протоковой гипертензии (секреторного напряжения в ПЖ):

1) Прием внутрь высоких доз современных полиферментных капсулированных препаратов ПЖ, содержащих кишечнорастворимые минимикросферы с высокой ферментативной активностью (липаза – 10–25 тыс. Ед., амилаза – 8–18 тыс. Ед, протеаза – 1000–1600 Ед). К ним относятся Креон, Эрмиталь, Панцитрат, Панкреаза, Ультрес и др. Поступая из желудка в двенадцатиперстную кишку, они вызывают угнетение экзосекреции ПЖ за счет феномена обратного торможения (дуодено-панкреатический саморегуляторный контур) и разрушение рилизинг-пептидов, ответственных за образование интестинальных гормонов секретина и холецистокинина-панкреозимина, стимулирующих активную экзосекрецию ПЖ, и тем самым снижают объем панкреатического сока и внутрипротоковую гипертензию [13 –15].

2) Использование ингибиторов протоновой помпы – омепразола, рабепразола, эзомепразола и др. с целью максимального подавления секреции соляной кислоты в желудке, поскольку именно соляная кислота, поступая в двенадцатиперстную кишку, стимулирует образование секретина и холецистокинина-панкреозимина, вызывающих усиление образования секрета ПЖ и повышающих гипертензию в ее протоковой системе [15,16].

Предложен еще один метод лечения умеренного болевого синдрома при ХП – назначение октреотида – синтетического аналога соматостатина, ингибирующего образование интестинальных гормонов секретина и холецистокинина-панкреозимина, которые стимулируют экзосекрецию ПЖ. Кроме того, октреотид повышает образование эндогенных морфинов – эндорфина и энкефалина, обладающих обезболивающим действием и оказывающих положительное влияние на общий адаптационный синдром [10,15,17,18].

При недостаточной эффективности обезболивающего действия перечисленных методов лечения возникает необходимость в назначении анальгетиков, чаще всего из группы опиоидов. При этом степень риска злоупотребления наркотическими средствами достигает 20%, причем следует учитывать, что к наркомании наиболее склонны больные ХП, ранее злоупотреблявшие алкоголем и курением [10,19]. По нашим наблюдениям, обезболивание при ХП лучше всего достигается назначением трамадола гидрохлорида (Трамала) – неселективного агониста μ-, δ- и κ-опиоидных рецепторов. Трамадол назначают парентерально (по 100 мг подкожно), внутрь (по 150-200 мг два раза в сутки), а также в виде ректальных суппозиториев (по 100 мг). Иногда для обезболивания требуются более высокие дозы трамадола [10,15,20]. Другой анальгетик той же группы – пентазоцин (Фортрал) является агонистом опиоидных κ-рецепторов и антагонистом μ-рецепторов. Его назначают в дозе 30–60 мг внутримышечно. В отличие от морфина, эти опиоидные анальгетики не угнетают дыхательный центр и реже вызывают лекарственную зависимость. Недавно были предложены комбинированные анальгетики, такие как Залдиар, содержащий 37,5 мг трамадола и 3,25 мг парацетамола. Предлагается также применение глюкокортикостероида бетаметазона (Дипроспан), обеспечивающего блокаду механизма периферической боли и разрывающего порочный круг: “боль – мышечный спазм – боль” [21,22].

Для повышения обезболивающего эффекта используется адьювантная (вспомогательная) терапия трициклическими, бициклическими и моноциклическими антидепрессантами, антиоксидантами, а также – габапентоидами [1,10,15]. Боль часто сочетается с депрессией. Предлагают даже выделять синдром “боль – депрессия”, поскольку в формировании боли принимают участие, помимо периферического болевого стимула, психические факторы [23,24]. Из селективных ингибиторов обратного захвата серотонина чаще всего используют ципрамил (Циталопрам) в дозе 20 мг/сут в один прием, а также флувоксамин (Феварин) в дозе 12,5 мг/сут.

Антиоксиданты способны уменьшить интенсивность болевого синдрома, снижая активность процессов свободнорадикального окисления липидов и повышая

антиоксидантную активность крови [25–28]. Особенно эффективны антиоксиданты при болевом синдроме у больных ХП, не употребляющих алкогольные напитки и не курящих [28].

Из новых средств купирования боли при ХП следует назвать габапентоиды, воздействующие на ноцицептивные нейроны на разных уровнях – местном, региональном и центральном [10]. Из этой группы фармакопрепаратов при лечении болевого синдрома у больных ХП был изучен в рандомизированном, контролируемом исследовании только прегабалин внутрь в дозе 300 мг два раза в сутки длительно. Он эффективно подавляет болевые ощущения и позволяет существенно снизить дозу опиоидных анальгетиков [29]. Из побочных эффектов прегабалина указывают на головокружение и своеобразное “чувство опьянения” [10,29]. Препарат ингибирует преимущественно центральную сенсибилизацию соматосенсорных образований головного мозга [29]. Для потенцирования обезболивающего эффекта предложен, кроме того, клонидин, стимулирующий постсинаптические α_1-адренорецепторы (является агонистом α_1-адренорецепторов), который действует на центральные механизмы восприятия боли [21,22,24]. Его принимают в дозе 150 мкг внутримышечно или внутривенно с переходом на прием внутрь – по 37,5–75 мкг три раза в сутки.

Экзокринная недостаточность ПЖ развивается обычно через 5-10 лет после начала ХП и протекает с синдромами мальдигестии и мальабсорбции, для которых характерны диарея, стеаторея с выделением обильных блестящих каловых масс серого цвета, содержащих большое количество жира и с весьма неприятным запахом (так называемый “панкреатический стул”). У больных нарушается костный метаболизм с развитием остеопороза, а также развивается минеральная и витаминная недостаточность, снижается масса тела. Степень выраженности экзокринной недостаточности ПЖ определяют на основании содержания фекальной эластазы-1 (<200 мкг/г фекалий) и/или сывороточного трипсина (<20 нг/мл), а также массы тела, содержания альбуминов в сыворотке, гипокальциемии, дефицита жирорастворимых витаминов (A, D, K и E).

Основным методом лечения экзокринной недостаточности ПЖ у больных ХП является заместительная терапия полиферментными фармакопрепаратами, содержащими свиной панкреатин. Из препаратов этой группы наибольшее признание получил Креон в виде кишечнорастворимых капсул, содержащих минимикросферы с основными ферментами панкреатического сока – липазой, амилазой и протеазой. Расчет дозы обычно производят по содержанию липазы, которое должно быть не меньше 40–50 тыс. Ед (до 90 тыс. Ед) при каждом приеме пищи. Креон следует принимать во время и после еды. Помимо Креона можно использовать и другие полиферментные препараты: Эрмиталь, Микразим, Панкреазу, Ультрес и др. Об эффективности заместительной терапии судят на основании уменьшения диареи, стеатореи, нарастания массы тела. В качестве вспомогательного лечения используют церулетид-декапептид в дозе 2 нг/кг/мин внутривенно капельно в течение 1–3 ч, который стимулирует экзосекрецию сохранившейся ткани ПЖ [1,15]. При наличии остеопороза показано применение препаратов, содержащих кальций и жирорастворимый витамин D, и бисфосфонатов.

У больных ХП, осложнившимся эндокринной недостаточностью ПЖ, развивается сахарный диабет, требующий назначения инсулинотерапии. При этом отмечается не только дефицит инсулина, но и глюкагона, а также панкреатического полипептида. При наличии сахарного диабета повышается риск развития рака ПЖ [30,31]. В более легких случаях диагностируют нарушение толерантности к глюкозе. Лечение сахарного диабета у больных ХП должно проводиться под наблюдением эндокринолога [30].

Особого подхода требует лечение аутоиммунного ХП. Выделяют 2 серологических типа аутоиммунного ХП: (1) лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит, или аутоиммунный панкреатит без гранулоцитарных эпителиальных повреждений, который характеризуется плотной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, локализованной преимущественно в перидуктулярных зонах ПЖ, и специфическим муароформным склерозом, а также лимфоплазмоцитарным венулитом с облитерацией пораженных вен и значительным увеличением количества (более 10 в поле зрения) IgG4-позитивных плазматических клеток; (2) идиопатический протоково-концентрический панкреатит, или идиопатический протоковый панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями [32–34]. ХП первого типа – это системный патологический процесс, который чаще всего протекает с механической желтухой и с вовлечением в патологический процесс других органов (желчных протоков, легких, почек, слюнных желез). Второй тип аутоиммунного ХП – это специфическое заболевание, протекающее без внепанкреатических поражений [33]. Эффективным методом лечения обоих типов аутоиммунного ХП являются глюкокортикостероиды (преднизолон в дозе 0,6-1,0 мг/кг), которые при своевременно начатом лечении способны предотвратить развитие экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ [10,34,35].

При недостаточной эффективности фармакотерапии ХП используют эндоскопическую терапию и/или хирургическое лечение. Эндоскопическая терапия позволяет ликвидировать обструкцию в протоковой системе ПЖ, вызванную стриктурой главного (вирсунгова) панкреатического протока или конкрементом, расположенным в головке ПЖ. С этой целью проводят панкреатическую и билиарную сфинктеротомию, стентирование главного протока ПЖ, а также экстракцию конкремента и экстракорпоральную ударноволновую литотрипсию, которая эффективна в 69% случаев [36]. После раздробления конкрементов с помощью литотрипсии их мелкие осколки удаляются из протока с

помощью ЭРХПГ. Другой метод эндоскопической терапии – медикаментозная блокада нервов в ткани ПЖ под контролем эндоскопической ультрасонографии с помощью анестетиков и кортикостероидов, вводимых в ПЖ [36]. Больные ХП, которые не отвечают на фармакотерапию и эндоскопическое лечение подвергаются различным вариантам хирургического вмешательства, но они показаны только ограниченному количеству больных.

Несмотря на определенные успехи фармакотерапии, ХП по-прежнему остается неуклонно прогрессирующим и пока неизлечимым заболеванием.

1. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит. В кн. Гастроэнтерология, 2ое перераб. и дополн. изд., Москва, 2015: 426–453.
2. Циммерман Я.С., Циммерман И.Я. Классификации гастроэнтерологических заболеваний и клинических синдромов. 4-е расшир. и перераб. изд. Пермь, 2014: 136–145.
3. Лопаткина Т.Н. Хронический панкреатит: факторы риска, прогноз и лечение. Клин фармакол тер 2005;1:21–3.
4. Draganov P, Toskes PhP. Chronic pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol 2002;18(5):558–62.
5. Etamad B, Whitcom DC. Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001;120:682–707.
6. Schneider A, Luhr JM, Singer MV. New international classification of chronic pancreatitis. J Gastroenterol 2007;42:101–19.
7. Василенко В.Х., Лемешко З.А. О диагностике рака поджелудочной железы. Клин медицина 1984;10:131–7.
8. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:252–61.
9. Mullady DR, Yadav D, Amann ST, et al. NAPS2 Consortium. Type of pain, pain-association complications, quality of life, disability and resource utilization in chronic pancreatitis. Gut 2011;60:77–84.
10. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. Gastroenterology 2013; 144(6):1282 –91.
11. Циммерман Я.С. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний поджелудочной железы. Клин медицина 2011;6:13–21.
12. Stevens T. Update on the role of endoscopic ultrasound in chronic pancreatitis. Curr Gastroenterol Rep 2011;13:117–22.
13. Walkowiak J, Witmanowski H, Strzinata K, et al. Inhibition of endogenous pancreatic enzyme secretion by oral pancreatic enzyme treatment. Eur J Clin Invest 2003;6:24-8.
14. Winstead NS, Wilcox CM. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis: A review. Pancreatomy 2009;96:344–60.
15. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы. Клин медицина 2007;1:16-20.
16. Dominges-Munoz JE, Iglesias-Garsia J, Iglesias-Rey K, et al. Optimising the therapy of exsocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric ceated pancreatic extracts. Gut 2006;55:1056–7.
17. Agarwal N, Pitchumoni CS. Management of pain in chronic pancreatitis: Medical or surgical. J Clin Gastroenterol 2003;36(2):98–9.
18. Singh UU, Toscas PhP. Medical therapy for chronic pancreatitis pain. Curr Gastroenterol Rep 2003;5(2):110–6.
19. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Defining the role of smoking in chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:196–7.
20. Parsicha PJ. Unraveling the mysteri of pain in chronic pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2012;9:140–51.
21. Дроздов В.Н. Новые комбинированные пероральные препараты в лечении болевого синдрома. Consilium medicum 2005;6:490–2.
22. Алексеев В.В. Бетаметазон (дипроспан) в лечении болевых синдромов. Клин фармакол тер 2003;5:94–6.
23. Чернусь Н.П. Особенности лечения хронического болевого синдрома (вопросы применения антидепрессантов в общеврачебной практике). Клин фармакол тер 2007;16(4):93–6.
24. Циммерман Я.С. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез, диагностика и лечение. Клин медицина 2010;2:14–21.
25. Costano GD, de la Paz AG, Fernandez MD, Forcelledo JLF. Use of antoxidants to treat pain in chronic pancreatitis (in Spanish). Rev Esp Enfarm Dig 2000;92:381–5.
26. Bhardway P, Sarg PK, Maulik S, et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain in patients with chronic pancreatitis. Gastroenterology 2009;136(1):848–55.
27. Sirivardena AK, Mason JM, Sheen AJ, et al. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: The ANTICIPATE study. Gastroenterology 2012;143:655–63.
28. Forsmark CE, Liddle RA. The challenging tack of treating painful chronic pancreatitis. Gastroenterology 2012;143:533–5.
29. Olesen SS, Bouwensa SA, Wilder-Smith ON, et al. Pregebalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in randomized controlled trial. Gastroenterology 2011;141:536–43.
30. Cui Y, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer. Endocr Relat Cancer 2012;19:9–26.
31. Циммерман Я.С. Рак поджелудочной железы: terra incognita современной гастроэнтерологии. Клин медицина 2015;10:5–13.
32. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. Pancreas 2011;40:352–8.
33. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, et al. The autoimmune pancreatitis International cooperative study group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: The consensus document. Pancreas 2010;39:549–54.
34. Циммерман Я.С. Аутоиммунный панкреатит – особая форма хронического панкреатита. Росс журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2013;3:9–15.
35. Hong SP, Park SW, Chung JP, et al. Autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. Yonsey Med J 2003;44(3):534–8.
36. Rosch T, Daniel S, Sholz M, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: A multicenter study of 1000 patients with long-term fallow-up. Endoscopy 2002;34:765–71.

Current treatment for chronic pancreatitis

Ya.S. Tsimmerman

Review article summarizes a definition of chronic pancreatitis, its prevalence in males and females in the general population, latest classifications (2001 and 2007), clinical picture and complications, the most reliable visualising and laboratory diagnostic methods. Current treatment for abdominal pain relies on the use of modern opioid analgesics and gabapentoids, antidepressants, antioxydants, acid secretion inhibitors and enzymes potentiating analgesic effect of opioids. Enzyme replacement therapy is essential for patients with chronic pancreatitis complicated by pancreatic exocrine dysfunction. Treatment for pancreatic endocrine dysfunction and for autoimmune chronic panrcreatitis is also discussed.

Key words. *Pancreas, chronic pancreatitis, pain, treatment.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 59-63.

Повышение секреции альдостерона у больных с хронической сердечной недостаточностью и пути ее нормализации

В.Г. Кукес[1], А.Б. Прокофьев[1,2], А.С. Жестовская[1], В.В. Смирнов[1,2]

[1]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
[2]ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" МЗ РФ, Москва

Альдостерон, синтезируемый в клубочковой зоне надпочечников, является самым активным минералокортикоидом, способствующим задержке Na^+ и выведению K^+ и H^+ через почки. Секреция альдостерона в организме контролируется (1) активностью ренин-ангиотензиновой системы; (2) концентрацией ионов натрия и калия в сыворотке крови; (3) уровнем адренокортикотропного гормона (АКТГ); (4) простагландинами и кинин-калликреиновой системой. Контроль реализуется при связывании альдостерона с минералокортикоидными рецепторами почек, но, по последним данным, такие рецепторы также обнаружены в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов, сердечной мышце и головном мозге. Альдостерон участвует в регуляции баланса натрия и жидкости через объем-зависимый механизм. Важную роль в поддержании концентрации альдостерона в крови играет функциональное состояние печени, где происходит его метаболизм. Замедление метаболизма альдостерона в функционально неполноценной печени при хронической сердечной недостаточности (ХСН) способствует повышению его содержания в организме.

Ключевые слова. *Альдостерон, хроническая сердечная недостаточность, гиперальдостеронизм, метаболизм.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 64-66.

Минералокортикоиды вырабатываются в субкапсулярной области надпочечников и вызывают задержку Na^+ и выведение K^+, что способствует поддержанию осмотического давления. Самым активным гормоном этого класса является альдостерон. Синтез альдостерона происходит в клубочковой зоне надпочечников. На первом этапе прегненолон превращается в прогестерон под действием 3β-гидроксистероид-дегидрогеназы и Δ5,4-изомеразы в гладком эндоплазматическом ретикулуме. Прогестерон подвергается гидроксилированию в положении С-21 с образованием 11-дезоксикортикостерона, являющегося активным минералокортикоидом, задерживающим Na^+. Последующее гидроксилирование в положении С-11 приводит к образованию кортикостерона, обладающего глюкокортикоидной активностью и оказывающего слабое минералокортикоидное действие (менее 5% от активности альдостерона). Под действием митохондриальной 18-гидроксилазы кортикостерон превращается в 18-гидроксикортикостерон, из которого образуется альдостерон путем окисления спиртовой группы в положении С-18 в альдегидную [1]. В образовании альдостерона принимает участие фермент цитохрома Р-450 – альдостеронсинтаза, экспрессируемый только в клубочковой зоне [2,3].

Альдостерон индуцирует образование белков, увеличивающих проницаемость апикальной мембраны для Na^+ и усиливающих активный транспорт Na^+ из клетки в интерстициальное пространство при участии Na^+/K^+-зависимой АТФазы. На этот активный процесс затрачивается энергия АТФ. Альдостерон увеличивает число Na^+-каналов на апикальной стороне клеточной мембраны, что приводит к повышению уровня внутриклеточного Na^+. Кроме того, альдостерон увеличивает активность ряда митохондриальных ферментов, что способствует выработки АТФ, необходимого для работы Na^+/K^+-насоса мембраны на серозной стороне клетки.

Секреция альдостерона в организме контролируется (1) активностью ренин-ангиотензиновой системы; (2) концентрацией ионов натрия и калия в сыворотке крови; (3) уровнем АКТГ; (4) простагландинами и кинин-калликреиновой системой. Ренин-ангиотензиновая система участвует в регуляции АД и электролитного обмена. Основным гормоном этой системы является ангиотензин II – октапептид, образующийся из ангиотензиногена. Ангиотензиноген – α_2-глобулин, синтезируемый печенью и служащий субстратом для ренина, который продуцируется юкстагломерулярными клетками почечных афферентных артериол. Локализация этих клеток делает их особенно чувствительными к изменениям АД. Большинство физиологических регуляторов ренина действуют через почечные барорецепторы. К физиологическим факторам, стимулирующим выделение ренина, относятся пониженное АД, переход в вертикальное положение тела, потеря соли организмом, β-адренергические средства, простагландины. Секреция ренина ингибируется под действием повы-

Адрес: Москва, 119882, Трубецкая ул., 8/2

шенного АД, солевой нагрузки, блокаторов β-адренорецепторов, ингибиторов простагландинов, калия, вазопрессина, ангиотензина II [4]. Юкстагломерулярные клетки чувствительны также к изменениям концентрации Na^+ и K^+ в жидкости, протекающей через почечные канальцы. В связи с этим любые факторы, вызывающие снижение объема жидкости (обезвоживание, низкое АД, потеря жидкости или крови) или концентрации Na^+, стимулируют выделение ренина. На высвобождение ренина оказывает влияние центральная нервная система, а также изменения положения тела. Соответствующие сигналы передаются по симпатическим нервам к юкстагломерулярным клеткам, действуя по механизму, не зависящему от барорецепторов и солевого эффекта, а опосредованному β-адренергическими рецепторами [5]. Ренин превращает ангиотензиноген в декапептид ангиотензин I. Глюкокортикоиды и эстрогены активируют синтез ангиотензиногена в печени. Вызываемая этими гормонами артериальная гипертония может быть частично обусловлена повышением содержания ангиотензиногена в плазме крови. Ангиотензин II увеличивает АД, вызывая сужение артериол, и является самым мощным из известных вазоактивных агентов. Он также тормозит высвобождение ренина юкстагломерулярными клетками и оказывает сильное стимулирующее действие на выработку альдостерона [6].

Небольшие аденомы клубочкового слоя служат причиной первичного альдостеронизма (синдром Конна), классические проявления которого включают в себя артериальную гипертонию, гипернатриемию и алкалоз. У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом отсутствует избыток глюкокортикоидных гормонов в крови и снижены уровни ренина и ангиотензина II. При стенозе почечных артерий, сопровождающемся снижением перфузионного давления, могут наблюдаться гиперплазия и гиперфункция юкстагломерулярных клеток, что приводит к повышению выработки ренина и ангиотензина II. В конечном итоге развивается вторичный гиперальдостеронизм, сопровождающийся повышением содержания ренина и ангиотензина II в плазме крови.

Секреция альдостерона зависит также от изменений концентрации калия в плазме: увеличение ее всего на 0,1 мэкв/л стимулирует секрецию гормона, а снижение на ту же величину тормозит его синтез и секрецию. Эффект K^+ не зависит от концентраций Na^+ и ангиотензина II в плазме крови. Длительная гиперкалиемия приводит к гипертрофии клубочковой зоны и гиперчувствительности ее клеток к ионам калия. Недостаточность Na^+ усиливает продукцию альдостерона, а нагрузка Na^+ снижает ее, однако эти эффекты в большей степени опосредованы системой ренин-ангиотензин. Возможно и прямое действие Na^+ на синтез альдостерона, но этот эффект слабый, кратковременный и требует высоких концентраций Na^+[2].

Имеются многочисленные данные о контроле секреции альдостерона под действием АКТГ, суточный ритм секреции которого совпадает с таковым альдостерона (максимум высвобождения в утренние часы).

Концентрация альдостерона в плазме изменяется при введении простагландинов. Так, простагландины E_1 и E_2 стимулируют выделение альдостерона, а простагландины $F_{1\alpha}$ и $F_{2\alpha}$ тормозят его. Ингибитор биосинтеза простагландинов индометацин подавляет как базальную, так и стимулированную ангиотензином II, секрецию альдостерона.

Вышеперечисленные эффекты реализуются при связывании альдостерона с минералокортикоидными рецепторами почек, но такие рецепторы обнаружены также в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов, сердечной мышце и головном мозге [7]. Альдостерон способен активировать симпатический отдел вегетативной нервной системы, что приводит к увеличению свободнорадикального окисления. В экспериментальных моделях было показано, что активация минералокортикоидных рецепторов стимулирует кардиальный фиброз. Имеются данные о том, что при длительном (более 3 недель) устойчивом повышении концентрации альдостерона в циркулирующей крови происходит значительное ускорение пролиферации фибробластов с выраженной стимуляцией процессов периваскулярного фиброзирования вокруг как крупных, так и средних и мелких сосудов, в том числе в миокарде и других органах [8]. Доклинические исследования показали, что гиперактивация минералокортикоидных рецепторов играет ключевую роль в патогенезе ремоделирования сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и после инфаркта миокарда [9].

Важное значение в поддержании концентрации альдостерона в крови имеет функциональное состояние печени, где происходит его метаболизм. Замедление метаболизма альдостерона в функционально неполноценной печени при ХСН способствует повышению его содержания в организме. Поэтому вторичный гиперальдостеронизм при ХСН обусловлен не увеличением секреции альдостерона, а нарушением его инактивации [10]. Еще в 1970-е годы В.Г. Кукес впервые показал, что нарастание концентрации альдостерона в плазме крови у больных ХСН связано со снижением его метаболического клиренса, в то время как секреция альдостерона оставалась в пределах нормы [11].

Одной из главных причин нарушения метаболизма печени при ХСН является накопление в организме активных форм кислорода, в частности перекиси водорода (H_2O_2), которые оказывают прямое окислительное действие на белки и дезоксирибонуклеиновую кислоту и инициируют цепные химические реакции, такие как перекисное окисление липидов, происходящие в основном внутри бислоя мембран, ядрах и митохондриях. Это может привести к повреждению и гибели клеток, а также появлению более активных свободных радикалов. Известно, что спиронолактон непосредственно влияет на генерацию свободных радикалов в сосудах, уменьшая их образование и приводя к снижению концентрации продуктов перекисного окисления липидов [12].

ТАБЛИЦА 1. Динамика концентрации альдостерона в плазме крови у больных с ХСН после введения этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола)

Функциональный класс (ФК) по NYHA	Исходно	1-й день	3-й день	5-й день
III ФК	25,36±0,03	21,56±0,02	19,57±0,03	14,23±0,02
IV ФК	26,13±0,03	20,78±0,02	19,69±0,02	11,15±0,03

Поскольку 90% альдостерона метаболизируется в печени при участии системы цитохрома P450 3A4, а у больных с декомпенсацией ХСН этот эффект первого прохождения нарушен, гиперальдостеронизм связан в первую очередь с нарушением метаболической функции печени. Резкое снижение активности изофермента цитохрома P450 3A4 обусловливает повышение концентрации альдостерона в плазме крови. Спиронолактон – конкурентный антагонист альдостерона – является пролекарством, а его активный метаболит – канренон – образуется в печени под действие цитохрома P450 3A4 [13].

В экспериментальных работах В.В. Шумянцевой и соавт. было показано зависимое от концентрации влияние антиоксидантного препарата этилметилгидроксипиридина малата (Этоксидола) на электрохимическое восстановление цитохрома P450 3A4 [14]. В.В. Смирнов и соавт. у пациентов с ХСН III и IV функционального класса по NYHA выявили достоверное снижение концентрации альдостерона на 5-й день применения индуктора изофермента цитохрома P450 3A4 (табл. 1) [15].

Длительное повышение концентрации альдостерона в крови отмечается чаще, чем предполагалось ранее, и приводит к развитию различных патологических процессов. Изучение возможностей блокады эффектов альдостерона можно считать одним из перспективных направлений современной медицины, развитие, которого, вероятно, позволит улучшить результаты лечения больных с разными заболеваниями.

1. Маррел Р., Греннер Д., Мейс П., Родуэлл В..Биохимия человека: Т. 2, Пер. с англ.: М.: Мир, 2004.
2. Cao P, Bernhardt R. Modulation of aldosterone biosynthesis by adrenodoxin mutants with different electron transport efficiencies. Eur J Biochem 1999;265:152-9.
3. Peter M, Dubuis JM. Transcription factors as regulators of steroidogenic P-450 enzymes. Europ J Clin Invest 2000;30:14-20.
4. Ferrari P, Shaw S, Nicod J, et al. Active rennin versus plasma rennin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. J Hypertens 2004;22:377–81.
5. Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C, et al. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. Moll Cell Endocrinol 2012;350:266–72.
6. Chai W, Garrelds IM, De Vries R, et al. Non genomic effects of aldosterone in the human heart: interaction with angiotensin II. Hypertension 2005;46:701–6.
7. Williams JS, Williams GH. 50th anniversary of aldosterone. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2364–72.
8. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence in clinical practice. Eur Heart J 2012;33:2782–95.
9. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS trial study Group. Circulation 1990;82:1730–6.
10. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. Prog Cardiovasc Dis 2010;52(5):401-9.
11. Кукес В.Г. Функциональное состояние некоторых нейро-эндокринных систем у больных с хронической недостаточностью кровообращения. (материалы клинических, функциональных, биохимических, радиоизотопных и морфологических методов исследования). Дисс. ... доктора мед. наук. М., 1970.
12. Палаткина Л.О., Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Окислительный стресс – роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012;11(6):91-4.
13. Partharasarathy HK, Menard J, White WB, et al. A double-blind randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. J Hypertens 2011;29:980–90.
14. Кукес В.Г., Шумянцева В.В., Булко Т.В., Арчаков А.И. Влияние антиоксидантного препарата Этоксидола на электрохимическое восстановление цитохромов P450 3A4, 2C9, 2D6. Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия 2013;3:7-13.
15. Смирнов В.В. Влияние этилметилгидроксипиридина малата на уровень альдостерона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью Итоги исследования отечественного препарата, антиоксиданта II поколения – Этоксидола. Москва, 2014.

Increased aldosteron secretion in patients with chronic heart failure and approaches to its normalization

V.G. Kukes, A.B. Prokofiev, A.S. Zhestovskaia, V.V. Smirnov

Aldosterone – is a hormone produced by the adrenatl cortex. It is the most active mineralocorticoid, that plays a central role in the regulation of blood pressure mainly by acting on kidneys to increase the amount of sodium reabsorption and potassium and hydrogen urinary excretion. The aldosterone secretion depends on (1) the renin-angiotensin system activity; (2) the sodium and potassium serum concentration; (3) the adrenocorticotropic hormone level; (4) the prostaglandins and the kallikrein-kinin system activity. The mineralocorticoid receptors are activated by aldosterone to promote its effects. Such receptors are expressed in the kidneys, and also in the endothelium and the vascular smooth muscle, heart and central nervous system. Aldosterone participates in the regulation of sodium and water balance by the volume-dependent mechanism. The functional state of the liver that metabolizes aldosterone has a significant impact on plasma aldosterone activity. Slowed metabolism of aldosterone in patients with liver dysfunction associated with chronic heart failure patients results in hyperaldosteronism.

Key words. *Aldosterone, chronic heart failure, hyperaldosteronism, metabolism.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 64-66.

Лекарственные поражения легких

С.А. Бабанов, Д.С. Будаш

ГБОУ ВПО “Самарский государственный медицинский университет” Минздрава России

В статье описаны особенности клинической картины, диагностики, лечения и профилактики лекарственных поражений легких при воздействии антибактериальных, антигипертензивных, нестероидных противоспалительных лекарственных средств, цитостатиков.

Ключевые слова. *Лекарственные поражения легких, бронхообструктивный синдром, экзогенный аллергический альвеолит.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 67-72.

Проблема изучения осложнений, вызванных лекарственными средствами, появилась с момента начала массового промышленного производства и использования лекарственных препаратов. Например, в 1937 г. в США в результате применения сульфаниламида, растворенного в токсическом веществе диэтиленгликоле, погибли 107 больных. Похожая ситуация повторилась через 60 лет в Гаити, где 109 детей получили отравления различной степени тяжести при приеме сиропа ацетаминофена, содержащего примеси диэтиленгликоля. При этом 88 детей погибли от острой почечной недостаточности. Во Франции в 1954 г. отравление сталинолом привело к гибели 100 человек, а в результате талидомидовой трагедии пострадали тысячи новорожденных [1,2]. По данным эпидемиологических исследований, побочные эффекты лекарственной терапии в США и Канаде выходят на 5–6-е место в структуре смертности. Частота их развития достигает 17% у госпитализированных больных и 4–6% у амбулаторных пациентов.

За последние 10 лет с фармацевтического рынка Европейского союза по причинам, связанным с недостаточной безопасностью, было отозвано 120 препаратов, причем 33% из них – в первые 2 года продаж. По данным Федерального центра экспертизы безопасности лекарственных средств, в 2010 г. в Российской Федерации было получено 9404 сообщения о неблагоприятных побочных реакциях при применении лекарственных средств, тяжелые осложнения наблюдались примерно у 5000 человек, а 79 пациентов скончались. При этом по расчетам экспертов ВОЗ, при населении страны в 140 млн человек количество таких сообщений должно достигать не менее 40-60 тыс в год.

Лекарственная болезнь, выделенная Е.М. Тареевым в 1955 г. как самостоятельная нозологическая единица [3], получает в наше время все большее распространение. При этом значительную долю в структуре побочных эффектов лекарственной терапии занимает лекарственное поражение легких, которое было впервые описано W. Osler в 1882 г. у больного с некардиогенным отеком легкого, развившимся вследствии приема опиатов.

Выделяют следующие варианты лекарственной болезни легких: синдром нарушения дыхания, легочная эозинофильная инфильтрация, бронхиальная астма, облитерирующий бронхиолит, интерстициальный пневмонит, некардиогенный отек легких, легочные васкулопатии, лекарственно-индуцированная системная красная волчанка, плевральный выпот [1,4-6]. A. Tonnel делит медикаментозные поражения легких на 4 группы. К первой относятся осложнения, обусловленные развитием альвеолярной гиповентиляции центрального происхождения. Этот вид легочной патологии чаще встречается при введении морфия, опиатов, барбитуратов, антигистаминных средств, при оксигенотерапии. Вторая группа осложнений связана с нарушениями водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия (прием ингибиторов карбоангидразы, этакриновой кислоты). К третьей группе относятся осложнения, вызванные увеличением энергетических затрат при применении аналептиков дыхания. Наконец, четвертая группа осложнений зависит от ухудшения проходимости дыхательных путей в основном за счет препаратов, повышающих бронхиальную секрецию. Возможно угнетение дыхания центрального генеза (вплоть до его остановки) при применении наркотиков, снотворных и седативных препаратов. Нарушения дыхания могут быть связаны с курареподобным действием некоторых медикаментов, вызывающих нервно-мышечную блокаду дыхательной мускулатуры [1,2]. Эффект миорелаксантов усиливается при обеднении организма калием вследствие применения диуретических средств, дыхательном ацидозе, сочетании миорелаксантов с такими антибиотиками, как стрептомицин, неомицин, канамицин.

Поражение верхних дыхательных путей. Основное проявление лекарственных поражений верхних дыхательных путей – аллергический ринит, проявляющийся гиперемией и отечностью слизистой оболочки носа, зудом, ринореей [4,7,8]. Причиной отека гортани, паралича ее мышц или кандидомикоза могут быть андрогены и анаболические стероиды.

Адрес: 443099 г. Самара, ул. Чапаевская 89

ТАБЛИЦА 1. Поражения органов дыхания аллергического происхождения

Препараты	Варианты поражений органов дыхания
Антибиотики (чаще пенициллины), пиразолоны	Аллергический ринит (риноконъюнктивит)
Антибиотики (чаще пенициллины), синактен депо, ферментные препараты (трипсин, лидаза), местные анестетики (чаще новокаин), нейролептики (аминазин, галоперидол и др.), пиразолоны	Бронхоспазм (вплоть до астматического статуса)
Ацетилсалициловая кислота, пиразолоны, таблетки, покрытые красителем тартразином	Ринит, бронхоспазм
Пенициллины, сульфаниламиды, кромоглициевая кислота, карбамазепин, пиразолоны, ПАСК, лекарственные средства белкового происхождения	Экзогенный аллергический альвеолит
Соли золота, нитрофурановые производные	Острый пневмонит
Пенициллины, ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды, нитрофураны, синэстрол, тестостерона пропионат	Синдром Леффлера

Бронхоспазм и гиперреактивность дыхательных путей. Чаще всего медикаментозная терапия осложняется бронхоспазмом, причиной которого могут быть антибиотики, сульфаниламиды и другие лекарственные средства, в частности β–адреноблокаторы, холиномиметики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Развитие удушья у недоношенных детей возможно при назначении антибиотика клиндамицина, который содержит бензиловый спирт. Последний входит также в состав растворимого консерванта анальгетика клониксина, железосодержащего препарата Феррлецита [2]. Ацетилсалициловая кислота вызывает триаду симптомов в виде бронхиальной астмы, полипоза носа, гиперчувствительной реакции. При лечении ацетилсалициловой кислотой могут наблюдаться и другие побочные эффекты, в том числе НПВП-гастропатия, синдром Рейе у детей (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с быстрым развитием печеночной недостаточности), интерстициальный нефрит и т.д.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) могут вызывать сухой кашель и бронхиальную обструкцию. Предполагается, что в патогенезе кашля ведущую роль играют накапливающиеся в легочной ткани провоспалительные медиаторы (брадикинин, простагландины), которые резко повышают кашлевой рефлекс. У больных бронхиальной астмой брадикинин может усилить бронхиальную обструкцию. Кроме того, ингибиторы АПФ увеличивают продукцию NO в дыхательных путях, что может стимулировать кашлевой рефлекс и приводить к развитию бронхоспазма. После отмены препарата кашель обычно прекращается в течение 10 дней.

β-Адреноблокаторы, даже кардиоселективные, могут индуцировать бронхоспазм. При применении проктолола возможно развитие специфического лекарственного синдрома, сопровождающегося в том числе поражением легочной ткани. Проктолол вызывает образование антител и развитие иммунного симптомокомплекса с вовлечением в патологический процесс кожи, глаз и брюшины. Отдельные признаки синдрома проктолола (поражение глаз, псориазопообные изменения кожи, реже склерозирующий перитонит) могут наблюдаться и при лечении другими β-адреноблокаторами (пропранололом, тимололом). Синдром проктолола может сопровождаться развитием фиброза легких (иногда через несколько месяцев после прекращения терапии), приводящим к дыхательной недостаточности, а также глухоты, билиарного цирроза печени, болезни Пейрони и контрактуры Дюпюитрена. Необходимы отмена β-адреноблокаторы и назначение глюкокортикостероидов и симптоматической терапии.

Ингаляционное введение высоких доз β-адреномиметиков иногда вызывает парадоксальную β-адренергическую блокаду. При длительном применении β-адреностимуляторов к ним развивается резистентность, однако бронхорасширяющее действие восстанавливается после перерыва в лечении. Снижение эффективности β-адреностимуляторов и, как следствие, ухудшение бронхиальной проходимости связаны с десенситизацией β_2-адренорецепторов и уменьшением их плотности, а также с развитием синдрома “рикошета”, характеризующегося резким бронхоспазмом. Толерантность к препаратам чаще развивается при ингаляционном пути введения. Синдром “рикошета” вызван блокадой β_2-адренорецепторов бронхов продуктами метаболизма и нарушением дренажной функции бронхиального дерева из-за развития синдрома “замыкания легких”. Резкое ухудшение бронхиальной проходимости может приводить к развитию “немого легкого” при закупорке бронхиального дерева вязким секретом.

Метахолин, неостигмин или сукцинилхолин обладают холинергическими свойствами и также могут вызвать бронхоспазм. Приступы удушья осложняют введение простагландинов, которые используются в акушерстве и гинекологии для прерывания беременности (мифепристон).

Развитие бронхиальной астмы возможно при профессиональном контакте с различными лекарственными средствами у медицинских работников (латекс, псилиум, дезинфицирующие вещества сульфатиазол, хлорамин, формальдегид, глютаральдегид; в анестезиологии – энфлюран), фармацевтов (антибиотики, растительное лекарственное сырье), лаборантов (химические компоненты диагностических наборов, антибиотики, дезинфицирующие вещества) и рабочих фармацевтических предприятий (антибиотики, метилдопа, циметидин, сальбутамол, пиперазин). Одна из причин бронхиальной астмы у медицинских работников – растительный продукт латекс, особенно его порошковая форма, используемая для припудривания резиновых перчаток. Первое описание “перчаточной” аллергии

опубликовано в 1927 году. По данным A. Heese, с 1989 по 1993 год число случаев тяжелой аллергии на латекс возросло в 8,4 раза, при этом увеличилась доля тяжелых форм.

Легочные лекарственные эозинофилии могут быть вызваны ацетилсалициловой кислотой, ПАСК, пенициллином, стрептомицином, сульфаниламидами, фурадонином (нитрофурантоином), хлорпропамидом, инсулином и др. Прогноз аллергических лекарственных пневмоний обычно благоприятный. Они, как правило, являются быстропроходящими и разрешаются полностью без развития пневмофиброза [4,7]. Синдром Леффлера, впервые описанный в 1952 г., – это один типов эозинофильной инфильтрации легких, развивающийся под влиянием сульфаниламидов, реже – ацетилсалициловой кислоты и других препаратов. Характеризуется появлением транзиторных инфильтратов в легких на фоне высокой эозинофилии крови. Инфильтраты, выявленные при рентгенологическом исследовании, быстро и бесследно рассасываются после отмены препаратов. Иногда при эозинофильной инфильтрации легких больные жалуются на ухудшение самочувствия, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, кашель, отделение слизистой мокроты, которая может иметь канареечный цвет, металлический привкус и содержать примесь крови. В области инфильтрации легких могут выслушиваться влажные хрипы и шум трения плевры. В мокроте обнаруживают эозинофилы и кристаллы Шарко-Лейдена.

Облитерирующий бронхиолит описан при лечении нитрофуранами, сульфаниламидами, пенициллинами, наркотическими препаратами, цитостатиками, солями золота, аспирации минеральных масел. Основным морфологическим субстратом бронхиолита является продуктивное воспаление с повреждением эпителия, разрастанием в респираторных бронхиолах и альвеолах грануляционной ткани, формированием в альвеолах и бронхиолах фибротических масс – телец Массона. Клинически у таких больных обнаруживают смешанный тип дыхательных нарушений, в том числе с преобладанием рестрикции. Отмена лекарственных препаратов при облитерирующем бронхиолите, как правило, не сопровождается восстановлением функции органов дыхания. В большинстве случаев при лекарственном облитерирующем бронхиолите имеет место плохой ответ на терапию глюкокортикостероидами и цитостатиками.

Некардиогенный отек легких. Лекарственный некардиогенный отек легких развивается при применении наркотических анальгетиков, НПВП, гидрохлоротиазида, пенициллина, колхицина, циклофосфамида, метотрексата, нитрофуранов, трициклических антидепрессантов, героина (“героиновое” легкое), нифедипина, простациклина, рентгеноконтрастных средств, гемотрансфузии, внутривенном введении высоких доз β_2-адреномиметиков [9,10]. При лечении цитостатиками отек легких, по некоторым данным, развивается у 20% больных. К факторам риска относят пожилой возраст и длительное курение. В основе патогенеза болезни лежит повреждение легочного эндотелия с увеличением сосудистой проницаемости. Характерны одышка и двусторонняя легочная инфильтрация, однако размеры сердца не увеличены. К более редким причинам некардиогенного отека легких относятся диуретики, вызывающие реакцию гиперчувствительности. Отек легких развивается остро через 20–60 мин после введения препарата. Появляются кашель, одышка, боли в грудной клетке, повышение или снижение АД, мелкопузырчатые хрипы в легких, цианоз, реже – лихорадка. Прогноз при отеке легких, вызванном диуретиками, благоприятный; он достаточно быстро купируется после отмены препарата.

Появляется все больше данных о легочной токсичности препаратов, регулирующих липидный обмен, в частности симвастатина. Статины вызывают изменения в легких по типу фосфолипидоза. Морфологическая картина легочных поражений, вызванных статинами, имеет сходство с интерстициальной пневмонией с острым бронхиолитом.

Легочные лекарственные васкулопатии. Возможны следующие типы легочных сосудистых нарушений, вызванных лекарствами: легочная гипертензия, эмболии легочной артерии, кровотечение. Легочная гипертензия – повышение среднего давления в легочной артерии на 5–10 мм рт. ст. по отношению к норме (9–18 мм рт. ст.). С середины 50-х годов прошлого века в Европе наблюдался рост заболеваемости легочной гипертензией, что было связано с бесконтрольным приемом препаратов, угнетающих аппетит (аминорекса, амфетаминов), и употреблением наркотиков (кокаина). Применение этих лекарственных средств на протяжении более 3 месяцев повышает риск развития легочной гипертензии в 30 раз. Считают, что развитие легочной гипертензии может быть опосредовано нарушением функции транспортера серотонина, который локализуется в гладких мышцах сосудов легочного бассейна. Подозревать легочную гипертензию следует при появлении одышки, усталости, боль в груди (по типу стенокардии), сердцебиений, обмороков, кашля (иногда кровохарканья), тяжести в правом подреберье и увеличении объема живота. Заболевание протекает тяжело, прогноз неблагоприятный.

Тромбоэмболия легочной артерии может развиться при использовании оральных контрацептивов вследствие эстрогензависимого влияния на печеночный метаболизм факторов свертывания. Дополнительными факторами риска являются ожирение, курение, варикозная болезнь нижних конечностей, наследственная тромбофилия. Эмболические осложнения наблюдаются при введении маслосодержащих контрастных веществ для лимфангиографии, а также при героиновой наркомании (инородные вещества, содержащихся в растворителях наркотика, такие как тальк, лактоза, сода, крахмал и т.п.). Самые частые проявления тромбоэмболии легочной артерии – внезапная одышка и учащенное дыхание. Могут отмечаться боль или дискомфорт в грудной клетке, кровохарканье, цианоз.

На ЭКГ выявляют признаки острого легочного сердца, а на эхокардиограмме могут быть обнаружены тромбы в правых отделах сердца и признаки нарушения функции правого желудочка. Для подтверждения диагноза используют вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких, мультиспиральную компьютерную томографию легких и магнитно-резонансную томографию.

Легочное кровотечение может осложнить антикоагулянтную терапию, в том числе низкомолекулярными гепаринами, и лечение нитрофуранами, D-пеницилламином, ацетилсалициловой кислотой, аллопуринолом, азатиоприном, клопидогрелом, ретиноевой кислотой, гидралазином, тиоурацилом. Поражение легочной ткани может сочетаться с признаками микрополиангиита. Легочное кровотечение при лечении цитостатиками связано с развитием легочно-почечного синдрома по типу синдрома Гудпасчера. При легочном кровотечении кровь откашливается в значительном количестве одномоментно, непрерывно или с перерывами. В зависимости от количества выделенной крови различают малые (до 100 мл), средние (до 500 мл) и большие, или профузные (свыше 500 мл) кровотечения. Следует иметь в виду, что больные склонны преувеличивать количество выделенной крови. Часть крови из дыхательных путей больные могут не откашливать, а аспирировать или заглатывать. Поэтому количественная оценка потери крови при легочном кровотечении всегда приблизительная. Профузное легочное кровотечение может быстро привести к смерти. Диагноз легочных геморрагий при отсутствии профузного кровотечения подтверждается результатами анализа жидкости бронхоальвеолярного лаважа, в которой обнаруживается большое количество эритроцитов.

Лекарственное поражение плевры. При проведении лучевой терапии или лечении пропранололом может развиться фиброз плевры, а алкалоиды спорыньи (метисергид, эрготамин) вызывают склероз плевры, ретроперитонеальный фиброз и фиброзное утолщение створок клапанов сердца.

Лекарственный волчаночноподобный синдром. Развивается при применении гидралазина, прокаинамида, гуанидина, дифенина, D-пеницилламина, изониазида, интерферона-α, метилдопы, хлорпромазина, проктолола, аминазина, фенитоина, карбамазепина. В результате взаимодействия с указанными препаратами нуклеиновые кислоты приобретают иммуногенные свойства, следствием чего является образование антинуклеарных антител. Особенностью лекарственного волчаночноподобного синдрома в отличие от системной красной волчанки является более частое поражение легких, чем почек. Клинические проявления включают в себя суставной синдром, поражение кожи, полисерозит (классическая триада), а также слабость, лихорадку, миалгии. Характерны плевральный выпот без множественной инфильтрацией легочной ткани и пневмонит. Поражение почек встречается редко. Волчаночноподобный синдром при приеме гидралазина развивается после длительной терапии (более 3 мес) достаточно высокими суточными дозами (300-400 мг/сут) и может сохраняться в течение нескольких месяцев или лет после отмены препарата. Для лечения применяют глюкокортикостероиды.

Фиброзирующий альвеолит (экзогенный аллергический альвеолит). Может развиться при приеме цитостатиков, нитрофуранов, амиодарона. Легочная токсичность амиодарона обусловлена нарушением нормального метаболизма эндогенных фосфолипидов, которые на фоне длительного приема препарата накапливаются в легочной ткани [9,11-13]. Наркоз, оксигенотерапия и механическая вентиляция являются дополнительными факторами риска острого “амиодаронового” легкого, которое проявляется одышкой, тяжелой гипоксемией, острым респираторным дистресс синдромом, диффузными альвеолярными и интерстициальными инфильтратами. Летальность при остром амиодароновом легком достаточно высокая несмотря на своевременную отмену препарата и применение системных глюкокортикостероидов. Хроническая форма “амиодаронового” легкого развивается через нескольких недель, месяцев или лет после начала лечения амиодароном и проявляется одышкой, сухим кашлем, снижением массы тела, недомоганием, умеренной лихорадкой, редко – болью в груди, обусловленной поражением плевры. Наблюдаются лейкоцитоз и повышение активности лактатдегидрогеназы. При рентгенографии определяются двусторонние, асимметричные, интерстициальные инфильтраты в легких, в жидкости бронхоальвеолярного лаважа – нейтрофилы и лимфоциты, а также пенистые макрофагы. Возможно развитие необратимого пневмофиброза. С целью профилактики и ранней диагностики амиодаронового легкого необходимы мониторирование функции внешнего дыхания и проведение стандартной рентгенографии легких не реже одного раза в год.

Поражение легких может развиться при лечении метотрексатом. Риск его выше в течение первого года терапии. К факторам риска относят сахарный диабет, гипоальбуминемию, поражение легких при ревматоидном артрите, пожилой возраст. Изменения легочной ткани носят диффузный характер [14]. Возможны разные гистологические варианты метотрексатового легкого: гиперчувствительный пневмонит, острая интерстициальная пневмония, организующаяся, эозинофильная пневмония и др. Кроме того, возможно развитие эозинофильного васкулита и гранулематозного поражения легких. Характерны прогрессирующая одышка, лихорадка, тахипноэ, интерстициальные изменения при лучевой диагностике, лейкоцитоз, отрицательные результаты бактериологических исследований крови, мокроты и жидкости бронхоальвеолярного лаважа, рестриктивные нарушения при исследовании функции внешнего дыхания, снижение диффузионной способности легких и оксигенации крови. Лечение предполагает отмену препарата и назначение системных глюкокортикостероидов.

Также развитие фиброзирующего альвеолита (экзо-

генного аллергического альвеолита) возможно при профессиональном контакте с химическими веществами и соединениями, не относящимися к лекарственным средствам [15,16]. Возможно развитие экзогенного аллергического альвеолита у работников, контактирующих с пластмассами, полиуретаном, смолами, красителями. Наибольшее значение имеют диизоцианаты, фталиковый ангидрит. Известны случаи экзогенного аллергического альвеоллита при воздействии солей тяжелых металлов (хрома, кобальта, золота, мышьяка, меди, бериллия), при воздействии инсектицидов, особенно при использовании сульфата меди для опрыскивания фруктовых деревьев, виноградников, томатов, при воздействии соединений диизоцианата (диизоцианат толуола, диизоцианат гексаметилена, диизоцианат дифенилметана), широко применяемых в автомобильной, резиновой, лакокрасочной промышленности, в производстве полиуретанов.

Достаточно часто медикаментозные осложнения со стороны бронхолегочной системы возникают при лечении иммунодепрессантами. В частности, нередко развиваются бронхолегочные инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями, грибами (кандидоз, аспергиллез, нокардиоз), простейшими (токсоплазмоз, пневмоцистоз и др.), ДНК-вирусами (цитомегаловирусы, вирус опоясывающего герпеса и др.). После длительного применения глюкокортикоидов, цитостатиков и антилимфоцитарной сыворотки (для профилактики отторжения трансплантa) может развиться туберкулез легких вследствие возникающей иммуносупрессии и снижения резистентности к микобактериям. Частота легочных микозов выше при применении глюкокортикостероидов и цитостатиков в сочетании с антибиотиками, особенно широкого спектра действия. Клиническая картина кандидоза – поражение слизистых оболочек, кожи и внутренних органов (висцеральный кандидоз), в том числе дыхательных путей, пищеварительного тракта, мочевыделительной системы. Чаще кандидоза легких протекает по типу интерстициальной пневмонии, причем принимает затяжное течение с частыми рецидивами, трудно выявляется при рентгенологическом исследовании. Иногда клиника кандидоза легких напоминает клинику бронхогенного рака, милиарного туберкулеза, сепсиса, гангрены. Кандидозный сепсис встречается нечасто, но протекает всегда тяжело и нередко заканчивается смертью больных. Лабораторная диагностика кандидоза, помимо микроскопического исследования биосубстратов, а также посева на элективные питательные среды с подсчетом выросших колоний, включает серологическую диагностику посредством реакции агглютинации и реакции связывания комплемента.

При мощной иммунодепрессивной терапии иногда развиваются легочные абсцессы, вызванные, как правило, стафилококками. Клиническая картина этого заболевания характеризуется появлением лихорадки ремиттирующего или интермиттирующего типа, озноба, проливного пота. Отмечается кашель с выделением мокроты. В далеко зашедших случаях количество мокроты может достигать 0,5-1 л. При обширном абсцессе появляется выраженная одышка. Нередко выслушиваются влажные мелкопузырчатые и сухие хрипы в легких. Определяются нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево и увеличение СОЭ, при рентгенологическом исследовании – очаг затемнения или тень с горизонтальным уровнем жидкости и просветлением над ним. У части больных полость абсцесса не спадается, стенки ее утолщаются.

Синдром “трансплантатных” легких впервые описан M. Slapak и соавт. (1968 г.) у 15 из 300 пациентов, получавших иммунодепрессанты после трансплантации почки. Авторы наблюдали лихорадку, цианоз и двухстороннюю инфильтрацию в области корней легких с локализацией. Морфологическим субстратом этого осложнения является истончение альвеолярных мембран, которое приводит к снижению диффузии кислорода.

В диагностике поражений легких, вызванных воздействием лекарственных средств, важное значение имеет установление причинно-следственной связи между применением препарата или профессиональным контактом с ним и поражением легких. Необходимо проведение аллергологических проб (при аллергическом генезе поражения легких). Если развитие поражения легких не связано с инфекцией, а при посеве мокроты не выявлен инфекционный возбудитель, то любой подозрительный лекарственный препарат должен быть отменен. При наличии интерстициальных инфильтратов в легких следует исключить инфекции или патологию сердца. При подозрении на опухолевые метастазы необходимо гистологическое исследование. Для оценки нарушений дыхательной функции используется компьютерная пневмотахография с определением показателей кривой “поток-объем” форсированного выдоха. Для дифференциальной диагности проводят фибробронхоскопию, трансбронхиальную или открытую биопсию легких, цитологический анализ жидкости бронхоальвелярного лаважа, которую получают после введения 50 мл подогретого до 37°С стерильного изотонического раствора натрия хлорида. В стерильную ареактогенную посуду отсасывается не менее 10 мл материала, который немедленно подвергается исследованию. В мазке определяют соотношение отдельных клеточных элементов (нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов и т.д.). В диагностике важное значение имеет компьютерная томография легких, которая благодаря высокой разрешающей способности значительно потеснила другие методы рентгенологического исследования. Тонкие срезы, компьютерная обработка информации, выполнение исследования в течение 10-20 с устраняют артефакты, связанные с дыханием, передаточной пульсацией и т.д., а возможность контрастного усиления позволяет значительно улучшить качество изображения. Объемная реконструкция дает представление о бронхолегочной системе в режиме виртуальной реальности. Реже применяется

магнитно-резонансная томография с целью дифференциальной диагностики при подозрении на сосудистый генез патологических изменений в легких, а также при наличии изменений в средостении, очаговых теней, содержащих жидкость (кисты различного генеза, опухоли плевры, плеврит неясного генеза). Для подтверждения тромбоэмболии легочной артерии может быть использована сцинтиграфия легких.

Лечебные мероприятия сводятся к немедленному прекращению контакта с лекарственным препаратом и назначению патогенетической и симптоматической терапии. Принципы профилактики включают в себя исключение полипрагмазии, осторожное применение лекарственных средств, которые присутствуют на фармацевтическом рынке меньше 5 лет (лечение не может быть более опасным, чем сама болезнь), своевременное распознавание симптомов лекарственной болезни. Следует отдавать предпочтение однокомпонентным препаратам, а не комбинированным, нельзя использовать лекарственные средства с истекшим сроком годности, так как химические реакции, происходящие при продолжительном хранении, иногда существенно усиливают их токсичность и аллергенность. Лекарственные средства с высоким потенциалом побочных эффектов рекомендуется принимать под "прикрытием" других препаратов, например, антибиотики часто назначают в сочетании с антигистаминными и противогрибковыми препаратами для профилактики аллергии и кандидоза, соответственно. При наличии аллергии на лекарственное вещество пациент должен на период лечения отказаться от употребления облигатных аллергенов (кофе, какао, шоколад, мед, орехи, цитрусы, ананасы, бананы, манго, куриные яйца, куриное мясо, рыба и морские продукты, консервированные, острые и пряные блюда, копчености, продукты, которые содержат пищевые добавки, красители, эмульгаторы, продукты с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов).

1. Астахова А.В., Лепахин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М., "Эксмо", 2008, 256 с.
2. Бабанов С.А., Косарева О.В., Осокин Д.О. Осложнения фармакотерапии. Гериатрическая фармакотерапия. Самара, "Волга-Бизнес", 2011, 216 с.
3. Тареев Е.М., Виноградова О.М., Семенкова Е.Н., Соловьева А.П. Большая лекарственная болезнь. Терапевтический архив 1975;4:5-14.
4. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М., 2003, 392 с.
5. Интерстициальные болезни легких: практическое руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М.: Литтерра, 2007.
6. Корнев Б.М., Попова Е.Н., Козловская Л.В., Фомин В.В. Ятрогенные поражения легких. Consilium medicum 2004;10:731-738.
7. Пухлик Б.М., Викторов А.П., Зайков С.В. Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в аллергологии. Львів: Медицина світу, 2008, 107 с.
8. Хмелевская С.С., Джемайло В.И. Противопоказания и возможные осложнения лекарственной терапии у лиц старших возрастов. Киев, 1987, 45-67.
9. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. СПб.: Невский Диалект, 2002.
10. Ben-Noun L. Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management. Drug Saf 2000;23(2):143-64.
11. Чазов Е.И., Дедов И.И., Голицын С.П., Бакалов С.А. и др. Кардиальные и эндокринные аспекты применения амиодарона в современной практике лечения нарушений ритма сердца. М., 2005.
12. Ernawati DK, Stafford L, Hughes JD. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. Br J Clin Pharmacol 2008;66(1):82-7.
13. Kanji Z, Pharm D. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. Pharmacotherapy 1999;9(12):1463−6.
14. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, et al. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. Eur Respir J 2000;15: 373-81.
15. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания медицинских работников. Самара, "Офорт", 2009, 232 с.
16. Косарев В.В., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Справочник клинического фармаколога. Ростов-на-Дону, "Феникс", 2011, 456 с.

Drug-induced lung disease

S.A. Babanov, D.S. Budach

Review summarizes clinical features, diagnosis, treatment and prevention of drug-induced lung disease associated with treatment with antibiotics, antihypertensive agents, non-steroidal antiinflammatory drugs, cytostatics etc.

Key words. *Drug-induced lung disease, bronchoobstructive syndrom, exogenic allergic alveolitis.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 67-72.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга-Страусс): рекомендации по диагностике и лечению

С.В. Моисеев[1,2], П.И. Новиков[1], Е.С. Загвоздкина[1]

[1]Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, [2]МГУ им. М.В. Ломоносова

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) – это редкий системный васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). В статье приведены основные положения рекомендаций по диагностике и лечению ЭГПА, разработанные экспертами рабочей группы, которая была создана по инициативе European Respiratory Society и Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe.

Ключевые слова. *Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, системные васкулиты, рекомендации, диагностика, лечение.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 73-78.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА; старое название – синдром Черга-Страусс) – это некротизирующий васкулит, поражающий сосуды мелкого и среднего калибра [1]. ЭГПА относится к системным васкулитами, ассоциированным с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) [2]. Характерными особенностями ЭГПА, отличающими его от других АНЦА-ассоциированных васкулитов (гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита), являются бронхиальная астма средне-тяжелого и тяжелого течения, высокая эозинофилия и эозинофильная инфильтрация тканей, а также более редкое наличие АНЦА (преимущественно к миелопероксидазе – МПО) [3,5]. В 2014 года рабочей группой, созданной по инициативе European Respiratory Society и Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe, были разработаны рекомендации по диагностике и лечению ЭГПА, основные положения которых приведены ниже [4].

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

Пациенты с ЭГПА должны получать лечение в специализированных центрах. Распространенность ЭГПА составляет 11-13 случаев на миллион населения [6-8], а ежегодная заболеваемость – 0,5-6,8 случаев на миллион [9]. Заболевание чаще диагностируют у больных бронхиальной астмой [10,11]. Учитывая редкость ЭГПА, пациентов следует направлять в специализированные центры, занимающиеся изучением системных васкулитов. По данным 20-летнего ретроспективного исследование, наблюдение больных ЭГПА специалистами ассоциировалось с увеличением продолжительности жизни и уменьшением тяжести болезни [12].

При проведении дифференциальной диагностики необходимо как минимум провести следующие исследования: серологические тесты на токсокароз и вирус иммунодефицита человека, содержание общего IgE и IgG к Aspergillus spp. в крови, Aspergillus spp. в мокроте и/или бронхоальвеолярном смыве, трипаза и витамин B_{12} в крови, мазок периферической крови, мультиспиральная компьютерная томография легких; необходимость в дополнительных исследованиях определяют индивидуально.

При наличии бронхиальной астмы, высокой эозинофилии, легочных инфильтратов и поражения околоносовых пазух в сочетании с внелегочными признаками васкулита (например, пурпурой) и характерными гистологическими изменениями (васкулит, эозинофильная инфильтрация и/или гранулематозное воспаление), диагноз обычно не вызывает затруднений, хотя проявления ЭГПА могут имитировать другие заболевания, особенно у АНЦА-негативных пациентов (например, эозинофильную астму, эозинофильную пневмонию или гиперэозинофильный синдром) [13]. В связи с этим необходимо проводить обследование для исключения причин реактивной гиперэозинофилии, таких как прием лекарственных средств, опухоли (рак легкого или

шейки матки, лимфогранулематоз, неходжкинская Т-клеточная лимфома), стронгилоидоз или токсокароз, который встречается в разных географических регионах, часто протекает бессимптомно и может сопровождаться высокой эозинофилией [14]. При оценке целесообразности исключения других гельминтозов следует учитывать эпидемиологический анамнез. У пациентов с эозинофилией необходимо определить IgE и IgG антитела к *Aspergillus spp.*, а также *Aspergillus spp.* в мокроте и/или бронхоальвеолярном смыве, особенно при наличии бронхоэктазов. Нормальное содержание IgE в сыворотке крови у нелеченных пациентов исключает диагноз бронхопульмонального аспергиллеза [15].

Гепатомегалия и спленомегалия в сочетании с анемией и тромбоцитопенией и отсутствием ответа на лечение глюкокортикоидами могут указывать на клональную (опухолевую) гиперэозинофилию в рамках, например, хронической эозинофильной лейкемии (старое название – миелопролиферативный вариант гиперэозинофильного синдрома) и других миелоидных гемобластозов (хронический миелоидный лейкоз, системный мастоцитоз и миелодиспластические синдромы). Характерный признак опухолевого гиперэозинофильного синдрома – увеличение концентрации витамина B_{12} и триптазы в сыворотке крови [16].

Дифференциальный диагноз ЭГПА проводится также с идиопатической хронической эозинофильной пневмонией (старое название – болезнь Каррингтона), которая также характеризуются наличием хронического синусита, легочных инфильтратов и эозинофилии. Однако при хронической эозинофильной пневмония обычно отсутствуют системные проявления, связанные с эозинофилией [17].

Для подтверждения диагноза ЭГПА желательно проведение биопсии ткани. Если диагноз ЭГПА вызывает сомнение, целесообразно проведении биопсии, например, кожи, нервов или мышцы, реже – миокарда, почек и желудочно-кишечного тракта. Наличие гистологических признаков васкулита сосудов мелкого и среднего калибра (фибриноидный некроз, лейкоцитоклазия или малоиммунный гломерулонефрит с полулуниями), подтверждает диагноз ЭГПА [18].

При подозрении на ЭГПА необходимо определить АНЦА (непрямая иммунофлюоресценция или иммуноферментный анализ). Наличие АНЦА (чаще – к МПО и реже – протеиназе-3) имеет важное значение в диагностике ЭГПА, особенно при наличии бронхиальной астмы и эозинофилии, хотя отсутствие антител не исключает этот диагноз. В зависимости от результатов исследования пациентов с ЭГПА разделяют на две группы – АНЦА-позитивные и АНЦА-негативные [2]. Для АНЦА-позитивного ЭГПА характерен “васкулитный” фенотип с развитием гломерулонефрита, множественного мононеврита, частыми обострениями, однако АНЦА-негативный вариант заболевания характеризуется более неблагоприятным прогнозом, связанным с более высокой частотой кардиомиопатии [19].

В настоящее время надежные биомаркеры активности ЭГПА отсутствуют. За исключением общего числа эозинофилов, другие лабораторные показатели, такие как содержание IgE, СОЭ и С-реактивный белок, не позволяли надежно оценить активность ЭГПА и прогнозировать развитие рецидивов заболевания [20]. В небольших исследованиях отмечена корреляция содержания эозинофильного катионного белка с активностью болезни [21,22], однако данных пока недостаточно. Изучалась также роль нескольких новых биомаркеров в оценке активности ЭГПА, в том числе CCCL17/TARC, IgG4, CCL26, эотаксина-3 [23-26], но их определение в обычной практике не рекомендуется.

У пациентов с диагнозом ЭГПА рекомендуется исключить поражение легких, почек, сердца, желудочно-кишечного тракта и периферической нервной системы. Как правило, у пациентов с ЭГПА имеется длительный анамнез бронхиальной астмы, хотя иногда она развивается в течение нескольких недель после начала васкулита. Всем больным ЭГПА показаны компьютерная томография легких и определение их функции. Поражение почек, сердца и/или желудочно-кишечного тракта считается прогностически неблагоприятным и требует активной иммуносупрессивной терапии, поэтому выявлять его следует на раннем этапе диагностики [27]. Поражение сердца – это одна из основных причин смерти пациентов с ЭГПА [19]. Для диагностики кардиомиопатии проводят электрокардиографию и трансторакальную эхокардиографию, а также определяют содержание мозгового натрийуретического пептида и тропонина I. Новые методы диагностики, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием гадолинием и позитронно-эмиссионная томография, могут быть более чувствительными [28-32], однако клиническое значение отдельных изменений, выявленных с помощью данных методов, остается неясным. Бессимптомные изменения на МРТ, скорее всего, свидетельствуют о поражении сердца, но их наличие само по себе не может служить безоговорочным основанием для усиления иммуносупрессивной терапии, например, назначения циклофосфамида.

Поражение желудочно-кишечного тракта, особенно ишемического генеза, – это предиктор неблагоприятного исхода. Пациентам с болью в животе, тошнотой, рвотой, диареей, в том числе с примесью крови и/или меленой, необходимо провести рентгенологическое и/или эндоскопическое исследование.

В начале заболевания и регулярно во время наблюдения следует контролировать функцию почек и анализы мочи (протеинурия, гематурия) с целью выявления обострений болезни, лекарственной токсичности (циклофосфамид) и для коррекции дозы циклофосфамида и метотрексата.

Дополнительные диагностические исследования проводят по показаниям. Например, при наличии миалгий, мышечной слабости и/или полинейропатии следует провести электромиографию и оценить нервную проводимость. Поражение органа зрения при ЭГПА наблюдается редко, поэтому консультация

офтальмолога обычно не требуется.

Критерий ремиссии ЭГПА – отсутствие системных проявлений (за исключением бронхиальной астмы и/или поражения ЛОР-органов). Симптомы поражения ЛОР-органов и/или бронхиальной астмы необязательно отражают активность системного васкулита [3]. Они уменьшаются под действием глюкокортикоидов. Соответственно, эти симптомы следует оценивать по-отдельности. В идеале критерием ремиссии является отсутствие клинических проявлений и лабораторных отклонений после прекращения лечения глюкокортикоидами и иммунодепрессантами, однако полностью отменить последние у больных ЭГПА удается редко (15,7% в одном исследовании) [5]. В связи с этим применение минимальных доз преднизолона (например, ≤7,5 мг/сут) и/или иммунодепрессантов считают приемлемым для определения ремиссии.

Критерии обострения ЭГПА: появление новых симптомов, возобновление или ухудшение имеющихся проявлений (за исключением бронхиальной астмы и/или поражения ЛОР-органов), требующее добавления или увеличения дозы глюкокортикоидов и/или иммунодепрессантов. Обострения бронхиальной астмы и/или поражения ЛОР-органов, в том числе сопровождающиеся изменением числа эозинофилов, при ЭГПА отмечаются достаточно часто и могут быть обусловлены разными причинами. Изолированные, преходящие и полностью обратимые обострения бронхиальной астмы или синусита, развивающиеся, например, под действием вирусной инфекции, не следует считать рецидивом ЭГПА. Тем не менее, такие пациенты нуждаются в тщательном наблюдении, так как указанные симптомы могут быть ранними признаками обострения васкулита. Эозинофилия не является обязательным критерием рецидива васкулита, так как, с одной стороны, она обычно уменьшается под влиянием глюкокортикоидов, которые являются базисной терапией ЭГПА, а, с другой стороны, эозинофильная инфильтрация тканей может не сопровождаться эозинофилией крови. Более точные критерии обострения рецидива ЭГПА отсутствуют.

Применение глюкокортикоидов при ЭГПА необходимо для достижения ремиссии; у пациентов с поражением органов, угрожающим их функции или жизни, начальная доза преднизолона составляет около 1 мг/кг/сут. Глюкокортикоиды – это стандарт терапии у больных ЭГПА. При наличии жизнеугрожающих проявлений проводят пульс-терапию метилпреднизолоном (7,5-15 мг/кг) и назначают преднизолон в дозе около 1 мг/кг/сут на 2-3 недели, а затем постепенно снижают его дозу (в идеале до 0,3 мг/кг/сут через 3 месяца и 0,15 мг/кг/сут через 6 месяцев) до минимальной эффективной дозы или, если возможно, до полной отмены. Поддерживающая доза глюкокортикоидов должна обеспечивать профилактику рецидивов заболевания и контроль над бронхиальной астмой. Желательно, чтобы она не превышала 7,5 мг/сут [12], хотя в одном из последних исследовании [33] примерно 85% пациентов с ЭГПА были вынуждены продолжать прием преднизолона в дозе в среднем 12,9±12,5 мг/сут для подавления симптомов бронхиальной астмы, ринита и/или артралгий, что указывает на необходимость применения стероидосберегающих препаратов.

Пациентам с поражением органов, угрожающим их функции или жизни (поражение сердца, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, тяжелая периферическая невропатия, тяжелое поражение органа зрения, альвеолярное кровотечение и/или гломерулонефрит) с целью достижения ремиссии следует назначать глюкокортикоиды в сочетании с другими иммунодепрессантами (например, циклофосфамидом). Для оценки прогноза у больных ЭГПА определяют индекс FFS (Five-Factor Score) на основании 5 признаков: возраст старше 65 лет, поражение сердца и желудочно-кишечного тракта (например, кровотечение, инфаркт или панкреатит), сывороточная концентрация креатинина более 150 мкмоль/л и отсутствие поражения ЛОР-органов [27]. Если значение FFS составляет 1 и более, к терапии глюкокортикостероидами следует добавить иммунодепрессант, например, циклофосфамид, хотя польза такого подхода в рандомизированных контролируемых исследованиях не изучалась. Неблагоприятными прогностическими признаками считают также тяжелое альвеолярное кровотечение, поражение органа зрения (хотя оно встречается редко) и множественный мононеврит. Хотя эти проявления не учитываются при расчете FFS [27], они могут служить основанием для назначения иммунодепрессантов [30].

Пероральная терапия циклофосфамидом (2 мг/кг/сут) по эффективности сопоставима с внутривенной пульс-терапией этим препаратом (обычно назначают 6 инфузий). Первые 3 инфузии циклофосфамида (15 мг/кг; не более 1,2 г) проводят каждые 2 недели, а последующие – каждые 3 недели. Пульс-терапия циклофосфамидом может ассоциироваться с более высоким риском рецидивов по сравнению с пероральным приемом препарата [34]. Дозу циклофосфамида подбирают с учетом функции почек. Результаты исследования CORTAGE свидетельствуют о том, что у пациентов в возрасте старше 65 лет могут использоваться более низкие дозы препарата для профилактики побочных эффектов [35]. При применении циклофосфамида следует учитывать риск развития серьезных осложнений, в том числе стерильности, пневмоцистной пневмонии, нейтропении и др.

Пациентам с поражением органов, угрожающим их функции или жизни, после достижения ремиссии рекомендуется поддерживающая терапия азатиоприном или метотрексатом. В проспективном исследовании у больных ЭГПА, не получавших поддерживающую терапию иммунодепрессантами после индукционной терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом, выживаемость через 5 и 8 лет составила 97% и 92%, соответственно [37], однако частота рецидивов также была высокой и достигала 73,8% и 85,7% у пациентов, получивших, соответственно, 6 или 12 сеансов пульс-терапии циклофосфамидом [36]. В связи с этим, как

при других АНЦА-ассоциированных васкулитах, больным ЭГПА предпочтительно проводить поддерживающую терапию иммунодепрессантами с целью уменьшения дозы глюкокортикоида и предотвращения рецидивов.

Поддерживающая терапия иммунодепрессантами может быть начата через 2-3 недели после завершения внутривенного введения циклофосфамида или через несколько дней после прекращения его приема внутрь. Сравнительная эффективность иммунодепрессантов у больных ЭГПА не изучалась. В исследовании CYCAZAREM, в которое не включали пациентов с ЭГПА, установлена эффективность поддерживающей терапии азатиоприном (2 мг/кг/сут) [37]. Для поддерживающей терапии у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом может быть также использован метотрексат в дозе 10-30 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой [38]. Оптимальная продолжительность поддерживающей терапии остается неизвестной. Ее рекомендуют проводить в течение 18-24 мес после достижения ремиссии. Недавно было показано, что наличие АНЦА, кожных проявлений и низкого числа эозинофилов в крови в начале болезни позволяет предсказать развитие обострений ЭГПА [21].

Монотерапия глюкокортикоидами возможна у пациентов без поражения органов, угрожающего их функции или жизни, однако иммунодепрессанты могут быть назначены, если не удается снизить дозу преднизолона менее 7,5 мг/сут через 3-4 месяца после начала терапии или при рецидивирующем течении заболевания. В исследовании CHUSPAN установлена эффективность монотерапии глюкокортикоидами у пациентов с ЭГПА и узелковым полиартериитом, у которых значение FFS было равным 0. Пятилетняя выживаемость составила 96,8%. Тем не менее, треть пациентов, особенно с периферической полинейропатией, в конечном итоге нуждаются в назначении иммунодепрессантов [19]. Недавно в ретроспективном исследовании у пациентов с ЭГПА и FFS=0, которым не удалось уменьшить дозу глюкокортикоидов менее 7,5 мг/сут через 3 месяца из-за системных проявлений и/или рефрактерной бронхиальной астмы, дополнительное применение иммунодепрессантов привело к снижению частоты рецидивов и серьезных инфекционных осложнений [12]. Тем не менее, целесообразность назначения иммунодепрессантов больным, которые вынуждены принимать глюкокортикостероиды в дозе >7,5 мг/сут для контроля бронхиальной астмы или синусита, остается спорной. Оценивать необходимость их применения следует индивидуально.

Плазмаферез, как правило, неэффективен при ЭГПА, но может применяться у АНЦА-положительных пациентов с быстропрогрессирующим гломерулонефритом или при наличии легочно-почечного синдрома. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях, проводившихся в середине 90-х годов, было отмечено увеличение выживаемости больных ЭГПА при присоединении к стандартной терапии плазмафереза [39,40], однако эффективность его остается спорной. Проведение плазмафереза возможно в случае развития тяжелого альвеолярного кровотечения или быстропрогрессирующего гломерулонефрита, хотя польза вмешательства в отдаленном периоде неясна и продолжает изучаться [41].

У некоторых АНЦА-положительных пациентов с поражением почек или с рефрактерным к стандартной терапии течением болезни может быть использован ритуксимаб. Эффективность индукционной терапии ритуксимабом по сравнению с циклофосфамидом установлена у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера) и микроскопическим полиангиитом. Кроме того, в проспективном исследовании поддерживающая терапия ритуксимабом имела преимущества перед длительным применении азатиоприна [42]. Однако в эти исследования не включали пациентов с ЭГПА. Эффективность и безопасность ритуксимаба при ЭГПА показаны только в отдельных клинических наблюдениях [43,44] и сериях клинических случаев [45-48]. Следует учитывать, что несмотря на премедикацию глюкокортикоидами, у некоторых больных после первой инфузии развивался тяжелый бронхоспазм. В настоящее время применение ритуксимаба может быть оправданным у АНЦА-положительных пациентов с поражением почек или с рефрактерным к стандартной терапии течением болезни, а также при наличии противопоказаний к назначению традиционных иммунодепрессантов или при нежелательности их назначения или дальнейшего применения (например, у молодых людей или пациентов, получивших высокую кумулятивную дозу циклофосфамида).

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) может быть использован в качестве препарата второй линии у пациентов с рецидивирующим течением ЭГПА несмотря на лечение глюкокортикоидами (и/или иммунодепрессантами) или во время беременности, а также при медикаментозной гипогаммаглобулинемии с тяжелыми и/или рецидивирующими инфекционными осложнениями. В нескольких исследованиях показана эффективность высоких доз ВВИГ (2 г/кг в течение 2-5-дней через каждые 3-4 недели) у нелеченных и ранее леченных пациентов с ЭГПА [49,50], в частности с поражением сердца и периферической полинейропатией. Кроме того, ВВИГ может применяться во время беременности, когда из иммуносупрессантов можно назначать только глюкокортикоиды и азатиоприн [51]. Кроме того, введение ВВИГ оправдно при тяжелых и/или рецидивирующих инфекционных осложнениях и медикаментозной гипогаммаглобулинемии.

Интерферон альфа может использоваться в качестве терапии второй или третьей линии у отдельных пациентов. Хотя в небольшом проспективном, открытом исследовании терапия интерфероном альфа вызывала ремиссию ЭГПА, его эффект обычно был преходящим [52]. Учитывая многочисленные побочные эффекты интерферона альфа и разработку новых биологических препаратов, интерферон альфа следует рассматривать как препарат второй или третьей линии.

В случае необходимости пациентам с ЭГПА можно назначать антагонисты лейкотриеновых рецепторов. В прошлом обсуждалась роль антагонистов лейкотриеновых рецепторов в развитии ЭГПА , однако она остается спорной. Полагают, что развитие ЭГПА при применении этих препаратов могло быть связано со снижением доз глюкокортикоидов у пациентов с бронхиальной астмой [53]. Соответственно, антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут при необходимости применяться для контроля над бронхиальной астмой, однако проводить лечение следует под тщательным наблюдением.

Рекомендуется вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции инактивированными вакцинами; живая ослабленная вакцина противопоказана пациентам, принимающим иммунодепрессанты и/или преднизолон в дозе ⩾20 мг/сут. Экзогенные факторы могут быть триггером ЭГПА. В нескольких клинических наблюдениях, но не в исследованиях случай-контроль, сообщалось о развитии ЭГПА после вакцинации или контакта с аллергеном [54]. Инфекции часто развиваются у больных АНЦА-ассоциированными васкулитами, а их доля в структуре смертности достигает 25% [55]. В большой выборке пациентов с системными васкулитами, в том числе ЭГПА, вакцинация против гриппа A/H1N1 неадъювантной вакциной была эффективной и хорошо переносилась. Ни у одного из пациентов не развился рецидив заболевания, хотя в некоторых случаях отмечалось повышение числа эозинофилов. В целом коэффициент польза/риск вакцинации положительный. Пациентам, получающим иммунодепрессанты и/или преднизолон в дозе ⩾20 мг/сут, введение живых ослабленных вакцин противопоказано [56]. Желательно проводить вакцинацию против пневмококковой инфекции и ежегодную вакцинацию против гриппа.

Образовательные программы для пациентов. Специальные образовательные программы для пациентов способствовали более раннему распознаванию рецидивов и улучшению результатов их лечения.

Пациентам с ЭГПА рекомендуется избегать табачного дыма и других раздражителей. Табачный дым и другие раздражители могут вызвать обострение бронхиальной астмы и ухудшение функции системы дыхания.

Лечение венозных тромбоэмболических осложнений у больных ЭГПА следует проводить на основании соответствующих рекомендаций; оптимальная длительность антикоагулянтной терапии у пациентов с персистирующим воспалением или рецидивирующим течением васкулита не установлена. АНЦА-ассоциированные васкулиты сопровождаются повышенным риском развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), особенно в активную фазу болезни [99]. У АНЦА-позитивных и АНЦА-негативных пациентов с ЭГПА частота ВТЭО достоверно не отличалась (20% и 8%, соответственно; p=0,77) [33]. Специальных рекомендаций по лечению ВТЭО у пациентов с системными васкулитами нет. Пациентам, перенесшим тромбоэмболию легочной артерии или тромбоз глубоких вен, терапию антикоагулянтами следует продолжать в течение 3-6 месяцев, хотя оптимальная длительность ее у пациентов с персистирующим воспалением или рецидивирующим течением васкулита не установлена.

Заключение

В последние годы значительно увеличилось число публикаций, посвященных АНЦА-ассоциированным васкулитам, однако многие вопросы оценки активности и лечения ЭГПА остаются мало изученными, что в первую очередь отражает редкость этого заболевания. Например, остается неясным, должна ли отличаться тактика лечения АНЦА-негативного и АНЦА-позитивного вариантов ЭГПА, не определены дополнительные лабораторные критерии активности заболевания, оценка которой на фоне поддерживающей иммуносупрессивной терапии может представлять определенные трудности. У части пациентов уменьшить поддерживающую дозу глюкокортикоидов или отказаться от их приема не удается из-за персистирующей бронхиальной астмы или синусита, симптомы которых не отражают активность болезни. Авторы рекомендаций предлагают в таких случаях применять иммунодепрессанты в качестве стероидосберегающих средств, хотя не меньшего эффекта, по крайней мере в части случаев, вероятно, можно достичь путем назначения ингаляционных глюкокортикоидов в адекватных дозах или других противоастматических препаратов. В рекомендациях недостаточно четко выделены показания к назначению индукционной терапии циклофосфамидом или применению ритуксимаба, поэтому определять их следует индивидуально. Перспективным при ЭГПА считают применении меполизумаба – гуманизированных моноклональных антител к интерлейкину-5. В двух пилотных исследованиях отмечена эффективность этого препарата при рефрактерном течении ЭГПА [57]. В настоящее время продолжается международное рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование меполизумаба у больных ЭГПА.

1. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. Клин фармакол тер 2013;22(1):70-4.
2. Моисеев С.В, Новиков П.И., Мешков А.Д, Иваницкий Л.В. АНЦА-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности, и современные подходы к лечению. Клин фармакол тер 2014;23(1):44-50.
3. Семенкова Е.Н., Моисеев С.В., Наместникова О.Г. Клинические аспекты синдрома гиперэозинофилии. Клин медицина 2004;82(2):28-32.
4. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)(EGPA). Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. Eur J Intern Med 2015;26(7):545-53.
5. Жабина Е.С., Моисеев С.В, Новиков П.И., Федоров К.Е. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга-Страусс): клинические варианты, диагностика и лечение. Клин фармакол тер 2013;22(5):86-92.
6. Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. Clin Rheumatol 1998;17(5):364–8.
7. Mahr A, Guillevin L, PoissonnetM, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg–Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture–recapture estimate. Arthritis Rheum 2004;51(1):92–9.
8. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. Rheumatology (Oxford) 2007;46(8):1329–37.
9. Watts RA, Lane S, Scott DG. What is known about the epidemiology of the vasculitides? Best Pract Res Clin Rheumatol 2005;19(2):191–207.
10. Martin RM,Wilton LV, Mann RD. Prevalence of Churg–Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescriptio nevent monitoring cohort studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1999; 8(3):179–89.

11. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, Buist AS, Eisner M, Vollmer WM, et al. Incidence of Churg–Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. J Rheumatol 2005;32(6):1076–80.
12. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg–Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. Ann Rheum Dis 2013;72(6):1011–7.
13. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. J Allergy Clin Immunol 2010;126(1):39–44.
14. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. Clin Infect Dis 2001;33(7):1040–7.
15. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest 2009;135(3):805–26.
16. Legrand F, Renneville A, Macintyre E, Mastrilli S, Ackermann F, Cayuela JM, et al. The spectrum of FIP1L1–PDGFRA-associated chronic eosinophilic leukemia: new insights based on a survey of 44 cases. Medicine (Baltimore) Aug 26 2013 [Epub ahead of print].
17. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel AB, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Études et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Medicine (Baltimore) 1998;77(5):299–312.
18. Cordier JF, Cottin V, Guillevin L, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). Presse Med 2013;42(4 Pt 2):507–10.
19. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. J Autoimmun 2013; 43:60–9.
20. Grayson PC, Monach PA, Pagnoux C, Cuthbertson D, Carette S, Hoffman GS, et al. Value of commonly measured laboratory tests as biomarkers of disease activity and predictors of relapse in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Rheumatology 2015;54(8):1351-9.
21. Guilpain P, Auclair J-F, Tamby MC, Servettaz A, Mahr A,Weill B, et al. Serum eosinophil cationic protein: amarker of disease activity in Churg–Strauss syndrome. Ann N Y Acad Sci 2007;1107:392–9.
22. Hurst S, Chizzolini C, Dayer JM, Olivieri J, Roux-Lombard P. Usefulness of serum eosinophil cationic protein (ECP) in predicting relapse of Churg and Strauss vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2000;18(6):784–5.
23. Dallos T, Heiland GR, Strehl J, Karonitsch T, Gross WL, Moosig F, et al. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg–Strauss syndrome. Arthritis Rheum 2010;62(11):3496–503.
24. Vaglio A, Strehl JD, Manger B, Maritati F, Alberici F, Beyer C, et al. IgG4 immune response in Churg–Strauss syndrome. Ann Rheum Dis 2012;71(3): 390–3.
25. Zwerina J, Bach C, Martorana D, Jatzwauk M, Hegasy G, Moosig F, et al. Eotaxin-3 in Churg–Strauss syndrome: a clinical and immunogenetic study. Rheumatology (Oxford) 2011;50(10):1823–7.
26. Polzer K, Karonitsch T, Neumann T, Eger G, Haberler C, Soleiman A, et al. Eotaxin-3 is involved in Churg–Strauss syndrome — a serum marker closely correlating with disease activity. Rheumatology (Oxford) 2008;47(6):804–8.
27. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R,Mahr A,Mouthon L, Le Toumelin P. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. Medicine (Baltimore) 2011; 90(1):19–27.
28. Marmursztejn J, Guillevin L, Trebossen R, Cohen P, Guilpain P, Pagnoux C, et al. Churg–Strauss syndrome cardiac involvement evaluated by cardiac magnetic resonance imaging and positron-emission tomography: a prospective study on 20 patients. Rheumatology (Oxford) 2013;52(4):642–50.
29. Marmursztejn J, Cohen P, Duboc D, Pagnoux C,Mouthon L, Guilpain P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in Churg–Strauss syndrome. Impact of immunosuppressants on outcome assessed in a prospective study on 8 patients. Clin Exp Rheumatol 2010;28(1 Suppl. 57):8–13.
30. Marmursztejn J, Vignaux O, Cohen P, Guilpain P, Pagnoux C, Gouya H, et al. Impact of cardiac magnetic resonance imaging for assessment of Churg–Strauss syndrome: a cross-sectional study in 20 patients. Clin Exp Rheumatol 2009;27(1 Suppl. 52): S70–6.
31. Neumann T, Manger B, Schmid M, Kroegel C, Hansch A, Kaiser WA, et al. Cardiac involvement in Churg–Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. Medicine (Baltimore) 2009;88(4):236–43.
32. Dennert RM, van Paassen P, Schalla S, Kuznetsova T, Alzand BS, Staessen JA, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. Arthritis Rheum 2010; 62(2):627–34.
33. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. Arthritis Rheum 2013;65(1):270–81.
34. Harper L, Morgan MD,Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. Ann Rheum Dis 2012;71(6):955–60.
35. Pagnoux C, Quemeneur T, Ninet J, Perrodeau E, Diot E, Kyndt X, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients ⩾65 years old: results of themulticenter randomized CORTAGE trial (Abstract). Presse Med 2013;42: 679–80
36. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Le Guern V, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. Arthritis Rheum 2007;57(4):686–93.
37. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med 2003;349(1):36–44.
38. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2008; 359(26):2790–803.
39. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Genereau T, et al. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. Arthritis Rheum 1995;38(11):1638–45.
40. Guillevin L, Fain O, Lhote F, Jarrousse B, Le Thi Huong D, Bussel A, et al. Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. Arthritis Rheum 1992;35(2):208–15.
41. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. Trials 2013;14:73.
42. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 2014;371(19):1771–80.
43. Koukoulaki M, Smith KG, Jayne DR. Rituximab in Churg–Strauss syndrome. Ann Rheum Dis 2006;65(4):557–9.
44. Saech J, Owczarzyk K, Rosgen S, Petereit H, Hallek M, Rubbert-Roth A. Successful use of rituximab in a patient with Churg–Strauss syndrome and refractory central nervous system involvement. Ann Rheum Dis 2010;69(6):1254–5.
45. Cartin-Ceba R, Golbin J, Keogh K, Peikert T, Sanchez-Menendez M, Ytterberg S, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. Arthritis Rheum 2012;64:3770–8.
46. Thiel J, Hässler F, Salzer U, Voll RE, Venhoff N. Rituximab in the treatment of refractory or relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). Arthritis Res Ther 2013;15(5):R133.
47. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry MJ, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Ann Rheum Dis Dec 2 2014 [Epub ahead of print].
48. Novikov P, Moiseev S, Smitienko I, Zagvozdkina E. Rituximab as induction therapy in relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A report of 6 cases. Joint Bone Spine 2016;83(1):81-4.
49. Armentia A, Fernandez A, Sanchez P, de la Fuente R, Sanchis E, Mendez J, et al. Asthma and vasculitis. Response to intravenous immunoglobulins. Allergol Immunopathol (Madr) 1993;21(2):47–52.
50. Levy Y, George J, Fabbrizzi F, Rotman P, Paz Y, Shoenfeld Y. Marked improvement of Churg–Strauss vasculitis with intravenous gammaglobulins. South Med J 1999; 92(4):412–4.
51. Rutberg SA,Ward DE, Roth BJ. Churg–Strauss syndrome and pregnancy: successful treatment with intravenous immunoglobulin. J Clin Rheumatol 2002;8(3): 151–6.
52. Metzler C, Csernok E, Gross WL, Hellmich B. Interferon-alpha for maintenance of remission in Churg–Strauss syndrome: a long-term observational study. Clin Exp Rheumatol 2010;28(1 Suppl. 57):24–30.
53. Hauser T, Mahr A, Metzler C, Coste J, Sommerstein R, Gross WL, et al. The leucotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg–Strauss syndrome: a case–crossover study. Thorax 2008;63(8):677–82.
54. Masjedi MR, Tafti SF, Cheraghvandi A, Fayazi N, Talischi F, Mokri B. Churg–Strauss syndrome following cessation of allergic desensitization vaccination: a case report. J Med Case Rep 2010;4:188.
55. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Le Guern V, et al. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg–Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. Medicine (Baltimore) 2005;84(5):323–30.
56. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014;58(3):e44-100.
57. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroidsparing treatment option in patients with Churg–Strauss syndrome. J Allergy Clin Immunol 2010;125(6):1336–43.

Practical guidelines for diagnosis and treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss)

S.V. Moiseev, P.I. Novikov, E.S. Zagvozdkina

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a rare systemic vasculitis associated with ANCA. The article summarizes the current guidelines for it's diagnosis and treatment developed by the Task Force of the European Respiratory Society and the Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe.

Key words. *Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, diagnosis, treatment.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 73-78.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией

Д.А. Сычев[1], Е.Е. Сосновский[2], В.А. Отделенов[3]

[1]Кафедра клинической фармакологии и терапии РМАПО,
[2]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, [3]Многопрофильный медицинский центр Банка России, Москва

Полипрагмазия, т.е. одновременное назначение пациенту нескольких лекарственных средств, часто является вынужденной мерой, особенно у пожилых людей, страдающих несколькими заболеваниями, однако применение большого количества лекарственных средств может быть ошибочным или наблюдается при самолечении. Индекс рациональности применения лекарственных средств (MAI – Medication Appropriateness Index) – это один из показателей, которые используют для контроля полифармакотерапии. MAI позволяет оценить качество фармакотерапии в клинической практике и исследованиях и в рамках страховых программ.

Ключевые слова. *Индекс рациональности применения лекарственного средства, полипрагмазия, фармакотерапия, лекарственные средства, нежелательные побочные реакции, межлекарственные взаимодействия.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 79-82.

Полипрагмазия, или одновременное назначение пациенту нескольких лекарственных средств, часто отмечается в клинической практике, особенно у пожилых людей (старше 65 лет), и сопровождается увеличением риска развития нежелательных эффектов и взаимодействия лекарственных средств (ЛС) и стоимости лечения. Полипрагмазия может быть вынужденной, например, у пожилых пациентов, страдающих несколькими заболеваниями и получающих различные лекарственные препараты, которые не заменяют друг друга. Однако нередко полипрагмазия оказывается необоснованной. Примером может служить применение нескольких однонаправленных, взаимоисключающих или необязательных препаратов. Существует также проблема самолечения, когда пациент сам выбирает ЛС, не представляя всех последствий злоупотребления ими. У пожилых людей может сформироваться фармакомания – привычка принимать определенные лекарственные средства даже без необходимости.

Существуют различные методы оценки адекватности фармакотерапии, например, критерии Бирса, разработанные Американской гериатрической ассоциацией (2012 г.), и критерии STOPP/START, а также несколько опросников (Паллиативный подход к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов, шкала антихолинергической нагрузки, индекс рациональности применения ЛС). Индекс рациональности применения ЛС (*MAI – Medication Appropriateness Index*) – стандартизированный показатель, позволяющий оценить соответствие элементов фармакотерапии целям лечения, риск взаимодействия ЛС и возникновения нежелательных побочных реакций (НПР). Возможные цели применения MAI включают в себя следующие:

- определение соответствия ЛС целям терапии и выявление ЛС, применение которых нецелесообразно;
- принятие решения об отмене ЛС;
- оценка риска возникновения НПР;
- оценка качества фармакотерапии, в том числе в клинических исследованиях;
- оптимизация фармакотерапии;
- разработка и модификация страховых программ.

Впервые опросник (10 вопросов), предназначенный для анализа рациональности медикаментозной терапии,

Адрес: 125993. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, стр. 1

был разработан и апробирован в 1992 г. у 10 пожилых мужчин [1]. В 1994 г. были предложены “веса” вопросов для оригинального MAI, а шкала апробирована на 208 пациентах в возрасте 65 лет и старше, принимавших более 5 лекарственных препаратов (в целом 1644 ЛС) [2]. Для оценки важности каждого критерия авторы использовали принцип шкалы Ликерта, которая была сокращена до 3 “точек”: “Рациональное применение”, “Рациональное применение при определенных условиях”, “Нерациональное применение”. В последующих работах авторы стали применять дихотомичное суждение – рационально/нерационально. Самыми важными (группа А) оказались критерии “показания” и “эффективность”, менее значимыми (группа В) – “дозировка”, “указания по приему ЛС”, “влияние лекарства на существующие у пациента болезни”, “клинически значимые межлекарственные взаимодействия” и наименее важными (группа С) – “выполнимость рекомендаций по приему”, “повторы в назначениях”, “длительность приема”, “затраты на ЛС”. Суммарное значение MAI варьируется от 0 (при отсутствии несовместимости во всех трех группах) до 18 (при несовместимости по всем показателям).

В соответствии с оригинальной методикой [2], для расчета MAI необходимо последовательно отвечать на вопросы, каждому из которых присвоен определенный вес, выраженный в баллах. Баллы присваиваются только в случае выявления нерационального применения в соответствии с вопросом. Например, если показаний для применения препарата нет, то данному препарату присваивается 3 балла при ответе на 1-й вопрос шкалы MAI, а в случае имеющихся показаний – 0 баллов. Авторы методики отмечают, что если показаний к назначению препарата нет, то при ответе на вопрос о приемлемости длительности терапии (9 вопрос) и наличии менее затратных альтернатив (10) следует считать применение данного препарата нерациональным [1]. Сумма баллов после ответа на все вопросы представляет собой MAI данного препарата у данного пациента. Сумма MAI всех применяемых у данного пациента препаратов представляет собой суммарный MAI у данного пациента.

Вопросы MAI:

1. Есть ли показания для данного ЛС? (3 балла)
2. ЛС эффективно для лечения имеющегося у пациента заболевания? (3 балла)
3. Правильно ли подобрана доза ЛС? (2 балла)
4. Получил ли пациент правильные указания по приему ЛС? (2 балла)
5. Выполнимы ли указания по приему ЛС? (2 балла)
6. Имеются ли клинически значимые межлекарственные взаимодействия? (2 балла)
7. Может ли ЛС оказывать негативное влияние на имеющиеся у пациента заболевания? (2 балла)
8. Имеются ли повторения назначений (два препарата из одной группы)? (1 балл)
9. Приемлема ли длительность терапии? (1 балл)
10. Является ли данное ЛС менее затратным по сравнению с другими ЛС с такой же эффективностью? (1 балл)

В 2012 г. был предложен усовершенствованный MAI [3]. Из опросника были исключены три пункта (выполнимость рекомендаций по приему ЛС, повторы в назначениях, стоимость), один пункт был переименован (“правильность выбора ЛС” вместо “эффективности”) и один – добавлен (“НПР”). Вес критериев изменился незначительно: “показания” и “правильность выбора” – 3 балла; “дозировка”, “лекарственные взаимодействия”, “влияние приема ЛС на имеющиеся заболевания”, “НПР” – 2 балла; “рекомендации”, “длительность приема ЛС” – 1 балл. Таким образом, максимальное значение индекса стало равным 16. Для оценки критериев использовали шкалу из 4 степеней (достаточно соответствует, соответствует, недостаточно соответствует, не соответствует). В исследовании приняли участие 50 стационарных пациентов в возрасте старше 65 лет (средний возраст – 83 года), принимавших в целом 432 ЛС. Средние значения MAI, рассчитанные геронтологом и фармацевтом составили 13,7 и 13,6 балла, соответственно, и указывали на высокое соответствие результатов опроса, проводившегося разными специалистами. Значения индекса были самыми высокими для ЛС, которые применяются для лечения заболеваний ЦНС и мочеполового тракта, а также обезболивающих и противовоспалительных препаратов. Индексы ответов на отдельные вопросы были выше для “правильности выбора”, “НПР”, “межлекарственных взаимодействий”. Был сделан вывод о том, что усовершенствованный MAI может быть полезен для определения проблем, связанных с приемом ЛС.

Модифицированный MAI может быть использован и для оценки риска развития НПР и соответствующей коррекции фармакотерапии. B. Lund и соавт. изучали этот показатель в крупном исследовании у пациентов в возрасте в среднем 74,6 года [4]. Среднее число ЛС на одного пациента составило 10,6. В качестве контроля использовали критерии Бирса. MAI удалось оценить у 236 пациентов. По критерию Бирса назначение лекарственных средств было нерациональным у 48,7% пациентов. При применении MAI этот показатель оказался еще выше: 54,3% ЛС и 98,7% пациентов получили хотя бы 1 балл по критериям MAI. Чаще всего несоответствие выявляли при оценке правильности выбора ЛС (27,6% ЛС и 93,2% пациентов) и межлекарственных взаимодействий (1,5% ЛС и 11,4% пациентов). В течение 3 месяцев развитие НПР наблюдали у 34 (14,4%) пациентов. В отличие от критерия Бирса и стандартного MAI, модифицированный MAI позволял предсказать возникновение НПР, причем эта связь оставалась значимой после внесения поправки на возраст, сопутствующие заболевания, количество принимаемых ЛС. При увеличении модифицированного MAI на 1 балл риск НПР увеличивался на 13%.

Динамика MAI использовалась в качестве критерия эффективности использования различных методов борьбы с полипрагмазией (критерии Бирса, STOPP/

ТАБЛИЦА 1. Рекомендации по ответу на каждый вопрос MAI в отечественной клинической практике

Вопрос	Предпочтительные источники информации	Варианты ответов по шкале Ликерта	Баллы для расчета MAI
Вопрос 1. Есть ли показания для назначения данного ЛС?	История болезни, амбулаторная карта, инструкции по применению ЛС (http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx)	Показание есть в инструкции – 1 балл	0
		Показание в инструкции допускает различные трактовки – 2 балла	0
		Показаний для применения ЛС нет в инструкции – 3 балла	3
Вопрос 2. ЛС эффективно для лечения имеющегося у пациента заболевания?	История болезни, амбулаторная карта, национальне и международные рекомендации по лечению заболевания (http://www.femb.ru/)	Применение ЛС регламентировано в рекомендациях с уровнем доказательности не ниже IIa – 1 балл	0
		Применение ЛС не регламентировано в рекомендациях, но имеются мета-анализы или систематизированные обзоры по эффективности ЛС или уровень доказательности в рекомендациях IIb – 2 балла	0
		Применение ЛС не регламентировано или не рекомендовано в клинических руководствах – 3 балла	3
Вопрос 3. Правильно ли подобрана доза ЛС?	История болезни, амбулаторная карта, инструкции по применению ЛС (“Способ применения и дозы”) (http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx)	Режим дозирования соответствует регламентированному в инструкции, в том числе с учетом показания, возраста, массы тела, функция почек и др. – 1 балл	0
		Режим дозирования соответствует регламентированному, но не учтены показания, возраст, масса тела, функция почек и др. – 2 балла	0
		Режим дозирования не соответствует регламентированному в инструкции – 3 балла	2
Вопрос 4. Были ли даны пациенту правильные указания по приему ЛС?	История болезни, амбулаторная карта, инструкции по применению ЛС (“Способ применения и дозы”) (http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx)	Указания по приему ЛС строго соответствуют инструкции – 1 балл	0
		Указания по приему ЛС частично соответствуют инструкции – 2 балла	0
		Указания по приему ЛС не соответствуют инструкции – 3 балла	2
Вопрос 5. Выполнимы ли указания по приему ЛС?	Опрос/анкетирование пациента, инструкции по применению ЛС (“Способ применения и дозы”) (http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx)	ЛС применяется строго в соответствии с указаниями врача – 1 балл	0
		ЛС применяется частично в соответствии с указаниями врача (с незначительными отклонениями, которые не влекут за собой неблагоприятные события) – 2 балла	0
		ЛС применяется не в соответствии с указаниями врача, что может привести к нежелательныя явлениям – 3 балла	2
Вопрос 6. Имеются ли клинически значимые межлекарственные взаимодействия?	Лист назначений, амбулаторная карта, инструкции по применению ЛС (“Взаимодействие”) (http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx), справочники по прогнозированию межлекарственного взаимодействия (www.drugs.com)	В инструкции нет информации о возможности взаимодействия с другими ЛС, или взаимодействия относятся к категории “Minor” (малозначимые) – 1 балл	0
		В инструкции есть информация о возможности взаимодействия с другими ЛС, а взаимодействия относятся к категории “Moderate” (значимые) и требуют усиления контроля за эффективностью и безопасностью – 2 балла	0
		В инструкции есть информация о возможности взаимодействия с другими ЛС, а взаимодействия относятся к категории “Major” (опасные) и требуют отказа от комбинации или коррекции дозы – 3 балла	2
Вопрос 7. Может ли ЛС оказывать негативное влияние на имеющиеся у пациента заболевания или состояния?	История болезни, амбулаторная карта, инструкции по применению ЛС (“Противопоказания” и “С осторожностью”) (http://grls.rosminzdrav.ru/ grls.aspx)	В диагнозе нет противопоказаний, или отклонения результатов лабораторных и инструментальных исследований не являются противопоказаниями – 1 балл	0
		В диагнозе нет противопоказаний, или отклонения результатов лабораторных и инструментальных исследований не являются противопоказаниями, но есть заболевания или состояния из раздела “С осторожностью” – 2 балла	0
		В диагнозе имеются противопоказания, или отклонения результатов лабораторных и инструментальных исследований являются противопоказаниями – 3 балла	2
Вопрос 8. Есть ли повторения назначений (в том числе препараты из одной группы)?	Лист назначений, амбулаторная карта	В назначениях нет дублирования как по ЛС, так и в рамках одной группы ЛС – 1 балл	0
		В назначениях нет дублирования ЛС, но есть дублирование в рамках одной группы – 2 балла	0
		В назначениях есть дублирование назначений ЛС – 3 балла	1

ТАБЛИЦА 1. Рекомендации по ответу на каждый вопрос MAI в отечественной клинической практике (продолжение)

Вопрос	Предпочтительные источники информации	Варианты ответов по шкале Ликерта	Баллы для расчета MAI
Вопрос 9. Приемлема ли длительность терапии?	Лист назначений, история болезни, амбулаторная карта, выписной эпикриз, инструкции по применению ЛС (“Способ применения и дозы”) (http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx)	Длительность применения ЛС строго соответствуют инструкции/ клиническим рекомендациям – 1 балл	0
		Длительность применения ЛП не адекватна с учетом динамики клинических, лабораторных и инструментальных показателей – 2 балла	0
		Длительность применения ЛП не соответствуют инструкции/клиническим рекомендациям – 3 балла	1
Вопрос 10. Является ли данное ЛС менее затратным по сравнению с другими ЛС с такой же эффективностью?	Формулярный перечень, аптека, “льготные” списки/перечни, лист назначений, амбулаторная карта, выписной эпикриз	Недоступно применение другого более дешевого ЛС (в рамках одного МНН) – 1 балл.	0
		Возможно применение более дешевого ЛС (в рамках одного МНН), однако нет данных о его теравтической эквивалентности или большей экономической эффективности – 2 балла	0
		Возможно применение другого более дешевого ЛС (в рамках одного МНН) и имеются данные о его теравтической эквивалентности или большей экономической эффективности – 3 балла	1

START критерии и т.д.) в обзоре Cochrane [5]. Авторами были отобраны 10 публикаций, подходящих по критериям включения (наличие контрольной группы, возраст пациентов старше 65 лет, длительное применение ЛС, правильность методики использования MAI для оценки, достаточная мощность исследования). Для оценки рациональности применения ЛС использовали помимо MAI критерии Бирса (4 публикации). Все изученные методы оптимизации фармакотерапии привели к снижению MAI на на 3,88 баллов 1 пациента (на 22%). Следует отметить, что в 3 исследованиях продемонстрировано снижение частоты развития НПР на 35%. Авторы подчеркнули, что исследуемые методы борьбы с полипрагмазией могут быть полезными для снижения количества назначений потенциально нерекомендованных ЛС и частоты НПР.

MAI используется в исследованиях для оценки рациональности применения отдельных группы ЛС. Так, целью исследования A. Larock и соавт. была оценка рациональности назначения двух новых оральных антикоагулянтов (НОАК) дабигатрана этексилата и ривароксабана у 69 пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в условиях реальной клинической практики [6]. У 49% пациентов обнаружено по крайней мере одно несоответствие по критериям MAI, в том числе у 23% – только по одному критерию, у 26% – по двум и более. Чаще всего отмечали нерациональный выбор НОАК (28%), неверно выбранный режим дозирования (26%) и неверные рекомендации по применению препарата (26%). Нерациональное применение дабигатрана этексилата и ривароксабана по критериям MAI повышало риск развития НПР. Авторы предполагают, что использование MAI может быть реальным инструментам оптимизации применения НОАК, что будет способствовать снижению риска НПР.

Работа выполнена при поддержке РНФ, проект 16-15-00227

1. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. ClinEpidemiol 1992;45(10):1045-51.
2. Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. Clin Epidemiol 1994;47(8):891-6.
3. Somers A, Mallet L, Cammen T, et al. Applicability of an adapted medication appropriateness index for detection of drug-related problems in geriatric inpatients. Amer J Geriatric Pharmacother 2012;10(2):101-9.
4. Lund BC, Carnahan RM, Egge JA, et al. Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults. Ann Pharmacother 2010;44:957-63.
5. Patterson SM, Hughes C, Kerse N, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. Cochrane Database Syst Rev 2012 May 16;5:CD008165.
6. Larock AS, Mullier F, Sennesael AL, et al. Appropriateness of prescribing dabigatran etexilate and rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A prospective study. Ann Pharmacother 2014;48(10):1258-68.
7. Hanlon JT, Schmader KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. Drugs Aging 2013;30:893-900.

Medical appropriateness index as a method for polypharmacy control

D. Sychev, E. Sosnovsky, V. Otdelenov

Polypharmacy is a simultaneous administration of at least four medications to single patient. Frequently, polypharmacy cannot be avoided, e.g. in the elderly patients with comorbidity who require treatment with the different groups of drugs. Therefore, use of multiple drugs is not an indicator of poor treatment. Nevertheless, in many cases it may be inappropriate or related to self-treatment. Concerns about polypharmacy include increased adverse drug reactions, drug interactions, and higher costs. While there are multiple measures of potentially inappropriate prescribing, the Medication Appropriateness Index (MAI) is one of the most common approaches published in the scientific literature. The MAI consists of 10 questions that allow to rate medication choice as appropriate or inappropriate and to calculate a total score. The MAI appears to be a relatively reliable and valid measure of prescribing appropriateness and may be useful for research studies, quality improvement programs, and patient care.

Keywords. *MAI (Medication Appropriateness Index), polypharmacy, drug therapy, inappropriate treatment, drugs, adverse drug reactions.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 79-82.

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Атипичный гемолитико-уремический синдром в педиатрической практике

В.Х. Алтынова[1], Х.М. Эмирова[2,3], Н.Б. Нигматуллина[1], С.С. Рахимжанова[1], М.Б. Бамыш[1], С.Е. Исаков[1]

[1]КФ "UMC" "Национальный научный центр материнства и детства", Астана, Казахстан
[2]ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва
[3]ГБУЗ Детская городская клиническая больница св. Владимира ДЗМ, Москва

Клинический разбор случая атипичного гемолитико-уремического синдрома, диагностированного у 5-летнего мальчика и проявлявшегося микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и острой почечной недостаточностью. Лечение экулизумабом привело к быстрому улучшению состояния больного.

Ключевые слова. *Атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, микроангиопатический гемолиз, терминальная хроническая почечная недостаточность, диализ, экулизимаб.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 83-89.

Х.М. Эмирова. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – это редкое (орфанное) заболевание, которое в 60% случаев развивается в детском возрасте. Выделяют семейный (при наличии заболевания по крайней мере у двух членов семьи) и спорадический аГУС. На долю первого варианта приходится менее 20% случаев, в то время как у большинства пациентов семейная история заболевания отсутствует. Хотя аГУС встречается у сибсов с аутосомно-рецессивным типом передачи, описаны случаи заболевания, развивавшегося через два-три поколения и предполагавшего аутосомно-доминантное наследование [1,2]. Атипичный ГУС ассоциирован с мутацией в генах, кодирующих белки с функцией регулирования (CFH, CFI, MCP, THBD) и активирования (CFB, C3) альтернативного пути комплемента или выработкой анти-CFH-антител [1,3,4]. У больных аГУС в результате неконтролируемой активации комплемента развивается комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия (ТМА), которая приводит к тромбозу мелких артерий и капилляров с развитием ишемического повреждения почек и других органов. Симптомокомплекс ТМА характеризуется микроангиопатической гемолитической Кумбс-негативной анемией (механический гемолиз), тромбоцитопенией, обусловленной потреблением тромбоцитов на фоне распространенного микротромбообразования, и поражением различных органов, главным образом, почек и ЦНС [5]. Примером этого редкого состояния может служить следующее клиническое наблюдение.

В.Х. Алтынова. У 5-летнего пациента К. в конце октябре 2015 г. появились выраженная слабость, снижение аппетита, боли в животе, рвота, бледность кожного покрова, геморрагическая сыпь на коже нижних конечностей. В анализе крови – выраженная анемия (гемоглобин – 60 г/л), в связи с чем 18 ноября 2015 г. был госпитализирован в областную клинику (г. Атырау). При поступлении отмечались вялость, гиподинамия, снижение рефлексов, резкая бледность и желтушность кожи. При обследовании выявлены анемия (гемоглобин – 72-96 г/л), тромбоцитопения ($67{,}8\times10^9$/л), повышение СОЭ (41 мм/ч), активности АСТ (до 142 Ед/л) и сывороточной концентрации креатинина (332 мкмоль/л), протеинурия (2,0 г/л), микрогематурия (20-50 эритроцитов в поле зрения) В клинике у ребенка развились судороги и анурия, в связи с чем 26 ноября переведен в почечный центр республиканской клиники (г. Астана),

Адрес: Казахстан, г. Астана, пр. Туран, 32

где проводились заместительная почечная терапия (гемодиализ) и пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг внутривенно (всего было выполнено 5 инфузий). Несмотря на иммуносупрессивную терапию, состояние ребенка оставалось тяжелым – сохранялись анемия (гемоглобин до 60 г/л) с шизоцитозом (27%) и тромбоцитопения (до 27 × 10^9/л). При дополнительном обследовании выявлены резкое снижение концентрации гаптоглобина до 0,11 г/дл (в норме 2-14 г/дл), двукратное повышение активности ЛДГ до 700 Ед/л, снижение концентрации С3 (0,36 г/л) компонента комплемента. Проба Кумбса отрицательная, что подтверждало неиммунный характер анемии.

Учитывая сочетание острого почечного повреждения (стадия L по классификации RIFLE) с тромбоцитопенией и неиммунной гемолитической анемией, отсутствие возможных причин вторичной ТМА, был диагностирован аГУС. Иммуносупрессивная терапия была прекращена. Проведено 3 сеанса плазмообмена и 18 сеансов гемотрансфузий. Переносимость плазмотерапии была неудовлетворительной: у пациента повышалась температура тела при каждой трансфузии, проводимой по индивидуальному подбору, появлялась сыпь, однократно отмечались тонические судороги. Принимая во внимание нестабильность состояния пациента и угрозу жизни, а также непереносимость плазмотерапии, по жизненным показаниям 25 декабря 2015 г. начата терапия экулизумабом в индукционном режиме (600 мг на инфузию). После двух инфузий экулизумаба по 600 мг в неделю состояние пациента значительно улучшилось, нормализовались число тромбоцитов, концентрация гемоглобина и активность ЛДГ. Анурия сохранялась – пациенту амбулаторно постоянно проводился гемодиализ.

Таким образом, ведущим в клинической картине аГУС у 5-летнего ребенка было поражение почек, проявлявшееся умеренным мочевым синдромом (протеинурия, микрогематурия) и острой почечной недостаточностью (анурия, увеличение сывороточной концентрации креатинина до 332 мкмоль/л), которая потребовала лечения гемодиализом. Подтвердить диагноз аГУС позволили относительно постепенное начало заболевания (слабость, снижение аппетита, рвота, абдоминальный и геморрагический синдром), развитие полного симптомокомплекса ТМА в виде микроангиопатического гемолиза (Кумбс-негативная анемия, шизоцитоз, снижение концентрации гаптоглобина, увеличение активности ЛДГ в сыворотке крови), тромбоцитопении и острого почечного повреждения. Дополнительным доводом в пользу развития комплемент-опосредованной ТМА послужила выявленная гипокомплементемия – снижение концентрации С3-компонента комплемента, что свидетельствует о его потреблении. Причинами вторичной ТМА могут быть различные аутоиммунные заболевания, в том числе системная красная волчанка, системная склеродермия и антифосфолипидный синдром, злокачественные опухоли, ВИЧ-инфекция, грипп H1N1, злокачественная артериальная гипертония, лечение некоторыми лекарственными препаратами, такими как хинин, интерферон, ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус), ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус), противоопухолевые препараты (цисплатин, гемцитабин, митомицин, ингибиторы VEGF и тирозинкиназы) [5]. Все перечисленные этиологические факторы у нашего пациента отсутствовали. Первичная ТМА, помимо аГУС, развивается при тромботической тромбоцитопенической пурпуре (ТТП), типичном ГУС и пневмококк-ассоциированном ГУС. У большинства (90-95%) детей отмечается так называемый типичный или постдиарейный ГУС [6], который в настоящее время именуют STEC-ГУС (Shiga-Toxin продуцирующая *Escherihia coli*) [5]. Причинами его могут быть шига (STEC)- и веротоксин (VTEC)-продуцирующие бактерии (энтерогеморрагическая *E. coli*, штамм O 157:H7 и другие штаммы, *Shigella dysenteriae* I типа). Скрининг на STEC-ГУС необходим всем больным с признаками поражения желудочно-кишечного тракта, особенно с диареей, которая у ребенка отсутствовала. Данных в пользу ГУС, ассоциированного со *Streptococcus pneumoniae*, который встречается в основном у детей младше 2 лет, также не было. У нас не было возможности немедленного определения активности ADAMTS13, однако повышение сывороточной концентрации креатинина >150-200 мкмоль/л в сочетании с числом тромбоцитов >30 × 10^9/л позволили исключить диагноз ТТП [5].

Х.М. Эмирова. Если суммировать сказанное выше, то диагностика аГУС осуществляется в два этапа. На первом этапе устанавливают наличие симптомокомплекса ТМА, на втором – проводят дифференциальную диагностику с первичными (ТТП, STEC-ГУС и аГУС) и вторичными ТМА. Проявления ТМА включают в себя тромбоцитопению (<150 × 10^9/л или снижение более чем на 25% по сравнению с исходным числом тромбоцитов) и микроангиопатическую гемолитическую анемию (механическое повреждение мембран эритроцитов при контакте с тромбами) в сочетании с поражением почек и/или других органов. К признакам микроангиопатического гемолиза относят Кумбс-негативную анемию, шизоцитоз (фрагментированные эритроциты в мазке крови при внутрисосудистом гемолизе), повышение активности ЛДГ, снижение содержания гаптоглобина. Шизоциты имеют остроконечные выступы, которые образуются из-за неправильного соединения краев разорванной мембраны (рис. 1). При ТМА их число превышает 0,1%. Гаптоглобин (от слова *hapto* – связывать) – это белок плазмы крови, относящийся к фракции α_2-глобулинов и связывающий гемоглобин. Усиленное разрушение эритроцитов в кровяном русле приводит к увеличению поступления гемоглобина в кровь и, соответственно, к снижению содержания гаптоглобина, так как его образование при гемолизе не увеличивается. Соответственно, снижение концентрации гаптоглобина – это важный признак внутрисосудистого гемолиза. И наконец, при гемолизе повышается сывороточная активность ЛДГ – индикатора практиче-

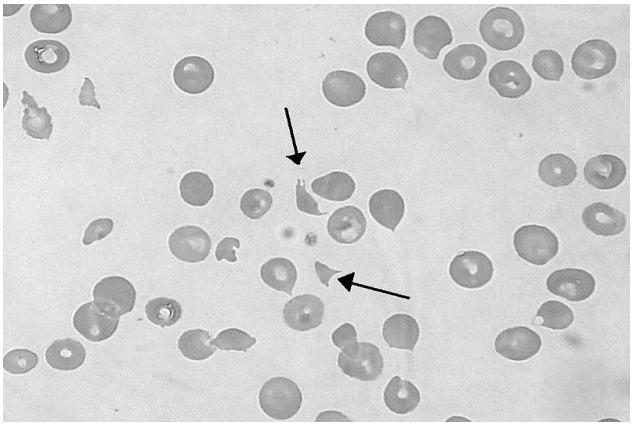


Рис. 1. Шизоциты в мазке периферической крови

ски любого повреждения клеток (почек, печени, сердца, скелетных мышц, эритроцитов). Развитие поражения почек (острое почечное повреждение, мочевой синдром) и/или вовлечение центральной нервной системы (ЦНС), сердца, желудочно-кишечного тракта, легких у пациентов с микроангиопатическим гемолизом и тромбоцитопенией позволяет диагностировать ТМА. Трудности диагностики аГУС связаны с тем, что недостаточная информированность врачей об этой патологии приводит к неправильной трактовке клинико-лабораторных данных на ранних сроках заболевания. Также очень сложно заподозрить аГУС при неполном симптомокомплексе ТМА, который встречается у 20% пациентов. Так, известно, что в 6% случаев у пациентов с аГУС нет признаков микроангиопатического гемолиза, у 13-44% – потребления тромбоцитов. Для исключения STEC-ГУС у пациентов с признаками поражения желудочно-кишечного тракта показаны следующие исследования [5]: посев кала для выявления культуры STEC (среда Mac Conkey для *E. coli* O157:H7), определение шига-токсина в кале/ректальном мазке и в крови методом ПЦР, определение антител к липополисахариду наиболее распространенного в данном регионе серотипа *E. coli*. Доля ГУС, ассоциированного со *Streptococcus pneumoniae*, составляет около 5% всех случаев ГУС у детей. Исключать его следует в возрасте до 5 лет (посев или ПЦР крови или ликвора, реакция активации Т-лимфоцитов, положительная прямая проба Кумбса). Для дифференциальной диагностики аГУС с ТТП определяют активность ADAMTS-13 до начала плазмотерапии. ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13) – металлопротеаза, принадлежащая к семейству пептидазных белков ADAM, биологическая роль которых заключается в деградации экстрацеллюлярного домена трансмембранных белков. Этот фермент, расщепляющий фактор Виллебранда и предотвращающий его контакт с поверхностью эндотелия и тромбоцитами, является универсальным регулятором тромбообразования. При повреждении эндотелия сосудов высвобождаются запасы фактора Виллебранда, что приводит к потреблению ADAMTS13 и снижению его активности. Дефицит или отсутствие активности этого фермента играют ключевую роль в патогенезе ТТП, приводя к накоплению в циркуляции сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда вследствие дефекта их деградации [7]. Активность ADAMTS-13 в норме составляет 80-110%. Снижение ее до 10% и менее свидетельствует в пользу диагноза ТТП. У больных с таким уровнем активности ADAMTS-13 следует определять в крови анти-ADAMTS-13-антитела, так как описаны два механизма нарушения активности ADAMTS-13: приобретенный дефицит из-за образования аутоантител к ADAMTS-13 (приобретенная ТТП) и генетический дефицит из-за гомозиготной или компаундной гетерозиготной мутации в гене ADAMTS-13 (врожденная ТТП). У пациентов с аГУС активность ADAMTS-13 может быть снижена, однако всегда превышает 10%. Снижение содержания C3 при нормальном уровне C4 в крови отмечается не более чем у 50% пациентов с аГУС, поэтому нормальное его значение не исключает диагноз. Тем не менее, снижение этого компонента комплемента свидетельствует о его потреблении и может служить дополнительным доводом в пользу этого диагноза. Биопсия почки не требуется для диагностики аГУС, однако ее следует выполнить, если диагноз вызывает сомнение, например, при наличии массивной протеинурии, неполного симптомокомплекса ТМА, неэффективности плазмотерапии, подозрении на вторичные формы ТМА.

Н.Б. Нигматуллина. Нужно ли проводить генетическое исследования для подтверждения диагноза аГУС?

Х.М. Эмирова. У детей и взрослых как с семейным, так и спорадическим аГУС чаще всего встречаются мутации (более 100) гена фактора комплемента H (CFH) – основного регуляторного фактора альтернативного пути активации комплемента, блокирующего образование C3-конвертазы и ускоряющего ее распад. Чаще встречается носительство одной гетерозиготной мутации, которое может сопровождаться низким содержанием CFH в плазме или функциональным его дефицитом. В последнем случае концентрация CFH в плазме у 87% пациентов нормальная. CFH играет ключевую роль в защите эндотелиальных клеток от активации комплемента, а также участвует в регуляции функции тромбоцитов за счет блокады активации комплемента на их поверхности, что способствует снижению риска тромбообразования. Реже у больных аГУС встречаются мутации генов, кодирующих фактор комплемента I (CFI), мембранный кофакторный протеин (MCP) или тромбомодулин (THBD). CFI – это сериновая протеаза, которая расщепляет C3b в присутствии растворимых и/или мембраносвязанных кофакторов и приводит к образованию неактивного iC3b. MCP, экспрессирующийся на поверхности клеток, связывает C3b и является кофактором CFI, а THBD выполняет функцию мембраносвязанного кофактора CFI и ускоряет инактивацию C3b под действием CFI. Проводить генетическое исследование для подтверждения диагноза аГУС необя-

зательно, так как мутации генов регуляторных белков альтернативного пути активации комплемента выявляют всего у 60-70% больных семейным аГУС и 30% пациентов со спорадической формой болезни. Соответственно, отрицательные результаты скрининга не исключают диагноз. Идентификация генетических мутаций требуется только перед трансплантацией почки, при семейных случаях, рецидивах аГУС и при отмене экулизумаба. Выполнение генетического скрининга при подготовке к трансплантации почки является обязательным, так как риск рецидива аГУС, определяющего прогноз, зависит от вида мутаций. Известно, что при мутациях генов CFH, C3 и CFB он значительно выше, чем при мутациях гена MCP и CFI.

С.С. Рахимжанова. У нашего пациента отмечалась типичная для ТМА триада: тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия и ОПП. Какие еще органы могут поражаться при аГУС?

Х.М. Эмирова. ОПП – это типичное проявление аГУС. У части больных (17%) его формированию предшествует умеренный мочевой синдром (протеинурия, микрогематурия) без нарушения функции почек. Развитие терминальной почечной недостаточности или смерть отмечают во время первого эпизода аГУС у 33-40% больных, а в течение года после установления диагноза – у 65% [8]. Олигоурия/анурия, а также гиперренинемия вследствие ишемии почек приводят к развитию артериальной гипертонии. При ТМА почки являются органом-мишенью из-за большей уязвимости почечного микроциркуляторного русла. Базальная мембрана клубочков не имеет связанных с поверхностью регуляторов комплемента, поэтому фенестрированный эндотелий чувствителен к активации комплемента. Также доказано, что клетки эндотелия клубочков зависят от фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), вырабатываемого и выделяемого подоцитами, обусловливающего регенерацию сосудистого эндотелия и поддержание его здоровья [9,10]. У 20% пациентов с аГУС отмечаются внепочечные проявления, связанные с поражением микроциркуляторного русла различных органов и систем [11]. Для реализации экстраренальных проявлений ТМА требуется более сильное суммарное эндотелиальное стрессорное воздействие на эндотелий по сравнению с более уязвимым почечным микроциркуляторным руслом, что и объясняет более редкое вовлечение других органов и систем при аГУС. Чаще всего встречаются неврологические проявления, в том числе психомоторное возбуждение, сонливость, спутанность сознания, судороги, энцефалопатия, нарушения мозгового кровообращения, кома. У трети больных наблюдаются диарея и другие желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боль в животе, ишемический колит, панкреатит). Возможно развитие ТМА миокарда, сопровождающейся сердечной недостаточностью, реже – инфарктом миокарда. Н.Л. Козловская и соавт. описали поражение сердца у 5 из 17 больных с аГУС [12]. У 4 из них поражение сердца проявлялось острой сердечной недостаточностью в дебюте болезни практически одновременно с ОПП, а у 1 – инфарктом миокарда. При эхокардиографии у 4 пациентов выявили снижение фракции выброса левого желудочка до 39-49%. Все пациенты были в возрасте до 30 лет, что позволяло исключить наличие атеросклероза коронарных артерий (у одного пациента была выполнена также коронарная ангиография, подтвердившая отсутствие стеноза основных коронарных артерий). Поражение микрососудистого русла легких может быть причиной развития геморрагического альвеолита или острого респираторного дистресс-синдрома взрослых. Достаточно часто выявляют двусторонние инфильтраты в легких. У большинства пациентов наблюдается выраженный отечный синдром (периферические отеки вплоть до анасарки, гидроторакс, гидроперикард, асцит), причиной которого считают резкое увеличение проницаемости сосудов, вызванное C3a и C5a компонентами комплемента через освобождение больших количеств гистамина. Вовлечение в процесс кожи (некрозы и ишемическая гангрена) встречается редко, но может оказаться недиагностируемым осложнением применительно к комплемент-опосредованной ТМА [13].

М.Б. Бамыш. У нашего пациента лечение было начато с плазмообмена, который оказался недостаточно эффективным, кроме того, отмечались гипотония и анафилактоидная реакция, в то время как после введения двух доз экулизумаба восстановились число тромбоцитов и концентрация гемоглобина, что позволило прекратить гемотрансфузии. Каковы современные подходы к лечению аГУС?

Х.М. Эмирова. Если говорить о европейском опыте, то терапией первой линии у детей является назначение экулизумаба, а у взрослых – плазмотерапия. В России всем детям и взрослым с аГУС лечение начинают с плазмотерапии в режимах инфузий свежезамороженной плазмы или плазмообмена (последний считают предпочтительным). Эффективность плазмотерапии в контролируемых клинических исследованиях не изучалась, но подтверждается многолетним опытом ее применения, хотя частота восстановления гематологических показателей и функции почек не превышает 50%. Введение свежезамороженной плазмы, содержащей функционально активные регуляторные белки системы комплемента, позволяет устранить дефицит факторов H и I и подавить тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла за счет компонентов плазмы, оказывающих протеолитическое действие на мультимеры факторов Виллебранда, антикоагулянтов и компонентов системы фибринолиза. При плазмообмене удаляются также эндогенные ингибиторы комплемента. Плазмотерапию рекомендуется начинать в первые 24 ч после госпитализации и продолжать до нормализации числа тромбоцитов, прекращения гемолиза (нормализации активности ЛДГ) и улучшения функции почек. При отсутствии выраженной тромбоцитопении и кровоточивости плазмотерапию сочетают с внутривенным введением стандартного гепарина или введением малых его доз (2500-5000 ЕД) в емкость со свежезамороженной

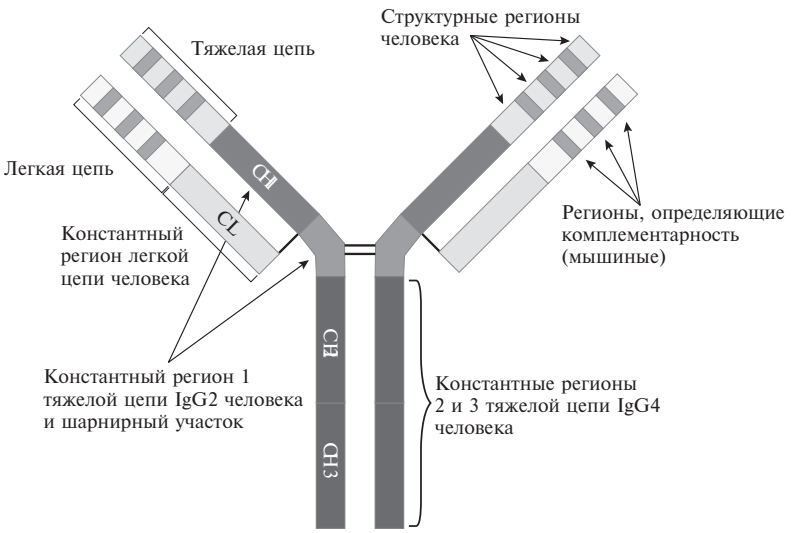


Рис. 2. Строение экулизумаба

плазмой перед инфузией. Оценка эффективности плазмотерапии должна проводиться после 5 плазмообменов. Критериями неэффективности плазмотерапии являются: число тромбоцитов <150 × 10^9/л, повышенная активность ЛДГ или отсутствие значимого снижения (по крайней мере на 25%) уровня креатинина в сыворотке крови. Для коррекции анемии в остром периоде проводят трансфузии эритроцитной массы, а в позднем – назначают средства, стимулирующие эритропоэз. Также у пациентов с ОПП следует своевременно начать заместительную почечную терапию. Инновационным направлением в лечении пациентов с аГУС стала разработка экулизумаба (Солирис, “Alexion”, США) – гуманизированных моноклональных антител, взаимодействующих с С5 компонентом комплемента и блокирующих провоспалительные и цитолитические эффекты активации терминальной части этой системы [14,15]. Данный препарат был зарегистрирован в США и странах Евросоюза в 2011 г., а в России – в 2013 г. Выделяют три пути активации комплемента – классический (иммунокомплексный), альтернативный и лектиновый. Конечный этап всех трех путей – образование С5-конвертазы, которая расщепляет С5 на С5а и С5b. С5а – это мощный анафилатоксин, который вызывает хемотаксис лейкоцитов, повышает проницаемость сосудов и индуцирует образование вторичных провоспалительных медиаторов [16]. С5b соединяется с С6, С7, С8 и С9 с образованием мембраноатакующего комплекса (МАК), который стимулирует выделение медиаторов и вызывает лизис клеток, в частности эритроцитов. Экулизумаб – это гуманизированные мышиные моноклональные антитела к С5, состоящие из константных участков иммуноглобулина человека и участков иммуноглобулина мыши, встроенных в вариабельные области легкой и тяжелой цепей человеческого антитела (рис. 2). Длительность периода полувыведения экулизумаба составляет около 272 ч, что позволяет вводить его внутривенно один раз в 2 недели. Пациентам с аГУС экулизумаб назначают при неэффективности или плохой переносимости плазмотерапии, плазмозависимости, экстраренальных проявлениях ТМА, рецидивирующем течении заболевания или семейном его характере, наличии субклинической гемолитической активности (повышение активности ЛДГ, снижение концентрации гаптоглобина) и нормализации гематологических маркеров ТМА при сохраняющейся хронической болезни почек. Назначение экулизумаба, не дожидаясь результатов лабораторных тестов (ADAMTS-13 и шига-токсин), показано также пациентам с подозрением на аГУС, находящимся в тяжелом состоянии, обусловленном развитием диализзависимой ОПП и поражением ЦНС (судороги, кома). Степень восстановления функции почек обратно коррелирует со сроком между началом эпизода аГУС и терапии экулизумабом. Терапия экулизумабом предотвращает летальный исход при своевременном назначении терапии, обеспечивает достижение и поддержание гематологической ремиссии ТМА, улучшение, поддержание или продолжение улучшения функции почек, в ряде случаев позволяет отказаться от проведении трансплантации или гарантирует успешное ее проведение при утраченной функции почек из-за аГУС, а также повышает качество жизни пациентов с этой патологией. Причинами неэффективности терапии экулизумабом могут быть недостаточность дозы препарата, потеря его с мочой при массивной протеинурии, изменение интервала между введениями, а также нарушение условий хранения и холодовой цепи при транспортировке препарата. Длительность лечения экулизумабом не определена. Считается, что терапия должна продолжаться пожизненно или может быть в ряде случаев (достижение стойкой ремиссии) отменена через 2 года от начала лечения с последующей оценкой активности заболевания [5]. У детей раннего возраста отмена терапии должна быть отложена до достижения ребенком возраста более 3-5 лет [17].

В.Х. Алтынова. Эффективность экулизумаба при аГУС была установлена в двух 26-недельных открытых, неконтролируемых исследованиях в целом у 34 больных [18]. В первое исследование включали пациентов с прогрессирующей ТМА (число тромбоцитов <150 × 10^9/л и снижение >25%), которым было проведено по крайней мере 4 сеанса плазмообмена или инфузии свежезамороженной плазмы за неделю до скрининга. У всех больных была снижена функция почек, а диагноз был установлен за 9,7 месяцев (медиана) до скрининга. Во втором исследовании принимали участие пациенты с длительным анамнезом аГУС (медиана 48,3 месяца) и хронической болезнью почек (3 стадии у 90%), у которых число тромбоцитов было стабильным на фоне

плазмотерапии (по крайней мере каждые 2 недели, но не чаще 3 раз в неделю). В двух исследованиях 15 больных перенесли трансплантацию почки, а 8 пациентов получали лечение гемодиализом. Первичным критерием эффективности в первом исследовании было увеличение числа тромбоцитов, а во втором – отсутствие проявлений ТМА, таких как тромбоцитопения, необходимость в плазмотерапии или начало лечения диализом. В первом исследовании лечение экулизумабом привело к значительному увеличению числа тромбоцитов в среднем на 73 × 10^9/л через 26 недель (p<0,001) и на 91 × 10^9/л через 64 недели (p<0,001). Число тромбоцитов достоверно увеличивалось уже через 7 дней после начала лечения и нормализовалось к этому сроку у 53% больных. Во втором исследовании доля пациентов, у которых отсутствовали проявления ТМА, составила 80% через 26 недель и достигла 85% через 62 недели. После начала лечения экулизумабом трансфузии свежезамороженной плазмы были прекращены у 88% больных в первом исследовании и у всех пациентов во втором исследовании. В обоих исследованиях терапия экулизумабом вызывала достоверное улучшение функции почек. В течение первых 26 недель скорость клубочковой фильтрации увеличилась в среднем на 32 мл/мин/1,73 м^2 в первом исследовании (p=0,001) и на 6 мл/мин/1,73 м^2 во втором исследовании (p<0,001). В первом исследовании у 4 из 5 больных было прекращено лечение диализом. В обоих исследованиях более ранняя терапия экулизумабом была более эффективной и вызывала более значительное увеличение расчетной СКФ. Недавно были опубликованы результаты еще одного многоцентрового, открытого, неконтролируемого исследования экулизумаба у 41 взрослого пациента с АГУС [19]. Первичной конечной точкой 26-недельного исследования был полный ответ, характеризовавшийся нормализацией показателей крови (число тромбоцитов ⩾150 × 10^9/л, активность ЛДГ ниже верхней границы нормы) и сохранением функции почек (увеличение сывороточной концентрации креатинина менее чем на 25% по сравнению с исходной). Полный ответ был достигнут у 30 (73%) из 38 больных, завершивших исследование. У всех 35 больных, которым проводились плазмообмен или инфузии свежезамороженной плазмы, удалось прекратить плазмотерапию. Двадцать четыре больных исходно получали лечение диализом. У 5 из них функция почек восстановилась до назначения экулизумаба, а у 15 (79%) из оставших 19 пациентов лечение диализом было прекращено во время терапии экулизумабом.

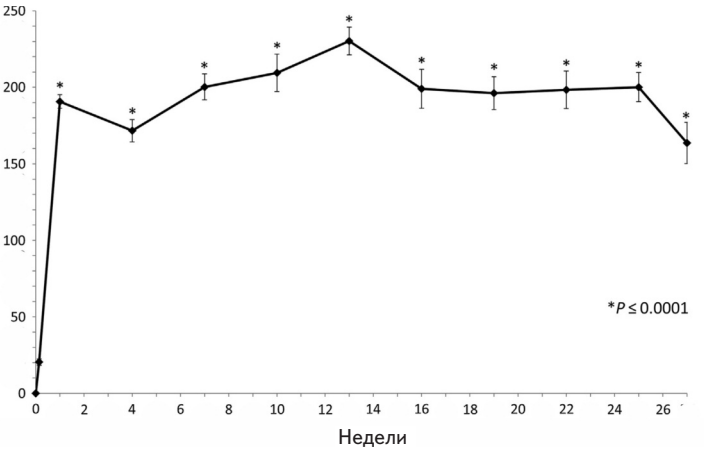


Рис. 3. Изменение среднего числа тромбоцитов (×10^9/л) при 27-недельной терапии экулизумабом у 22 детей с аГУС

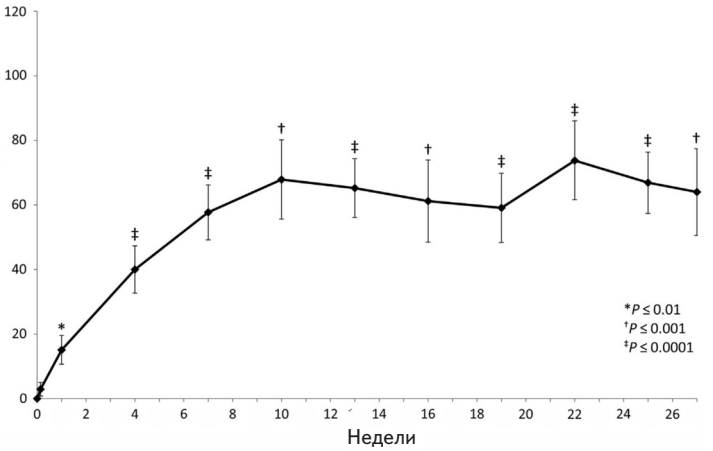


Рис. 4. Изменение средней рСКФ (мл/мин/1,73 м^2) при 27-недельной терапии экулизумабом у 22 детей с аГУС

С.Е. Исаков. Изучались ли эффективность и безопасность экулизумаба у детей?

Х.М. Эмирова. В перечисленные выше клинические исследования включали только взрослых пациентов (старше 18 лет). Недавно были опубликованы результаты первого проспективного исследования экулизумаба у 22 детей в возрасте от 5 месяцев до 17 лет [20]. У 16 из них диагноз был установлен впервые, 11 больных получали лечение диализом, а 2 – перенесли трансплатацию почки. Через 26 недель полный ответ на лечение был достигнут у 14 больных. У 18 больных нормализовались показатели крови, а у 16 – снизилась сывороточная концентрация креатинина на 25% (рис. 3, 4). Плазмотерапия была прекращена у всех больных, а у 9 из 11 пациентов, получавших лечение диализом, удалось прекратить заместительную почечную терапию. Переносимость препарата была хорошей. Случаев смерти или менингококковых инфекций не зарегистрировали.

В.Х. Алтынова. Следует ли соблюдать специальные меры предосторожности при лечении экулизумабом?

Х.М. Эмирова. Дефицит МАК повышает риск развития менингококковых инфекций, поэтому перед началом лечения экулизумабом у пациентов до 18 лет необходимо проведение иммунизацию менингококко-

вой, гемофильной и пневмококковой вакцинами. У пациентов старше 18 лет предусмотрена вакцинация только менингоккоковой вакциной. Если вакцинация выполнена менее чем за 14 дней до введения первой дозы препарата, показан профилактический курс антибиотикотерапии, которую начинают с первого дня введения препарата и продолжают до 14-го дня после вакцинации. При отсутствии вакцинации профилактический курс антибиотиков необходимо начинать с 1-го дня введения препарата и проводить на всем протяжении периода введения (при противопоказаниях к вакцинации) или до 14-го дня после вакцинации пациента. Для профилактики используют только антибиотики, проникающие через гематоэнцефалический барьер: пенициллины (амоксициллин, ампициллин), цефалоспорины 3-4 поколения, фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин). Также необходимо строго соблюдать протокол лечения экулизумабом, так как удлинение времени между введениями препарата или снижение его дозы приводят к неадекватной блокаде комплемента и, соответственно, к отсутствию ожидаемого эффектов от этой терапии.

Представленное наблюдение у 5-летнего ребенка иллюстрирует типичную клиническую картину заболевания, проявлявшегося ОПП в сочетании с тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией. Именно типичное начало аГУС способствовало своевременной диагностике этого заболевания. Назначение в ранние сроки экулизумаба – гуманизированных моноклональных антител, взаимодействующих с С5 компонентом комплемента – привело к быстрому достижению гематологической ремиссии ТМА в виде восстановлении числа тромбоцитов и концентрации гемоглобина. Степень восстановления функции почек обратно коррелирует со сроком между дебютом аГУС и инициацией таргетной терапии. Поэтому продолжение инфузий экулизумаба в данном случае должно улучшить функцию почек. Кроме того, для определения прогноза и длительности терапии экулизумабом необходимо проведение генетического скрининга в плановом порядке.

1. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:1844-59.
2. Kaplan BS, Leonard MB. Autosomal dominant hemolytic uremic syndrome: variable phenotypes and transplant results. Pediatr Nephrol 2000;14(6):464-8.
3. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Macher MA, Niaudet P, Guest G, Boudailliez B, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2007;18:2392-2400.
4. Попа А.В., Лифшиц В.И., Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю., Зверев Д.В., Панкратенко Т.Е. Современные представления об атипичном гемолитико-уремическом синдроме. Педиатрия 2011;90(4):134-9.
5. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Нефрология и диализ 2015;17(3):242-64.
6. Макарова Т.П., Эмирова Х.М., Зверев Д.В., Осипова Н.В. Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей. Практическая медицина 2012;7: 57-61.
7. Козловская Н.Л., Хафизова Е.Ю., Боброва Л.А., Бобкова И.Н., Кучиева А.М., Варшавский В.А. и др. Роль дефицита ADAMTS13 в развитии тромбозов микроциркуляторного русла почек, не ассоциированных с тромботической тромбоцитопенической пурпурой. Клиническая нефрология 2011;6:25-31.
8. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet J Rare Dis 2011;6:60.
9. Goldberg RJ, Nakagawa T, Johnson RJ, Thurman JM. The role of endothelial cell injury in thrombotic micro angiopathy. Am J Kidney Dis 2010;56(6):1168-74.
10. Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. J Clin Invest 2003;111(5):707–16.
11. Benz K, Amann K. Thrombotic microangiography: new insights. Curr Opin Nephrol Hypertens 2010;19:242-7.
12. Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Тутер Д.С., Щекочихин Д.Ю., Копылов Ф.Ю., Бондаренко Т.В. Поражение сердца у больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Клиническая нефрология 2015;5-6:32-8.
13. Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated trombotic microangiopathies. Front Pediatr 2014;2:97.
14. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Nat Biotechnol 2007;25(11):1256–64.
15. Зырянов С.К., Моисеев С.В. Клиническая фармакология и эффективность экулизумаба в лечении пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичного гемолитико-уремического синдрома. Клин фармакол тер 2014;23(1): 81-6.
16. Muller-Eberhard HJ. Molecular organization and function of the complement system. Annu Rev Biochem 1988;57:321–47.
17. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2016;31(1):15-39.
18. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic–uremic syndrome. N Engl J Med 2013;368:2169-81.
19. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol J, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: A single-arm, open-label trial. Am J Kidney Dis 2016 Mar 16.
20. Greenbaum LA, Fila M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Kidney Int 2016;89(3):701-11.

Atypical hemolytic uremic syndrome in pediatric patient

V.Kh. Altynova, Kh.M. Emirova, N.B. Nigmatullina, S.S. Rakhimzhanova, M.B. Bamysh, S.E. Isakov

The authors discuss a case of atypical hemolytic uremic syndrome in 5-years old boy. Disease manifested by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute kidney injury. Treatment with eculizumab resulted in rapid hematological remission.

Key words. *Atypical hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, end-stage renal disease, dialysis, eculizumab.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 83-89.

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Оценка потребления противоэпилептических препаратов в амбулаторной практике

Е.Н. Бочанова[1], Н.А. Шнайдер[1], С.К. Зырянов[2], Д.В. Дмитренко[1], Д.А. Журавлев[1], К.Г. Ноздрачев[1], В.В. Богданов[1], О.Ф.Веселова[1]

[1]ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск
[2]ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Цель. Сравнительный анализ потребления противоэпилептических препаратов у взрослых, страдающих эпилепсией, в амбулаторной практике по системе льготного лекарственного обеспечения Красноярского края за 2011—2014 годы.

Материал и методы. Для анализа потребления использовали ATC/DDD методологию. Потребление представлено в виде DDD/1000 льготополучателей в день.

Результаты. Самым высоким был уровень потребления препаратов вальпроевой кислоты (319,48—273,77), ниже — бензобарбитала (221,05—153,14), карбамазепина (95,88—87,18), топирамата (43,13—48,06). За 4 года в наибольшей степени увеличилось потребление препаратов леветирацетама и лакосамида.

Заключение. С целью сокращения потребления противоэпилептических препаратов с неблагоприятным профилем безопасности необходимо проведение обучающих семинаров для врачей всех специальностей, оказывающих медицинскую помощь рассматриваемой категории больных.

Ключевые слова. *Эпилепсия, противоэпилептические препараты, потребление, ATC/DDD методология, фармакоэпидемиология.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (3), 90-92.

Льготное лекарственное обеспечение пациентов, страдающих эпилепсией, подразумевает обеспечение лекарственными средствами (ЛС) для лечения в амбулаторных условиях за счет средств федерального и краевого бюджетов, согласно установленным нормам законодательных и нормативных документов Российской Федерации и Красноярского края [1]. Обычно анализ организации льготного лекарственного обеспечения заключается в оценке количества выписанных рецептов, общей стоимости отпущенных лекарственных препаратов или группы лекарственных препаратов [1,2]. Оценку рациональности затрат на лекарственные препараты можно провести методом ABC/VEN анализа — широко известного метода фармакоэкономической оценки, позволяющего выявить не только наиболее затратные группы лекарственных препаратов, но и определить долю затрат на второстепенные ЛС для исключения их закупок [2,3]. Но эти методы анализа не позволяют оценить количественные данные о структуре использования ЛС, необходимые для качественной характеристики лекарственных назначений и определения соответствия закупаемых препаратов современным клиническим рекомендациям [4].

Для этих целей ВОЗ рекомендует применение методологии ATC/DDD в качестве международного стандарта лекарственной статистики. ATC-код — это уникальный код каждого лекарственного препарата в соответствии с анатомо-химической-терапевтической классификацией лекарственных средств, а DDD (*defined daily dose*) — установленная суточная доза ЛС для взрослых, ориентировочно приближенная к средней поддерживающей дозе при использовании ЛС по основному показанию. Потребление ЛС рассчитывается как количество DDD на 1000 человек в сутки. Например, 10 DDD на 1000 человек в сутки означает, что в среднем 1% пациентов получают данное лечение каждый день

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, дом 1.

[5].

Целью настоящего исследования была оценка потребления ПЭП в амбулаторной практике в системе льготного лекарственного обеспечения Красноярского края в 2011-2014 гг.

Материал и методы

На основании базы данных Министерства здравоохранения Красноярского края анализировали отпуск лекарственных препаратов за счет средств федерального и регионального бюджетов жителям Красноярского края в возрасте 18 лет и старше, страдающим эпилепсией, в 2011 и 2014 гг. Выборка осуществлялась по коду заболевания G40 по Международной классификации болезней (МКБ, 1995). Для каждого международного непатентованного наименования (МНН) ПЭП проведен расчет количества использованных DDD на 1000 льготополучателей в день (DDD/1000 льготополучателей в день). Величина DDD взята из справочника лекарственных средств Формулярного комитета (2010) [6].

Результаты

Потребление ПЭП, отпущенных пациентам с эпилепсией суммарно по федеральной и региональной льготам, составило в среднем 662 DDD/1000 льготополучателей в день. В 2014 гг. потребление составило 94% от такового в 2011 г. (рис. 1). 80% потребления ПЭП приходилось на вальпроаты, бензобарбитал и карбамазепин, однако структура использованных ПЭП существенно изменилась (табл. 1).

Вальпроаты выпускаются в виде сиропа вальпроата натрия, капсул вальпроевой кислоты и таблеток вальпроевой кислоты и вальпроата натрия. Потребление вальпроатов в 2011–2014 гг. было самым высоким и составляло более 40% от суммарного потребления ПЭП, в том числе с учетом внедрения в Красноярском крае персонализированного подхода к дозированию вальпроатов на основании фармакогенетического профиля [7-10].

Потребление барбитуратов (фенобарбитала и бензобарбитала) значительно превышало таковое ПЭП 2 и 3 поколения. Бензобарбитал по уровню потребления ежегодно находился на втором месте после вальпроатов. Однако потребление бензобарбитала снизилось за анализируемый период и составило в 2014 году около 70% от уровня 2011 г.: 153,14 и 221,05 DDD/1000 льготополучателей в день, соответственно. Уменьшение потребления фенобарбитала более чем в 3 раза (с 11,55 до 3,07 DDD/1000 льготополучателей в день в 2011 и 2014 гг., соответственно) является положительной динамикой.

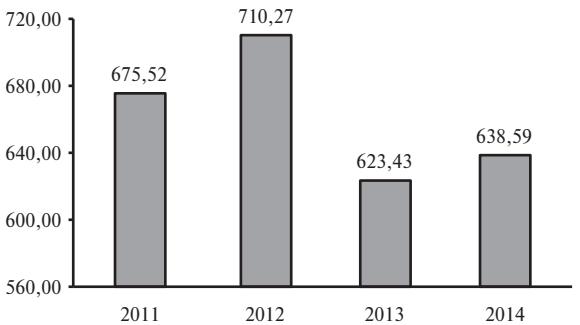


Рис. 1. Потребления ПЭП федеральными и региональными льготополучателями (DDD/1000/день) в Красноярском крае (2011–2014 гг.)

ТАБЛИЦА 1. Структура потребления ПЭП федеральными и региональными льготополучателями в Красноярском крае в 2011–2014 г. (DDD/1000 льготополучателей в день)

	2011	2012	2013	2014
Бензобарбитал	221,05	203,02	175,06	153,14
Вальпроевая кислота	286,14	319,48	273,77	295,99
Карбамазепин	95,88	95,20	87,18	87,42
Клоназепам	0,75	0,99	1,29	1,16
Лакосамид	0,78	0,85	3,94	6,16
Ламотриджин	12,16	16,56	11,29	17,43
Леветирацетам	1,52	3,25	16,24	19,21
Окскарбазепин	2,45	6,50	4,23	6,62
Примидон	0,09	0,26	0,29	0,33
Топирамат	43,13	50,73	45,55	48,06
Фенобарбитал	11,55	13,44	4,52	3,07
Этосуксемид	0,00	0,00	0,06	0,00
Всего	675,52	710,27	623,43	638,59

Потребление карбамазепина было достаточно стабильным и варьировалось от 95,88 до 87,18 DDD/1000 льготополучателей в день. Пациенты получали препараты карбамазепина как короткого, так и длительного действия. Применение ретардных форм карбамазепина позволяет избежать пиков концентрации ЛС и снижает вероятность развития побочных эффектов, а также обеспечивает эффективное подавление эпилептических припадков, в том числе ночных [11]. Потребление топирамата за анализируемый период существенно не изменилось (43,13-48,06 DDD/1000 льготополучателей в день). Потребление ПЭП второго и третьего поколений было низким, однако за 4 года потребление леветирацетама увеличилось в 12 раз, лакосамида – в 8 раз.

Обсуждение

За последнее десятилетие количество ПЭП, представленных на фармацевтическом рынке различных стран, существенно увеличилось [12]. Появились новые ПЭП с улучшенной фармакокинетикой. Многие из них минимально или вообще не связываются с альбумином плазмы крови и/или элиминируются преимущественно почками без участия системы цитохрома P450, что обеспечивает меньший риск лекарственного взаимодействия. Какое место занимают такие ПЭП в реальной клинической практике?

По данным анализа структуры продаж противоэпилептических препаратов в Украине (DDD, %), 62,00% приходится на карбамазепин, 18,06% – на фенитоин, 13,54% – на вальпроевую кислоту, 5,35% – на бензобарбитал, 0,46% – на этосуксимид, 0,28% – на клоназепам, 0,27% – на ламотриджин, 0,02% – на топирамат [12]. По результатам проведенного анализа структуры использования ПЭП в системе льготного лекарственного обеспечения населения Красноярского края выявлено, что самым высоким было потребление препаратов

вальпроевой кислоты (в среднем 293,85 DDD/1000 льготополучателей в день). Монотерапия вальпроатами эффективна при лечении эпилепсии и эпилептических синдромов у детей и взрослых. Кроме того, вальпроевая кислота и ее производные широко применяются в составе комбинированной противоэпилептической терапии и считаются препаратами выбора при всех типах эпилепсии и эпилептических припадках [13].

Карбамазепин является препаратом выбора у пациентов с поведенческими и психическими расстройствами, в том числе не страдающих эпилепсией. Анализ продаж не позволяет выделить долю препарата, закупаемую для пациентов, страдающих эпилепсией. Это, по нашему мнению, привело к столь значительной разнице в оценке уровня потребления карбамазепина.

Обращает на себя внимание высокое потребление бензобарбитала, значительно превышающее потребление ПЭП 2 и 3 поколения. Уменьшение потребления бензобарбитала в 2014 г. на 30% по сравнению с 2011 г. и фенобарбитала более чем в 3 раза является положительной динамикой. В настоящее время барбитураты рассматривают в качестве ПЭП резерва. Это обусловлено их низкой безопасностью и плохой переносимостью, в том числе высокой нейротоксичностью и влиянием на систему микросомальных ферментов печени (особенно фенобарбитал) [13]. Побочные эффекты фенобарбитала, в том числе ухудшение памяти, необратимое снижение интеллекта, психозы, делают его применение нежелательным, особенно у детей [13].

Топирамат является препаратом широкого спектра действия и может применяться при любых формах фокальной эпилепсии, а также генерализованных формах и атонических приступах падения [14], однако он может ухудшать когнитивные функции и психоэмоциональный статус пациентов.

Наибольший рост потребления за указанный период отмечен для препаратов леветирацетама и лакосамида, но в общей структуре потребления их доля остается низкой – 3% и 1%, соответственно. Вероятно, одной из причин является отсутствие этих ПЭП в перечнях лекарственных препаратов для федеральных и региональных льготополучателей [1], что затрудняет для врача их назначение.

Таким образом, анализ структуры использования противоэпилептических препаратов в системе льготного лекарственного обеспечения населения с применением методологии ATC/DDD позволяет получить объективную информацию о доле ПЭП различных поколений. С целью сокращения потребления ПЭП с неблагоприятным профилем безопасности необходимо проведение обучающих семинаров для врачей различных специальностей, оказывающих медицинскую помощь больным эпилепсией.

1. Бочанова Е.Н., Журавлев Д.А., Ноздрачев К.Г. и др. Организация льготного лекарственного обеспечения больных эпилепсией в Красноярском крае. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2015;3:24-31.
2. Комиссинская И.Г., Степченко А.А., Рыжова Е.В. Оценка потребления лекарственых средств для лечения хронической обструктивной болезни легких в системе льготного лекарственного обеспечения населения. Фармакоэкономика 2009;1:32-8.
3. Спичак И.В., Вареных Г.В. Оптимизация лекарственной помощи детям с эпилепсией в условиях стационара. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье" 2009;4:134-7.
4. Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
5. Зиганшина Л.Е., Маклецова С.А., Ниязов Р.Р. и др. Методические рекомендации по проведению клинико-фармакологического анализа использования лекарственных средств в программе ДЛО при помощи информационных систем. М., 2007.
6. Справочник лекарственных средств Формулярного комитета 2010. URL: http://www.rspor.ru/index.php?mod1=preparats&mod2=db2 (Дата обращения: 10.02.2015).
7. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В., Шаповалова Е.А., Бочанова Е.Н. Токсичность препаратов вальпроевой кислоты. Клини фармакол фармакоэкономика 2011;3(4):15-27.
8. Shnaider NA, Sychev DA, Pilyugina MS, Dmitrenko DV, Bochanova EN, Shapovalova EA. Importance of the pharmacokinetics of valproic acid in an individualized approach to the treatment of epileptic women of fertile age. Neuroscience Behav Physiol 2012;42(9):963-8.
9. Shnayder NA, Pilyugina MS, Dmitrenko DV, Bochanova EN, Shapovalova EA, Erikalova SA, et al. Pharmacogenetics of valproic acid as unmodified risk factor of adverse drug reactions. Medical Health Sci J 2011;7:20-8.
10. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Егорова А.Т., Бочанова Е.Н., Веселова О.Ф., Кантимирова Е.А. и др. Эпилепсия и беременность. М.: Медика, 2014.
11. Михеев СМ. Финлепсин: мифы и реальность. РМЖ 2001;9(7-8):338-40.
12. Юрьев К.Л. Медикаментозное лечение эпилепсии у взрослых пациентов: обзор доказательных клинических рекомендаций. Украинский медицинский журнал 2004;4:5-27.
13. Ушкалова Е.А. Проблемы безопасности и качества противоэпилептических препаратов. Фарматека 2007;7:79-86.
14. Карлов В.А., Фрейдкова Н.В., Жидкова И.А. и др. Оценка эффективности топирамата при длительной терапии эпилепсии. Фарматека 2011;19:90-4.

Consumption of antiepileptic medications in the outpatient practice

E.N. Bochanova, N.A. Shnayder, S.K. Zyranov, D.V. Dmitrenko, D.A. Zhuravlev, K.G. Nozdrachev, V.V. Bogdanov, O.Ph. Veselova

Aim. To study the changes in the consumption of antiepileptic drugs in adult outpatients with epilepsy in the Krasnoyarsk Territory over 4 years.

Material and methods. We used ATC/DDD methodology to study the consumption of antiepileptic medications in 2011-2014.

Results. The highest consumption was found for valproic acid (319.48-273.77/1000). It was lower for benzobarbital (221.05-153.14/1000), carbamazepine (95.88-87.18/1000), topiramate (43.13-48.06/1000). The highest growth in consumption over 4 years was shown for levetiracetam and lacosamide.

Conclusion. Educational seminars for physicians caring for epileptic patients are required to reduce the consumption of antiepileptic drugs with unfavourable safety profile.

Key words. *Epilepsy, antiepileptic drugs, expenditure, ATC/DDD methodology, pharmacoepidemiology.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 90-92.