



# КАРДИОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

№ 2 (8) 2014 • ИЗДАНИЕ ДЛЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ РОССИИ И СТРАН СНГ

## Экстрасистолия: лечить или не лечить?

Экстрасистолы – это преждевременные возбуждения и сокращения всего сердца или его отделов, импульс для которых обычно исходит из различных участков проводящей системы сердца.

В настоящее время выделяют две группы больных экстрасистолией – имеющих органическое поражение сердца и без такового.

Актуальность данного заболевания заключается в отсутствии в клинической практике четкого понимания случаев, при которых следует проводить терапию больных с подобными нарушениями сердечного ритма и случаев, при которых этого делать не только не нужно, но и опасно для пациента.

На сегодняшний день нет шкалы, позволяющей оценить состояние больного экстрасистолией. Существует классификация Лауна, которая изначально была предложена в качестве прогностической, но с течением времени стало ясно, что подобная градация может быть отнесена только к случаям острого инфаркта миокарда и ишемии и при других состояниях не несет никакого прогностического значения.

Тем не менее данная классификация отражает 6 классов (степеней) экстрасистол в зависимости от их тяжести:

- 0 – нет эктопической активности;
- 1 – редкие монофокальные экстрасистолы (менее 30 в час);
- 2 – частые монофокальные экстрасистолы (более 30 в час);
- 3 – мультифокальные экстрасистолы;
- 4А – два последовательно идущих импульса (куплеты);
- 4Б – три и более последовательных импульса (неустойчивая желудочковая тахикардия);
- 5 – желудочковые экстрасистолы типа R на T.

Распространенность экстрасистол довольно высока в популяции. Они диагностируются у пациентов с самым широким спектром заболеваний, не только кардиологических. Нередко подобные нарушения сердечного ритма постоянно регистрируются у практически здоровых людей. Так, например, желудочковые экстрасистолы при однократном обследовании здоровых людей обнаруживаются в небольшом проценте случаев (около 1%), однако при длительном мониторинговании – до 80%.

Согласно результатам исследования ARIC, в котором приняли участие 15 792 человека в возрасте от 45



Рафаэль  
Гегамович  
Оганов

Главный редактор газеты «Кардиология сегодня», академик РАМН, засл. деятель науки РФ, почетный президент РКО, президент фонда «Кардиопрогресс»  
roganov@gnicrpt.ru

### Дорогие коллеги!

Наш текущий номер почти полностью посвящен нарушениям сердечного ритма. Мы постарались рассмотреть эту проблему в ракурсе как консервативного, так и хирургического лечения аритмий.

### С Л О В О Р Е Д А К Т О Р А

В теме номера мы касаемся области вторичной профилактики инсультов при нарушениях сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца.

В последнее время появляется все больше и больше новых пероральных антикоагулянтов. За новыми препаратами не успевают клинические рекомендации, старые схемы себя изживают. Мы предлагаем современному врачу свою помощь в том, чтобы во всем этом разобраться и выбрать наилучшую стратегию лечения для каждого пациента.

Расстройства сердечного ритма могут иметь функциональную или органическую природу. Экстрасистолии встречаются довольно часто, в том числе и у практически здоровых людей. Мы предлагаем разобраться: когда все-таки нужно лечить эту патологию?

Общепринятых показаний нет и для перехода к оперативному лечению нарушений ритма. О современных методиках такого лечения мы также рассуждаем на страницах газеты.

В терапии нарушений сердечного ритма могут представлять интерес и препараты, не оказывающие непосредственного антиаритмогенного действия. В комбинации с классическими средствами они способны снизить риск кардиогенной смерти.

В свете комплексного подхода к лечению сердечно-сосудистых патологий мы рассматриваем не только проблему аритмий. В одном из разделов детально рассмотрен подход к лечению коморбидных больных с артериальной гипертензией.

### Т Е М А Н О М Е Р А

## Варфарин и его наследство: новая эра антикоагулянтов или эра новых антикоагулянтов?

**Нередко фибрилляции предсердий (ФП) сопутствует ишемическая болезнь сердца (ИБС). Современные рекомендации предлагают таким пациентам принимать варфарин, но сегодня врачи имеют под рукой массу более совершенных пероральных антикоагулянтов (ПАК). Проблема в отсутствии надлежащей доказательной базы. К тому же национальные рекомендации значительно отстают от данных новейших клинических испытаний. Когда доктору следует опираться на гайдлайны и когда – на здравый смысл?**

24 сентября 1955 г. 34-й президент США Дуайт Эйзенхауэр играл в гольф в клубе неподалеку от Денвера. Внезапно он почувствовал боль в желудке. «Изжога», – подумал президент, ведь он как раз съел гамбургер с несколькими кусками бермудского лука. Позже он вернулся домой и заснул, но к полуночи его разбудила сильная боль в груди – и более она не исчезала. У президента диагностировали инфаркт миокарда (ИМ).

### Сладкий клевер

В начале 20-х годов XX века канадский ветеринар Фрэнк Шофилд (Frank Schofield) определил, что причиной массового падения скота на севере США послужил заплесневелый силос из донника

(сладкого клевера). Коровы ели испорченное сено, а потом погибали от множественных кровотечений. Шофилд подтвердил это в опыте на кроликах, а восемь лет спустя другой ветеринар – Л.М. Родерик (L.M. Roderick) – связал это состояние с недостаточным функционированием белка протромбина.

*Уже 70 лет варфарин считается эталоном антикоагулянта. В России он был зарегистрирован лишь в 2001 г. в виде дженерика, почти полвека спустя после его внедрения в клиническую практику на Западе.*

Антикоагулирующее вещество из испорченного клевера не удавалось выделить еще довольно долго. Только в 1939 г. Гарольд Кэмпбелл (Harold Campbell) под руководством Карла Линка (Karl Link) смог получить 6 мг кристаллического антикоагулянта дикумарола, в 1940 г. дикумарол был синтезирован и его связь с кровотечениями окончательно подтвердилась.

Дикумарол стал первым лекарственным препаратом из класса антикоагулянтов, и уже с 1941 г. успешно применялся в терапии. К. Линк продолжил работу над созданием более мощного лекарства,

и в 1948 г. был синтезирован варфарин (Wisconsin Alumni Research Foundation + окончание -arin, оставшееся от кумарина). Он быстро приобрел популярность в качестве яда для грызунов, пока в 1951 г. призывник армии США не попытался свести счеты с жизнью с его помощью. Парень полностью выздоровел после те-

рапии витамином К, заставив клиницистов по-новому взглянуть на варфарин. В 1954 г. его одобрили к применению в медицине.

Одним из первых, кто принимал варфарин, был Дуайт Эйзенхауэр.

### Эталон антикоагулянта

Уже 70 лет варфарин считается эталоном антикоагулянта. Он ингибирует редуктазу витамина К, препятствуя восстановлению его активной формы (гидрохинон) из неактивной (эпоксид). В связи с этим в печени нарушается синтез

# Варфарин и его наследство: новая эра антикоагулянтов или эра новых антикоагулянтов?

➔ 1 факторов II (протромбин), VII, IX и X. В России он был зарегистрирован лишь в 2001 г. в виде дженерика, почти полвека спустя после его внедрения в клиническую практику на Западе. Оригинальный препарат – кумадин – в нашей стране так никогда и не появлялся.

В кардиологии варфарин применяют как средство вторичной профилактики. Он пока единственный препарат, разрешенный к применению у пациентов с ФП и ИБС. Доказательные базы на этот счет существуют уже более 10 лет.

В 2001 г. норвежцы представили Европейскому обществу кардиологов результаты исследования WARIS II. Пациенты со стабильной ИБС, перенесшие ИМ, принимали варфарин (в дозе, позволяющей поддерживать международное нормализованное отношение (МНО) на уровне 2,8–4,2) или аспирин 160 мг в день, или аспирин 75 мг в день + варфарин (МНО 2,0–2,5). Период наблюдения составил около 4 лет. Первичная конечная точка включала в себя смерть пациента, повторный ИМ, ишемический инсульт. Оказалось, что каждый пятый пациент, принимающий аспирин, рискует получить эти осложнения. Для варфарина и комбинированной терапии риски оказались примерно равными – 16,7 и 15 % соответственно. Частота инфарктов и инсультов в этих группах была вполнину ниже, чем в первой; смертельные исходы случались с одинаковой частотой.

Эпизоды нефатальных больших кровотечений в последних двух группах встречались, однако, почти в 3 раза чаще, чем у пациентов, принимавших аспирин. Малые кровотечения – в 2,6 раза чаще в группе варфарина и в 3,4 раза – при сочетанной терапии.

Выходит, что варфарин и комбинированная терапия одинаково лучше аспирина предупреждают коронарные события. Но

*Варфарин и комбинированная терапия (варфарин + аспирин) одинаково лучше аспирина предупреждают коронарные события. Но во втором случае пациент бонусом получает скачок кровотечений.*

во втором случае пациент бонусом получает скачок кровотечений. Исследования ASPECT и APRICOT-2 пополнили общую копилку наблюдений до 20 тыс. пациентов, показав примерно такие же результаты.

«Адекватные дозы ПАК, – писал доктор Ричард Беккер (Richard E. Becker) из University of Massachusetts Medical School (Вустер, штат Массачусетс) в комментариях к результатам WARIS II, – снижают количество повторных ИМ и инсультов, но за это нужно платить ценой кровотечений».

Однако интерес к монотерапии ИБС и ФП варфарином подул даже чуть раньше: после двух крупных исследований CARS и CHAMP, которые показали, что при более низких целевых значениях МНО инфаркты и инсульты случаются так же часто, как при монотерапии аспирином.

«Вполне вероятно, – пророчествовал Р. Беккер более 10 лет назад, – что во многих странах антиагреганты останутся в стандартах терапии вторичной профилактики после перенесенного ИМ. Но результаты WARIS II нельзя сбрасывать со счетов».

Варфарин все же несовершенен. Его узкое терапевтическое окно требует жесткого контроля МНО. Целый ряд факторов – различающихся как между разными больными, так и у одного и того же человека (неодинаковое содержание витамина К в пище) – оказывают влияние на конечный эффект. Алкоголь, диуретики, амиодарон, производные сульфаниламидов значительно усиливают эффект варфарина. И этот список можно продолжить

Так, необходимость разработки ПАК с более предсказуемыми параметрами фармакокинетики и фармакодинамики, более широким терапевтическим индексом стала почти очевидной.

## Рекомендации и трансформации

Современные рекомендации говорят, что больным со стабильной ИБС и ФП достаточно монотерапии ПАК. Но то, что писал Р. Беккер в комментариях к WARIS II, еще имеет место быть: любой терапевт, который видит диагноз ИБС, автоматически назначает аспирин в дополнение к терапии ПАК.

«Пациенту достаточно монотерапии, – подтверждает проф. В.А. Сулимов, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. – Антикоагулянт способен решить обе задачи – и профилактики кардиоэмболических осложнений, и профилактики коронарных катастроф. Потому что как только вы добавите аспирин, никакого дополнительного эффекта не получите – только удвоите риск возможных кровотечений».

«Пациенту достаточно монотерапии, – подтверждает проф. В.А. Сулимов, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. – Антикоагулянт способен решить обе задачи – и профилактики кардиоэмболических осложнений, и профилактики коронарных катастроф. Потому что как только вы добавите аспирин, никакого дополнительного эффекта не получите – только удвоите риск возможных кровотечений».

Во всех случаях речь, конечно, идет о варфарине. Но на сегодняшний день мы имеем уже четыре новых ПАК (НПАК) – дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан. И никакой доказательной базы по применению НПАК у пациентов с ИБС на данный момент не существует. Все препараты прошли клинические испытания, где их эффективность и безопасность сравнивали с эталоном – варфарином. И вроде бы они не хуже. И вроде бы все современные рекомендации можно легко трансформировать на НПАК... Давайте разбираться.

## «Не хуже»

«НПАК еще более эффективны, – говорят производители. – Они не требуют регулярного лабораторного контроля, имеют меньший риск фатальных и внутричерепных кровоизлияний...» И снова, конечно, по сравнению с варфарином. А так ли это?

*На сегодняшний день мы имеем уже четыре НПАК – дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан. И никакой доказательной базы по применению НПАК у пациентов с ИБС на данный момент не существует.*

Стоит отметить, что все современные НПАК проходили клинические испытания по методу non-inferior («не хуже»). Исследование типа non-inferior допускает, что новое лекарство существенно не превосходит по эффективности традиционное, но обладает определенным преимуществом – лучшей безопасностью, удобством в применении... Допускается также, что новый препарат менее эффективен, но эта разница, как считается, не будет клинически значимой.

ton University, St. Louis. – Зато они одинаково безопасны для пациентов, принимающих амиодарон или другие ингибиторы Р-гликопротеина».

Однако побочные действия проявили себя с неожиданной стороны: дабигатран независимо от дозы достоверно увеличивает риск коронарных осложнений. Необъяснимо, но другой прямой ингибитор тромбина – исчезнувший ксимелагатран – дает точно такие же результаты.

*Исследование типа non-inferior («не хуже») допускает, что новое лекарство существенно не превосходит по эффективности традиционное, но обладает определенным преимуществом – лучшей безопасностью, удобством в применении... Допускается также, что новый препарат менее эффективен, но эта разница, как считается, не будет клинически значимой.*

## Фактор два

Гонка НПАК началась только в 2000-х годах, когда появился первый прямой ингибитор тромбина **ксимелагатран (Эксанта)**. Он успешно прошел все клинические испытания, предполагалось, что он способен вытеснить из практики не только варфарин, но и гепарин с аспирином. Вскоре, однако, выяснилось, что он наносит существенный урон печени, и в Food and Drug Administration (FDA) его не одобрили. Чуть позже дизайн исследования SPORTIF III стал эталоном для всех последующих испытаний НПАК.

**Дабигатран (Прадакса)** – новый конкурентный ингибитор тромбина (фактора II). Исключая из гемостаза только один фактор, исследователи надеялись получить меньше геморрагических осложнений.

В 2009 г. в исследовании RE-LY сравнили действие варфарина с дабигатраном в двух разных дозах – 110 и 150 мг 2 раза в сутки у пациентов с ФП при средней продолжительности наблюдения 2 года. Золотой середины исследователи не достигли: малые дозы дабигатрана не хуже варфарина предупреждают инсульты и системные тромбоэмболии, но риск кровотечений при этом ниже. А высокие дозы (150 мг 2 раза в сутки) достоверно лучше снижают эти показатели, поддерживая кровотечения на том же уровне.

## Фактор Ха

**Ривароксабан (Ксарелто)** – НПАК, однократный прием которого позволяет заморозить активность фактора свертывания Ха почти на 24 ч.

Исследование ROCKET AF следовало буквально по пятам клинических испытаний дабигатрана. Организаторы отдельно проанализировали первичные конечные точки (все те же, инсульт и системная эмболия) для всех пациентов, кто начал клиническое испытание, и тех, кто получал лечение в соответствии с протоколом на всем его протяжении. В первом случае ривароксабан показал себя лучше варфарина, во втором – не хуже.

Эпизоды кровотечений встречались примерно одинаково. Так вышло, однако, потому что ривароксабан значительно опережает варфарин по числу кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Впрочем, вскоре стало понятно, что эта беда преследует все ингибиторы Ха-фактора вкупе с дабигатраном.

«Интересно, что и ривароксабан, и дабигатран значительно сократили количество эпизодов именно геморрагического инсульта. Почему – непонятно», – написали два профессора: гематолог Грегори дель Зоппо (Gregory J. del Zoppo) и статистик Миша Элиасцив (Misha Eliasziw). Они, однако, предполагают, что эти препараты не влия-

*«Анализ по вторичным конечным точкам может представлять интерес для формирования гипотез, но ни в коем случае не должен отражаться в выводах исследования», – отмечает проф. С.Ю. Марцевич.*

«Высокие дозы более эффективны, а малые – более безопасны, – написал доктор Брайан Гейдж (Brian F. Gage) из Washing-

ют на комплекс тканевого фактора и фактора VIIa, в то время как антагонист витамина К варфарин значи-



➔ 2 тельно снижает количество проконвертина (VIIa).

Вслед за ривароксабаном появился еще один прямой ингибитор фактора Ха – **апиксабан (Эликвис)**.

В сентябре 2011 г. завершилось исследование ARISTOTLE, результаты которого называли едва ли не прорывом. У пациентов с ФП апиксабан в сравнении с варфарином достоверно снизил риск инсультов и системных эмболий, равно как и количество кровотечений и смертей. До этого ни одному из новых антикоагулянтов не удавалось достичь снижения всех конечных точек одновременно.

Оценивая результаты ARISTOTLE, глава исследования Кристофер Гранджер (Christopher Granger) сказал, что «апиксабан можно назвать той самой золотой серединой», которой не достигли в исследовании RE-LY. Правда, он не добился снижения количества ишемических инсультов, в отличие от высоких доз дабигатрана.

«Апиксабан – первый из НПАК, который показал значительное снижение смерти в сравнении с варфарином, независимо от ее причины», – заявила Джессика Мега (Jessica L. Mega, MD, MPH) в предисловии к ARISTOTLE.

В этом, однако, находят слабое место исследования: смерть не оценивали как первичную конечную точку, и есть мнение, что такие выводы могут показаться некорректными. К тому же снижение смертности (как вторичной конечной точки) было на грани статистической достоверности ( $p = 0,047$ ).

«Анализ по вторичным конечным точкам может представлять интерес для формирования гипотез, но ни в коем случае не должен отражаться в выводах исследования», – отмечает Сергей Юрьевич Марцевич, профессор кафедры эпидемиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Совсем недавно, в ноябре 2013 г., были обнародованы результаты ENGAGE AF-TIMI 48 – испытания еще одного препарата из класса быстродействующих прямых ингибиторов фактора Ха – **эдоксабана (Ликсуана)**. Высокие дозы (60 мг) показали себя лучше в предотвращении инсульта и системной эмболии, тогда как низкие дозы эдоксабана (30 мг) варфарину незначительно проиграли («не хуже» в пределах статистической достоверности).

Количество геморрагических инсультов, как это свойственно всем новым НПАК, сократилось, а кровотечений из ЖКТ – увеличилось. Эпизоды ишемических инсультов оказались на том же уровне, правда, их количество увеличилось больше при 30 мг.

В итоге исследователи пришли к выводу, что обе дозы эдоксабана с точки зрения эффективности проявили себя не хуже варфарина, а в отношении безопасности – лучше. Осталось дождаться одобрения со стороны FDA.

### Разбор полетов

Итак, на сегодняшний день у нас есть четыре альтернативных препарата, которые более-менее одинаково показали себя в клинических испытаниях. Более чем достаточно, чтобы запутать любого практикующего врача. Давайте попробуем «разложить» все по полочкам.

– **Простота использования.** НПАК просты в использовании, а варфарин требует четкого контроля уровня МНО. Этого легко добиться в условиях клинического испытания, но в реальной жизни пациенты

наблюдаются преимущественно в амбулаторном звене. Данная проблема беспокоит не только российских врачей, но и их зарубежных коллег.

«Хотя рекомендации и требуют поддержания МНО в районе 2,0–3,0, в обычной клинической практике этого удается добиться только у 60 % пациентов», – писали проф. Г. дель Зоппо и проф. М. Элиасцив.

– **Контроль эффективности.** У нас совсем нет показателей, отражающих эффект терапии НПАК. В то время, когда для контроля эффективности антагонистов витамина К существует МНО, а для непрямых антикоагулянтов – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), у пациентов, принимающих НПАК, значения МНО и АЧТВ никак не соотносятся с дозой лекарства.

*Немцы проанализировали данные своей реальной клинической практики и пришли к выводу, что спустя 9 мес после начала терапии 90,7 % пациентов продолжали принимать ривароксабан, в то время как дабигатран уже через полгода принимали только 74,3 %. Меньше шансов забыть о таблетке, когда в день она всего одна... Пропуск очередной дозы препарата может поставить пациента на край гибели.*

– **Приверженность лечению.** Варфарин имеет длительный период полураспада и применяется 1 раз в день. Почти все НПАК, кроме ривароксабана, применяются 2 раза в день. Немцы проанализировали данные своей реальной клинической практики (Дрезден) и пришли к выводу, что спустя 9 мес после начала терапии 90,7 % пациентов продолжали принимать ривароксабан, в то время как дабигатран уже через полгода принимали только 74,3 %. Меньше шансов забыть о таблетке, когда в день она всего одна.

– **Быстрота действия.** Действие варфарина нарастает в течение первых 2 сут после начала приема, достигая максимального эффекта на 3–5-й день. Максимальная концентрация в плазме эдоксабана наблюдается уже через 1–2 ч, дабигатрана – через 2–3 ч, остальных НПАК – через 4 ч. НПАК начинают действовать быстрее, заканчивают тоже. Хорошо? Да, но пропуск очередной дозы препарата может поставить пациента на край гибели.

– **Взаимодействие.** Варфарин известен также тем, что его фармакокинетика зависит от всего на свете: будь то содержание витамина К в пище, специфичный гормональный фон, антибиотики или, что актуально для пациентов с ФП, амиодарон.

Про НПАК пока такого не говорят. Но все они в разной степени чувствительны к ингибиторам Р-гликопротеина и цитохрома Р450 3А4 (кетоконазол, карбамазепин, амиодарон, верапамил, эритромицин, хинидин...). Известно, однако, что дабигатран нужно с осторожностью сочетать с верапамилом или амиодароном, четко отслеживая возможность кровотечений. Ривароксабан, например, такого не требует.

– **Передозировка.** История варфарина как препарата началась с передозировки, которую успешно пролечили витамином К. Для НПАК не существует специфических антидотов: анестезиологи Хилари Уоллес (Hilary Wallace) и Марк Дэвис (Mark Davies) в своей статье в British Medical Journal метко выразились, что «прежде чем менять старый автомобиль на новый, хорошо бы проверить у него тормоза». Были, однако, успешные попытки переливать пациентам концентраты факторов протромбинового комплекса, концентраты активированных факторов протромбинового комплекса, рекомбинантный фактор VIIa

после передозировки дабигатрана и ривароксабана, однако клиническая эффективность метода пока не доказана.

– **Стоимость.** «Варфарин привлекает своей низкой стоимостью даже с учетом затрат на анализы МНО, – пишет Дж. Мега. – Пока только дабигатран может соревноваться с ним в экономической эффективности в терапии ФП. Тем не менее, несмотря на то что прямые ингибиторы тромбина и фактора Ха составляют довольно привлекательную альтернативу, так они не скоро вытеснят варфарин».

– **Нежелательные явления.** Дабигатран еще на стадии клинических испытаний показал, что он опережает варфарин по числу ИМ. После того как он вышел на рынок, стали приходить сообщения о случаях ишемического инсульта у пациентов с протези-

рованными клапанами сердца. Чуть позже это подтвердилось в исследовании RE-ALIGN. Учитывая, что НПАК – совсем молодые лекарства, их особенности еще не вполне изучены. Что еще может случиться «в поле»? Особенно если учесть, что пациенты с ФП – это всегда коморбидные пациенты.

К тому же практически все НПАК увеличивают риск кровотечений из ЖКТ. Доктор Илк Сипаи (Ilke Sipahi) из University Hospitals and Case Medical Center (Кливленд) в ноябре 2013 г. опубликовал данные метаанализа 4 исследований (RE-LY,

*«Прежде чем менять старый автомобиль на новый, хорошо бы проверить у него тормоза», – метко выразились Хилари Уоллес и Марк Дэвис.*

RE-COVER, RE-MEDY и RE-COVER II). Да, кровотечений на фоне дабигатрана оказалось больше. Предикторами таких эпизодов служат старший возраст, инсульт в анамнезе, дисфункция печени и почек. Элэйн Хайлек (Elaine M. Hylek) из Boston University Medical Center считает, что в случае с НПАК основную роль играет состояние почек пациента.

Но никто не говорил, что этих нежелательных явлений нельзя избежать. «Во всех случаях комбинированной антитромботической терапии для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений нельзя за-

*«Ключевой вопрос у больных с ИБС и ФП – необходимость и длительность двух- или трехкомпонентной антитромботической терапии, – считает проф. В.А. Сулимов. – НПАК – вообще terra incognita. Вся концепция строится на здравом смысле и ни на чем больше: доказательной базы нет».*

бывать об использовании ингибиторов протонной помпы, блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов и антацидов», – говорит проф. Виталий Андреевич Сулимов.

### Негласные правила

Проф. Валентин Фустер (Valentin Fuster), Сэмюэл Ван (L. Samuel Wann) и проф. Сян Коннели (Sean Connolly) попробовали вместе сформулировать определенный список показаний для назначения варфарина.

В него вошли хронические заболевания почек, острый коронарный синдром (ОКС) в сочетании с ангиопластикой и стентом, гипертрофическая кардиомиопатия, детский и подростковый возраст. Также проблема цены, риск плохой приверженности, потребность в антидоте и плохая переносимость НПАК добавили плюсов варфарину.

### Здравый смысл

Пожалуй, все карты выложены на стол. Что еще может повлиять на выбор врачом антикоагулянтной терапии для пациентов с ИБС и ФП? Например, форма ИБС: стабильная или ОКС; лечение: чрескожное коронарное вмешательство или только медикаментозная терапия; какой стент планируется использовать, голометаллический или покрытый; и сколько времени прошло от момента имплантации стента.

«Ключевой вопрос у пациентов с ИБС и ФП – необходимость и длительность двух- (варфарин + клопидогрел) или трехкомпонентной (варфарин + аспирин + клопидогрел) антитромботической терапии, – считает проф. В.А. Сулимов. – НПАК – вообще terra incognita. Вся концепция строится на здравом смысле и ни на чем больше: доказательной базы нет».

Здравый смысл диктует: самое важное – сделать как можно короче период антитромботической терапии, чтобы снизить риск кровотечений.

Чуть выше приведены результаты исследований WARIS II, ASPECT и APRICOT-2, на основании которых современные гайдлайны рекомендуют пациентам со стабильной ИБС и ФП монотерапию варфарином. Стабильная ИБС – 12 мес после любого перенесенного ОКС, 1 мес после elective плановой имплантации голого металлического стента и 6 мес после стентирования покрытым стентом. И предполагается, что для НПАК это тоже допустимо.

Что касается ОКС, то в августе 2012 г. появились результаты небольшого исследования WOEST. Цель – сравнить эффективность двух- и трехкомпонентной терапии на фоне чрескожного коронарного вмешательства. Оказалось, что частота кровотечений (первичная конечная точка) была в 2 раза ниже на фоне двухкомпонентной терапии (19,5 % против 44,9 %). Никакой разницы по частоте ИМ, тромбозов стентов, инсультов, реваскуляризации не было. Более того, на тройную терапию таких осложнений пришлось больше!

«Исследование показывает, что исключение из терапии аспирина не ведет к увели-

чению количества инсультов и тромбозов стентов, – прокомментировал Джон Гарольд (Dr John Harold), президент American College of Cardiology. – Однако можем ли мы делать однозначные выводы на основании всего 573 наблюдений?»

Однако данные этого исследования отчетливо задают направление, в котором будут меняться современные гайдлайны. К тому же ➔ 4

➔3 на данный момент они написаны для больных ОКС с синусовым ритмом.

Пациентам с ОКС и ФП (а их около 12–15%), считают эксперты, лучше ставить непокрытый стент – это сократит длительность трехкомпонентной терапии до месяца. Если есть высокие риски повторных ИМ – необходимо вести больного на двух препаратах в течение года. Если нет, то рекомендована монотерапия варфарином. Если стент покрытый, то тройная терапия растягивается от 3 до 6 мес (зависит от покрытия). Она может продолжаться до года, если у больного нет риска тромбоза стента. Затем – только варфарин.

То же самое касается и **планового стентирования** коронарных артерий.

Если трансформировать эти данные на НПАК, то преимущество имеют ингибиторы Ха-фактора. «Единственный препарат, который не подходит таким пациентам в качестве монотерапии, – это дабигатран. Он ассоциирован с большим числом ИМ. Его лучше сочетать с небольшими дозами аспирина», – говорит проф. В.А. Сулимов. Рекомендованная доза дабигатрана в таком случае – 110 мг 2 раза в сутки + 75–100 мг аспирина. Впрочем, очень низкие дозы ривароксабана (2,5–5 мг 2 раза в сутки) в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией в настоя-

щее время не изучались у больных ОКС и ФП.

Но если больной вообще не получил никакого интервенционного лечения ОКС и ведется медикаментозно, речь о НПАК даже не идет, – варфарин + аспирин в более низких дозах либо монотерапия варфарином.

\*\*\*

Это все – мнения экспертов, за которыми пока не успевают рекомендации. «Процесс пересмотра гайдлайнов чрезвычайно трудоемкий и занимает время. Но кровотечения на фоне тройной терапии – насущная проблема, с которой мы

сталкиваемся ежедневно. Новейшие исследования должны мало-помалу менять нашу практику. Мы не должны ждать новых рекомендаций, мы должны заставлять их тянуться вслед за собой», – подытожил Дж. Гарольд результаты исследования WOEST.

Его мысль нетрудно продолжить: совершенных препаратов сегодня не существует. Но нельзя сказать, что решения нет. Ключ – в индивидуальном для каждого пациента подходе к терапии, который опирается как на существующие рекомендации, так и на то, что диктует здравый смысл.

Материал подготовлен С. ХАКИМОВОЙ

СОБЫТИЯ

# Нестеровские чтения

**В марте 2014 г. Американская ассоциация сердца (АНА) и Американская коллегия кардиологов (ACC) выпустили рекомендации по особенностям медикаментозного и хирургического лечения заболеваний клапанов сердца. Помимо методов лечения в рекомендации были включены особенности этиологии, течения и диагностики инфекционного эндокардита как основного фактора развития заболеваний клапанного аппарата сердца.**

Инфекционный эндокардит – это заболевание сердца, характеризующееся инфицированием бактериями, грибами или риккетсиями эндокарда сердечно-сосудистых структур, преимущественно клапанов сердца, или внутрисердечных инородных материалов, располагающихся на пути тока крови, с развитием на пораженных участках эндокарда тромботических масс, содержащих микробы, деструкцией пораженных структур сердца и бактериемией [Кардиология. Национальное руководство: краткое издание. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012].

В настоящее время точные данные о распространенности инфекционного эндокардита среди пациентов как России, так и зарубежных стран отсутствуют, что связано с определенными проблемами, которые будут рассмотрены ниже. По последним данным, заболеваемость в США составляла от 5 до 7 случаев на 100 000 человек в год в период с 1970 по 2000 г. При этом наблюдается четкая связь с полом: мужчины болеют чаще (83%), чем женщины (67%) (2014 АНА/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines).

До 85% случаев инфекционного эндокардита обусловлено стафилококками, стрептококками или энтерококками. Остальной процент возбудителей приходится на грамотрицательные бактерии группы НАСЕК, другие грамотрицательные бактерии, грибы либо полимикробные ассоциации. При этом удалось выявить наиболее вероятные возбудители инфекционного эндокардита в различных эпидемиологических группах. Так, у больных с постоянными внутрисердечными устройствами типичными возбудителями являются: золотистый стафилококк, коагулазоотрицательные стафилококки, грибы, аэробные грамотрицательные бактерии, *Corynebacterium* spp. [Кардиология. Национальное руководство. М., 2012].

Патогенез инфекционного эндокардита включает в себя несколько механизмов. Среди них можно выделить три ключевых фактора: состояние организма человека (наличие

предрасполагающих факторов), бактериемия, тропность микроорганизма к эндокарду и степень вирулентности [Внутренние болезни: учебник в 2 т. Под ред. В.С. Моисеева, А.И. Мартынова, А.Н. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. Т. 1].

Среди факторов, предрасполагающих к повышенному риску развития инфекционного эндокардита, выделяют такие, которые чаще приводят к развитию заболевания (пролапс митрального клапана, дегенеративные заболевания клапанов, использование инъекционных наркотиков, протезирование клапана, врожденные аномалии) и реже (ревмокардит, идиопатический гипертрофический обструктивный стеноз, легочные системные шунты, коарктация аорты, перенесенный эндокардит, комплексный врожденный порок сердца) (Goldman's Cecil Medicine, Twenty-Fourth Edition).

Наиболее чувствительным, но неспецифическим признаком инфекционного эндокардита является лихорадка продолжительностью 1–2 нед, сопровождающаяся ознобами и повышенным потоотделением. Среди сердечных проявлений одним из прямых клинических симптомов является шум клапанной регургитации. Дополнительные симптомы сосудистых поражений могут быть связаны с выраженной недостаточностью аортального клапана или даже с сердечной недостаточностью. Среди внесердечных проявлений чаще всего наблюдаются нарушения со стороны почек, но также могут быть поражение кожи, тромбоэмболии, неврологические осложнения, септические инфаркты легких и поражения костно-мышечной системы [Кардиология. Национальное руководство. М., 2012].

В последних изданиях пересмотренных руководств отмечается, что на сегодняшний день решение проблемы раннего выявления врожденных пороков сердца не является основной целью профилактики развития инфекционного эндокардита. В рекомендациях указывается, что недостаточное соблюдение гигиены полости рта является одной из ведущих причин развития инфекционного эндокардита [Di Filippo S. Arch Cardiovasc Dis 2012; 105(8–9):454–60].

Современные проблемы ревмокардита рассматривались в рамках научно-практической конференции «Нестеровские чтения», которая проходила 23 апреля 2014 г. в Москве, в Городской клинической больнице № 1 им. Н.И. Пирогова. Заслуженный врач РФ, д.м.н., проф., заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Надежда Александровна Шостацкая представила доклад по ревматическим бо-

лезням сердца, особенно отметив новые критерии диагностики и лечения, указанные в последних рекомендациях АНА и ACC. Заслуженный врач РФ, д.м.н., проф., главный терапевт Департамента здравоохранения г. Москвы, руководитель клиники внутренних болезней, главный терапевт Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, заместитель заведующего кафедрой внутренних болезней ИУВ НМХЦ им. Н.И. Пирогова Владимир Петрович Тюрин рассказал об основных проблемах, с которыми может столкнуться практикующий врач при диагнозе инфекционного эндокардита. Профессор особо выделил, что пациенты поступают в стационар с неправильным направительным диагнозом до 76% случаев, что может сказаться на дальнейшей тактике ведения таких больных. На научно-практической конференции также высту-

пила к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, врач высшей категории Наталья Семеновна Чипигина, представившая презентацию на тему внесердечных проявлений инфекционного эндокардита и связанных с этим трудностей диагностики и лечения.

Несмотря на определение этиологического фактора инфекционного эндокардита, патогенеза и возможных методов диагностики, средняя летальность составляет около 20–25% [Кардиология. Национальное руководство. М., 2012], что подтверждает важность его включения в дифференциально-диагностический поиск при наличии симптомов, подозрительных относительно этого заболевания.

Материал подготовлен А. ГАСПАРЯН

**МЕДИЦИНА СЕГОДНЯ**

## ОБУЧЕНИЕ И СТАЖИРОВКИ ВРАЧЕЙ за рубежом

Лучшая медицинская практика в Европе на базе ведущих медицинских клиник Франции, Германии, США, Испании, Японии, Китая, Швейцарии, Израиля и др.

**ПРОГРАММЫ ОБУЧЕНИЯ:**

- По индивидуально разработанным программам для врачей и среднего медперсонала
- Стажировки на базе клиник
- Участие в школе-семинаре (выездные, телеобучение)
- Участие в показательных операциях университетских клиник

Заявку на обучение можно подать по  
 тел.: +7 (495) 419-02-99  
 e-mail: info@protiv-raka.ru      www.mctoday.ru

# Экстрасистолия: лечить или не лечить?

➔1 до 65 лет, по большей части экстрасистолы обнаруживались чаще у мужчин, нежели у женщин, у афроамериканцев по сравнению с белыми и у всех пациентов, имеющих органическое поражение сердца.

Исходя из того, что инвазивные диагностические процедуры у больных с простыми формами экстрасистолий проводятся редко, информации о механизмах данного явления существует очень мало. Эксперименты на животных показали, что генерирование экстрасистол происходит по следующим механизмам:

- re-entry (наблюдается у больных с наличием очагов фиброза как вариант измененного инфаркта миокарда);
- аномальный автоматизм сердца (наиболее вероятно является следствием электролитных нарушений, острой ишемии или приема катехоламинов);
- триггерная активность (является результатом повторной деполяризации при таких состояниях, как гипокалиемия, ишемия, инфаркт, кардиомиопатия, а также при приеме некоторых препаратов (дигоксин, средства, удлиняющие интервал QT));

Этиологические факторы могут быть функционального и органического характера. Среди функциональных причин выделяют различные вегетативные реакции, эмоциональное напряжение, курение, злоупотребление крепким чаем, кофе, алкоголем, наркотиками, психостимуляторами, прием гормональных контрацептивов, обильную еду, интоксикацию лекарственными препаратами (чаще сердечными гликозидами, антиаритмическими препаратами IA, IC, III классов), интенсивные занятия спортом («сердце спортсмена»). К причинам органического характера относят глубокие изменения в сердечной мышце в виде очагов ишемии, дистрофии, кардиосклероза, способствующие формированию электрической негомogeneity сердечной мышцы. Подобные состояния включают в себя гипертонию с гипертрофией левого желудочка, острый инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, врожденные пороки сердца, ревматические пороки сердца, миокардиты, артериальную гипертензию, различные формы кардиомиопатий (гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная). Кроме того, причинами экстрасистолий могут служить черепно-мозговые травмы, климактерические изменения в организме, анемия, заболевания надпочечников и щитовидной железы, гемохроматоз, саркоидоз, операции на сердце.

Симптомы у подавляющего большинства пациентов или отсутствуют, или слабо выражены. Как правило, больные иногда отмечают сердцебиение, ощущение «замирания», перебоев в сердце. Часто подобные проявления отмечаются пациентами в состоянии покоя, ночью или лежа на левом боку.

Наиболее характерная находка при физикальном обследовании – неправильный пульс, который является следствием экстрасистол. Аускультативно можно обнаружить усиление первого тона (при наличии асинхронного сокращения предсердий и желудочков), расщепление второго тона и компенсаторную паузу.

В качестве основного инструментального метода диагностики проводят электрокардиографию (ЭКГ), дальнейшая тактика исследования зависит от наличия или отсутствия органического поражения сердца. Для пациентов, у которых подозревается наличие экстрасистол, но они не были за-

регистрированы, показано проведение ЭКГ и суточного мониторирования в течение 24 или 48 ч, при необходимости на срок до 30 дней для увеличения вероятности обнаружения эктопической активности сердца.

У больных экстрасистолией с подозрением на органическую природу возникновения необходимо проведение 24-часового холтеровского мониторирования, эхокардиографии и стресс-теста.

Современная терапия экстрасистолий стремится быть этиотропной, поэтому подбирается согласно наличию или отсутствию органического поражения сердца.

Во многих случаях лечение непосредственно имеющегося заболевания сердечно-сосудистой системы способствовало уменьшению частоты экстрасистолий. Например, бета-блокаторы, помимо улучшения выживаемости у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда или сердечной недостаточностью, уменьшали частоту экстрасистолий, аналогичный эффект продемонстрировала антигипертензивная терапия в отношении аритмии. Однако следует отметить, что перечисленные группы препаратов не оказывают влияния на продолжительность жизни у пациентов с экстрасистолией, не имеющих органического поражения сердца. Таким образом, в случае отсутствия структурного поражения сердца больному с экстрасистолией следует разъяснить, что эктопический очаг в сердце имеет функциональный характер и специальной медикаментозной коррекции не требует, однако если аритмия существенно мешает повседневной жизни пациента, имеет смысл вначале устранить все потенциально аритмогенные факторы: нервное перенапряжение, неправильный режим дня, чай, кофе, алкоголь, курение, и только затем прибегнуть к терапии бета-блокаторами и/или блокаторами кальциевых каналов. Непосредственно на эктопический очаг эти препараты не оказывают влияния, но могут уменьшить симптомы, снижая экстрасистолическое потенцирование через механизм Старлинга. Таким образом, препаратами выбора для лечения экстрасистолий функционального генеза являются бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов. В случае невосприимчивости к предложенной медикаментозной терапии в качестве дополнительных вариантов лечения выступают антиаритмики и радиочастотная катетерная абляция.

Если экстрасистолия является вторичной по отношению к имеющемуся некардиологическому заболеванию (анемия, патологии надпочечников, щитовидной железы, гемохроматоз, саркоидоз, заболевания желудочно-кишечного тракта), то терапия должна быть направлена на лечение основной патологии.

В особую группу следует выделить пациентов с так называемыми психогенными расстройствами сердечного ритма. У таких больных жалобы на приступы сердцебиения возникают не только при незначительном физическом усилии и/или малейшем душевном волнении, но и в покое. В большинстве случаев экстрасистолия возникает или только по утрам при пробуждении, или по пути на работу на фоне субдепрессивного состояния, но прекращается при эмоциональном подъеме и смене обстановки, в частности в выходные дни и/или во время отпуска. Для больных с экстрасистолией характерна определенная периодичность, эпизодичность проявлений болезни, что нередко служит основным условием образования и фиксации болезненных ощущений. Внезапное изме-

нение сердечного ритма, ощущение перебоев и замирания, неожиданных толчков в области сердца, кратковременной остановки сердца, нередко в сочетании с легким головокружением и приливом крови к голове, вызывает у этих больных чрезвычайную тревогу.

Отличить таких больных можно благодаря красочно описанным жалобам.

Диагноз психосоматического нарушения сердечного ритма чрезвычайно сложен для врача общего профиля и даже узкого специалиста, так как раздел аритмий в кардиологии является наиболее проблематичным. Однако ряд характерных признаков, таких как отсутствие структурных изменений в области сердца, признаков декомпенсации сердечной деятельности, преходящий характер аритмий без прогрессирующих органических изменений, появление приступов в определенных жизненных ситуациях, хороший лечебный эффект от приема транквилизаторов и антидепрессантов и отсутствие эффекта от применения специальных антиаритмических препаратов, может служить веским основанием для постановки диагноза.

Глубокий интерес вызывает исследование, проведенное на кафедре факультетской терапии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Целью исследования было выявление нейрофизиологических особенностей течения заболевания у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП), а также патогенетическое обоснование применения и оценка терапевтической эффективности атипичного агониста бен-

зодиазепиновых рецепторов клоназепама в составе комплексной антиаритмической терапии. Был обследован 31 больной с пароксизмальной формой ФП без выраженных органических изменений миокарда с частотой пароксизмов в среднем 2 раза в неделю. Больные получали недостаточно эффективную антиаритмическую терапию бета-адреноблокаторами, амиодароном, соталолом, этацизином, аллапинином и комбинациями этих препаратов. Группу сравнения составили 10 больных с постоянной формой ФП. В контрольную группу вошли 15 здоровых испытуемых. С помощью аппаратно-программного комплекса Brain-Surfing (Россия) проводили повторные записи электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и последующий компрессионно-спектральный анализ с использованием алгоритма быстрого преобразования Фурье в разные периоды заболевания (межприступный, предприступный, пароксизм ФП, послеприступный). Проводили лечение клоназепамом в дозе 1,5 мг/сут, препарат добавляли к недостаточно эффективной антиаритмической терапии. Исходно и на фоне терапии клоназепамом выполняли холтеровское мониторирование ЭКГ. В результате у больных с пароксизмальной формой ФП спектральная мощность альфа-, бета- и тета-ритма подвержена значительным циклическим колебаниям в зависимости от периода течения заболевания. В межприступном периоде больные с пароксизмальной формой ФП отличались от здоровых лиц достоверным снижением спектральной мощности бета-ритма, что указывает на функциональную недостаточность ретикулярной формации при этом заболевании. В предприступном



**Плавикс® и АСК в одной таблетке**

**Коплавикс®**  
Клопидогрел 75 мг / АСК 100 мг

Объединение  
ради ЖИЗНИ

АСК — ацетилсалициловая кислота

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция).  
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

RUCLO.13.1115

➔5 периоде (0–24 ч перед пароксизмом ФП) у больных отмечен значительный рост спектральной мощности альфа-, бета- и тета-ритма, отражающий выраженную функциональную дезинтеграцию неспецифических систем мозга, осуществляющих психовегетативную регуляцию. Во время пароксизма ФП спектральная мощность альфа- и бета-ритма достоверно уменьшалась, а спектральная мощность тета-ритма продолжала увеличиваться (активация лимбического комплекса). В послеприступном периоде (0–24 ч после окончания пароксизма ФП) спектральная мощность альфа- и бета-ритма продолжала снижаться, а тета-ритма – резко падала, так что спектральные характеристики ЭЭГ в этом периоде максимально приближались к показателям контрольной группы. В процессе терапии клоназепамом у 58,1 % больных пароксизмы ФП стали реже в 2 раза и более, что сопровождалось при холтеровском мониторировании ЭКГ уменьшением количества суправентрикулярных экстрасистол на 81,9 %. При компрессионно-спектральном анализе ЭЭГ у этих больных отмечено увеличение спектральной мощности бета-ритма в среднем на 12 % от исходного, что свидетельствует об уменьшении функциональной дезинтеграции неспецифических систем мозга. Таким образом, было показано, что течение заболевания у больных с пароксизмальной формой ФП характеризуется функциональной дезинтеграцией неспецифических систем мозга (таламокортикальной, лимбической и мезэнцефальной ретикулярной формации). Атипичный агонист бензодиазепиновых рецепторов клоназепам эффективно влияет на нейрогенные механизмы, провоцирующие пароксизмы ФП.

Для больных с подобного рода аритмией целесообразно назначать противотревожные средства, так как препараты бензодиазепинового ряда, анксиолитики и антидепрессанты при длительном применении

могут вызывать привыкание и неблагоприятные побочные реакции.

Для больных с наличием органического поражения сердца следует с осторожностью подбирать антиаритмическую терапию.

Антиаритмики IC класса (флекаинид и пропафенон) являются весьма эффективными в отношении лечения экстрасистол. Тем не менее они противопоказаны пациентам, имеющим в анамнезе ишемическую болезнь сердца. Крупнейшее исследование CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) показало, что у больных, перенесших инфаркт миокарда на фоне эффективного устранения желудочковой экстрасистолии препаратами класса IC было выявлено достоверное увеличение общей смертности в 2,5 раза и частоты внезапной смерти в 3,6 раза по сравнению с больными, принимавшими плацебо. В дальнейшем увеличение смертности было выявлено и на фоне приема морацизина (CAST-II). Результаты исследования заставили пересмотреть тактику лечения не только пациентов с нарушениями ритма, но и кардиологических больных вообще.

В качестве альтернативы сегодня выступают амиодарон и соталол.

В 1999 г. были опубликованы результаты ретроспективного анализа объединенных баз данных исследований EMIAT и SAMIAT. Этот анализ был посвящен изучению взаимодействия амиодарона как наиболее часто применяющегося антиаритмика и бета-блокаторов, которые по усмотрению врачей допускались к применению у постинфарктных больных, участвовавших в этих исследованиях. Было показано, что добавление бета-блокаторов к терапии амиодароном приводит к дополнительному снижению риска аритмической смерти в 2,2 раза ( $p = 0,03$ ), риска сердечной смерти – в 1,8 раза ( $p = 0,05$ ) и риска смерти от всех причин – в 1,4 раза ( $p = 0,15$ ).

Таким образом, в настоящее время бета-блокаторы в сочетании с антиаритмическими III класса являются препаратами выбора при лечении аритмий у больных с органическим поражением сердца.

Считается, что экстрасистолии имеют минимальную клиническую значимость, особенно у пациентов без кардиологического анамнеза, однако некоторые исследования указывают на факт повышения смертности у больных с экстрасистолиями. Так, в исследовании ARIC было показано, что у пациентов без структурных поражений сердца, имеющих на протяжении 10 лет экстрасистолию, риск внезапной сердечной смерти в 2 раза выше, чем у людей, ее не имеющих. Тем не менее профилактическое лечение таких больных не показало значительного улучшения показателей смертности.

Что касается пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, то считается

ся, что частые (> 10 в час) или сложные формы экстрасистолий ухудшают прогноз у больных, перенесших инфаркт миокарда, и могут привести к ухудшению функции левого желудочка. В одном исследовании, включавшем в общей сложности 106 195 участников из популяции, путем метаанализа также доказывалось, что относительный риск внезапной сердечной смерти выше в 2,64 раза у больных с частыми экстрасистолиями. Кроме того, сочетание экстрасистол и неустойчивой желудочковой тахикардии увеличивает риск внезапной сердечной смерти и у больных с сердечной недостаточностью.

Представленная ниже таблица наилучшим образом позволяет дифференцировать экстрасистолии функционального и органического генеза.

Материал подготовлен  
А. РИЗВАНОВОЙ

Экстрасистолии функционального и органического генеза

Признак	Экстрасистолия при отсутствии органического заболевания сердца	Экстрасистолия при наличии органического заболевания сердца
Возраст	Чаще < 50 лет	Чаще > 50 лет
Влияние физической нагрузки	Экстрасистолии исчезают или урежаются	Экстрасистолии возникают или учащаются
Влияние положения тела	Экстрасистолии часто возникают в положении лежа и исчезают в вертикальном положении	Экстрасистолии часто исчезают в положении лежа
Эффект атропина	Положительный	Отсутствует
Признаки ваготонии	Часто	Отсутствуют
Частота сердечных сокращений	Чаще брадикардия	Чаще тахикардия
Характер экстрасистолии	Чаще единичные	Часто множественные, полиморфные
Изменения сегмента ST и зубца T в последующих комплексах	Обычно отсутствуют	Весьма распространены
Другие изменения ЭКГ	Обычно отсутствуют	Часто

## Лекарственное лечение аритмий

Известно, что злокачественные желудочковые аритмии, имеющие высокий риск исхода в виде внезапной кардиогенной смерти, как правило, характеризуются наличием сопутствующей органической патологии сердца. Наибольшую роль при этом играет ишемическая болезнь сердца с наличием перенесенного инфаркта миокарда, иногда приводящего к снижению насосной функции сердца, развитию сердечной недостаточности и существенному ухудшению состояния пациента.

Отчасти именно поэтому, несмотря на тенденцию к расширению показаний к оперативным вмешательствам и широкие возможности малоинвазивной хирургии, медикаментозное лечение желудочковых аритмий по-прежнему остается широко распространенной и общедоступной методикой.

По последним данным, консервативная тактика позволяет достоверно снизить риск внезапной кардиогенной смерти на 21 % у больных с желудочковыми нарушениями ритма. К терапевтическому лечению прибегают, как правило, при соответствующем желании пациента и отсутствии обязательных показаний к имплантации кардиовертера. Такие больные обычно отличаются относительно гладким течением заболевания, редкими и непродолжительными эпизодами желудочковой тахикардии, которые всегда купируются самостоятельно. Немаловажное значение придается субъективной оценке приступов пациентом. Плохая эмоциональная переносимость эпизодов нарушения ритма – повод рассмотреть возмож-

ность радикального оперативного лечения (в том числе радиочастотной абляции). Согласно результатам мультицентрового исследования MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial), консервативное лечение пациентов с желудочковыми нарушениями ритма считается недопустимым при наличии фракции выброса левого желудочка менее 40 %, или 10 и более деполяризаций в час, исходящих из эктопического очага, или высокого класса сердечной недостаточности по NYHA [Peck K.Y. et al. Int J Cardiol 2014;173(2):197–203].

Тем не менее консервативное лечение иногда остается единственным возможным выходом в случае тяжелого состояния пациента с высоким анестезиологическим операционным риском или при неэффективности выполненного хирургического вмешательства.

Сегодня известно четыре основных класса противоритмических препаратов: блокаторы натриевых (I), калиевых (II) и кальциевых каналов (IV), а также бета-адреноблокаторы (III). Консервативное лечение обычно представляет собой комбинированную терапию. При этом различные лекарственные средства и комбинации препаратов имеют разные прогностические показатели. Так, например, по данным исследований CAST I и CAST II, лечение желудочковых аритмий препаратами IC класса (флекаинид, энкаинид и др.) приводит даже к значительному повышению риска внезапной кардиогенной смерти и общей смертности [Epstein A.E. et al. J Am Coll Cardiol 1991;18(1):14–9].

Согласно современным рекомендациям европейских, американских и канадских кардиологов, в основе лечения злокачественных желудочковых аритмий должна лежать терапия соталолом или амиодароном как наиболее эффективными препаратами. Эти выводы опираются на данные исследования ESVEM (Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring), согласно которому соталол оказывается эффективнее в снижении вероятности внезапной сердечной смерти и количества приступов, чем блокаторы натриевых каналов. И хотя назначение препаратов I класса в сочетании с бета-адреноблокаторами продемонстрировало эквивалентную эффективность, практическая ценность соталолом повышается еще и тем, что он оказался высокоэффективен у пациентов, резистентных к терапии антиаритмическими I класса. [Reiffel J.A. et al. Am J Cardiol 1997;79(8):1048–53]. По результатам европейского исследования EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial), в котором приняли участие 1486 пациентов, амиодарон снижает частоту аритмической смерти на 35 % у лиц, переживших инфаркт миокарда, а по данным канадского исследования SAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) с охватом в 1202 человека – на 48,5 %.

Вместе с тем некоторые работы показывают, что ряд препаратов, не обладающих непосредственным антиаритмогенным действием, дополнительно снижают риск кардиогенной смерти при назначении в комбинации

с классическими антиаритмическими средствами. К ним относятся блокаторы альдостероновых рецепторов, снижающие риск кардиогенной смерти на 8 % при применении до 50 мг эплеренона в день совместно со стандартной антиаритмической терапией бета-адреноблокаторами. Назначение эплеренона в составе комбинированной терапии, включающей также бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, позволило снизить этот риск дополнительно на 10 %, достигнув снижения риска на 21 % в общей сложности. Такие данные были получены в ходе мультицентрового рандомизированного исследования с участием более чем 6 тыс. пациентов [Pitt B. et al. N Engl J Med 2003;348(14):1309–21].

Таким образом, современные подходы к консервативному лечению желудочковых аритмий должны основываться на многокомпонентной комбинированной терапии, включающей препараты различных классов и групп, схемы которой нужно составлять, опираясь на данные крупных современных мультицентровых исследований, проведенных в соответствии со стандартами GCP. При этом должны приниматься во внимание как объективные данные состояния здоровья пациента, так и субъективная оценка им собственного качества жизни. При недостаточной эффективности терапевтического подхода своевременно должен ставиться вопрос об оперативном лечении.

Материал подготовлен Д. БАРАНОВСКИМ

# Консенсус российских экспертов по междисциплинарному подходу к лечению метаболического синдрома: фокус на лечение артериальной гипертензии



**Виктория Борисовна Мычка**

Д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
victoria-mychka@yandex.ru

*В XXI веке мы столкнулись с пандемией, стремительно захватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран. «Распространенность метаболического синдрома в 2 раза превышает распространенность сахарного диабета, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50 %», – предупреждают эксперты Всемирной организации здравоохранения.*

Европейская ассоциация кардиологов провела уже четыре серии исследования Euro-Aspire, задачей которого является оценка риска сердечно-сосудистых осложнений. Euro-Aspire I охватывает девять стран Европы, здесь выявляемость метаболического синдрома (МС) у женщин составляет 56 %, у мужчин – 40 %. Несколько лет спустя Euro-Aspire II охватывает уже 15 стран: МС у женщин встречается в 72 % случаев, у мужчин – в 59 %. МС, согласно данным B. Isomaa et al., повышает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 10 %, общую смертность – на 13,4 %.

**Что же приводит к такому состоянию?** Генетическая предрасположенность, переизбыток, гиподинамия, стресс. Дополнительный риск как для женщин, так и для мужчин – гормональный дисбаланс.

У женщин эстрогены оказывают влияние на уровень ангиотензина (АТ) II в плазме посредством механизма отрицательной обратной связи. Женщины в перименопаузе демонстрируют меньшую активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), чем женщины в постменопаузе. К повышению активности РААС у женщин приводит и гормональный дисбаланс.

У мужчин с возрастом наблюдается постепенное снижение уровня тестостерона. Это предрасполагает у них развитие дислипидемии, инсулинорезистентности, ожирения и артериальной гипертензии (АГ).

**Жировая ткань сама по себе является метаболически активной.** Адипоциты обладают способностью вырабатывать ангиотензиноген. Он превращается в АТ I и АТ II непосредственно в жировой ткани. АТ II – фактор, способствующий дальнейшему росту и дифференцировке жировых клеток. Так замыкается «порочный круг» гиперактивации РААС у пациентов с избытком веса, и возникает вторичная АГ.

Предполагаемая модель функционального взаимодействия между прогестагенами, минералокортикоидами и глюкокортикоидами в контроле адипогенеза выглядит следующим образом. Активация минералокортикоидных рецепторов (МР) под воздей-

ствием альдостерона и глюкокортикоидов играет центральную роль в контролировании дифференциации жировой ткани посредством координированной индукции ключевых транскрипционных регуляторов адипогенеза – PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) и СЕВР $\alpha$  (ССААТ/enhancer binding protein alpha), в то время как ингибирование МР под влиянием siРНК значительно подавляет адипогенез. Прогестерон, будучи мощным антагонистом МР, а также благодаря неконкурентным механизмам на пострецепторном уровне способен вмешиваться в МР-сигнальные пути. Так он блокирует процесс конверсии жировой ткани, действуя в качестве контррегулирующей системы в противовес глюкокортикоидам и минералокортикоидам.

Висцеральный жир – активный эндо- и паракринный орган. Он обладает собственной функциональной активностью и выполняет в организме комплексную роль: секретирует простагландины, лептин, резистин, белок, стимулирующий ацетилирование (ASP), липопротеиновую липазу (LPL), белок, переносящий эфиры холестерина, аполипопротеин Е (Апо Е), белок, связывающий ретинол, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), интерлейкин-6, фактор некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ангиотензиноген, ингибитор 1-го типа активатора плазминогена (РАI-1), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), синтезирует индуцированный NO, который повышает уровень свободных жирных кислот, инсулинорезистентность и гипертриглицеридемию, простаглицлин (PGI $_2$ ), белки острой фазы (гаптоглобин,  $\alpha_2$ -кислый гликопротеин) и эстрогены (P450-ароматаза конвертирует андростендион в эстрон).

Функциональная активность жировой ткани – ключевой момент в патогенезе МС. Многие исследователи рассматривают ФНО- $\alpha$  как медиатор инсулинорезистентности при ожирении. Он снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора, тормозит экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы GLUT4 в мышечной и жировой ткани. Он способен взаимодействовать и с другими цитокинами, секретируемыми адипоцитами, – интерлейкинами-1 и 6, а также стимулировать секрецию лептина.

Лептин осуществляет свое действие на уровне гипоталамуса, регулируя пищевое поведение и активность симпатической нервной системы. Многими исследованиями показано, что в печени он может тормозить действие инсулина на глюконеогенез путем влияния на активность фосфоэнолпируваткарбоксихиназы – фермента, ограничивающего скорость глюконеогенеза. Также он может оказывать тормозящее влияние на фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора в мышечной ткани. В жировой ткани лептин может подавлять стимулированный инсулином транспорт глюкозы (аутокринное действие). Показана не зависящая от индекса массы тела положительная корреляция между продукцией лептина, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью. Однако имеется несколько сообщений о том, что лептин способен повышать поглощение глюкозы жировыми клетками.

**Так, увеличение объема висцерального жира сопровождается снижением чувствительности периферических тканей к инсулину,** которое вызывает развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена, АГ, атеросклероза, заболеваний печени, почек, репродуктивной системы, онкопатологии, что повышает риск сердечно-сосудистой и общей смертности. Развивается то, что мы называем МС.

**Каковы диагностические критерии МС?** Основной признак – «яблоко»: абдоминальный тип ожирения с преимущественным отложением жира в области живота и верхнего плечевого пояса. Окружность талии у женщин более 80 см и более 94 см у мужчин. Дополнительные критерии: АГ (артериальное давление (АД)  $\geq$  130/85 мм рт. ст.), повышение уровня триглицеридов  $\geq$  1,7 ммоль/л, снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности ( $<$  1,0 ммоль/л у мужчин;  $<$  1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности  $>$  3,0 ммоль/л, уровень глюкозы в плазме крови натощак  $\geq$  6,1 ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq$  7,8 и  $<$  11,1 ммоль/л). Наличие у пациента центрального ожирения и 2 из дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС.

Основные принципы лечения МС включают в себя снижение массы тела, коррекцию инсулинорезистентности и метаболических нарушений, антигипертензивную терапию и профилактику сердечно-сосудистых осложнений.

## Принцип № 1: лечение ожирения

Лечение ожирения включает в себя три основных направления: немедикаментозное (образ жизни – правильное питание, физическая активность), медикаментозное (для пациентов с индексом массы тела  $\geq$  30 кг/м $^2$ , у больных с МС –  $\geq$  27 кг/м $^2$ ) и хирургическое лечение.

Последнее известно также как бариатрическая хирургия. Его применяют у больных с индексом массы тела  $\geq$  35 кг/м $^2$  и коморбидными состояниями (АГ, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет (СД) 2-го типа, болезни позвоночника, болезни суставов и т.д.). Основных направлений четыре: например, бандажирование желудка позволяет добиться снижения массы тела в 2 раза, а это значит, что в 70 % случаев наступит ремиссия СД, в 60 % – разрешение АГ, в 70 % – нормализация липидного профиля, в 70 % – разрешение синдрома obstructive апноэ сна (СОАС). Рукавная резекция желудка позволяет убрать до 75 % массы тела; ремиссия СД наступит в 55 %, АГ – в 68 %, гиперлипидемии – в 35 %, СОАС – в 62 % случаев. Существует такая операция, как гастропунктирование – уменьшение объема желудка и реконструкция тонкой кишки. Потеря 75 % массы тела в 80 % случаев приводит к нормализации гликемии. Еще одна комбинированная операция – билиопанкреатическое шунтирование. Уменьшение объема желудка, реконструкция тонкой кишки, удаление желчного пузыря и червеобразного отростка убирает до 70 % массы тела, добивается почти полного разрешения СД – 98,9 %, АГ уходит в 81 % случаев, СОАС – в 95 %.

## Принцип № 2: коррекция метаболизма

Если риск развития СД по-прежнему высок, показано присоединение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен периферического действия, – метформин, акарбоза. Преобладание в клинической картине МС дислипидемии может служить основанием для назначения гиполипидемической терапии.

## Принцип № 3: антигипертензивная терапия

Лечение АГ относят к патогенетической терапии МС. Преимуществом должны пользоваться препараты, нейтрально действующие на обменные процессы. Еще лучше, если они могут корректировать инсулинорезистентность и улучшать показатели углеводного и липидного обмена. Согласно данным E. Ferrannini, A. Natali et al., 50–60 % случаев эссенциальной АГ протекают с инсулинорезистентностью.

Целевой уровень АД у больных с МС – 140/90 мм рт. ст. Препараты выбора – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов АТ II (АРА II). Они обладают всеми вышеперечисленными действиями, дополнительно улучшают функцию эндотелия, обладают кардио- и нефропротективным действием, улучшают микроциркуляцию головного мозга.

Исследование KYOTO HEART включало 3031 пациента, которым в стандартную терапию добавляли или не добавляли валсартан – новый АРА. Исследователи добились одинакового контроля АД в обеих группах, но в группе валсартана отмечалось достоверное снижение рисков сердечно-сосудистых осложнений (45 %) и регистрации новых случаев СД (33 %). Помимо этого, валсартан обладает выраженным нефропротективным действием и достоверно улучшает эректильную функцию у мужчин. Кроме стандартных для класса сартанов показаний – АГ и хроническая сердечная недостаточность – есть зарегистрированное только для валсартана показание – инфаркт миокарда. Все это делает валсартан самым назначаемым АРА в мире, эффективность и безопасность которого доказана более чем в 150 клинических испытаниях.

Неудивительно, что на фармрынке появляются все новые дженерики валсартана. Каждый из них обладает доказанной биоэквивалентностью и клинической эффективностью, сходной с оригинальным валсартаном, так что имеет смысл сравнить экономические затраты. Например, месячный курс Диована (160 мг № 28) обойдется пациенту в 1795 руб., а курс Тантордио (160 мг № 28) – в 257 руб. Тантордио – качественный дженерик валсартана, самого назначаемого сартана в мире; достойная альтернатива ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента, в том числе у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Что касается блокаторов кальциевых каналов (БКК), они также являются метаболически нейтральными, улучшают функцию эндотелия и снижают риск сердечно-сосудистых осложнений. ➔8

➔ Для лечения АГ у больных с МС преимущественно используются недигидропиридиновые БКК (верапамил, дилтиазем), которые снижают активность симпатической нервной системы и не влияют на автоматизм синусового узла.

Согласно рекомендациям Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов, у больных с МС и СД допустимо применение бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами – небиволол, карведилол. Важной особенностью небиволола является не только высокая  $\beta_1$ -селективность, но и влияние на продукцию оксида азота (NO) – одного из основных эндогенных вазодилаторов, выработка которого снижена у этой категории пациентов. Небиволол – это смесь двух энантиомеров: L-небиволол модулирует высвобождение NO, D-небиволол – блокирует  $\beta_1$ -адренорецепторы. NO обладает антиагрегационным эффектом: он препятствует агрегации тромбоцитов, развитию процессов воспаления в участках с поврежденным эндотелием, ингибирует адгезию лейкоцитов и замедляет рост гладкомышечных клеток в сосудистой стенке.

Все прочие бета-адреноблокаторы (пропранолол, метопролол, бисопролол и атенолол) не обладают антипролиферативным эффектом.

Доступная альтернатива бисопрололу – Небиватор®. Небиватор® – высокоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор III поколения с вазодилатирующими свойствами для лечения АГ, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (в составе комбинированной терапии). Коммерчески выгодная цена 5 мг №28 – 470 руб.

Мы провели небольшое исследование, которое показало, что небиволол у больных с МС (24 нед, 30 пациентов) вызывает также небольшое снижение уровня глюкозы и С-пептида. Наравне с этим после 6 нед лечения у больных может снижаться уровень ХС, триглицеридов, повышается уровень липопротеидов высокой плотности. У 20 пациентов после 24 нед лечения отмечалась положительная динамика перфузии головного мозга. На фоне терапии небивололом у пациентов значительно снижаются уровни альдостерона и кортизола, и лишь немного – тиреотропного гормона.

Значительную роль в патогенезе АГ при МС играет гиперволемия. Она возникает вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне гиперинсулинемии.

К сожалению, практически все классы мочегонных препаратов способны только усугубить состояние больных с МС. Например, тиазидные диуретики ухудшают углеводный и липидный обмен. Тиазидоподобные (хлорталидон) диуретики ухудшают липидный обмен, нарушают толерантность к глюкозе, вызывают некетонемическую гипосмолярную кому. Петлевые (фуросемид) диуретики также нарушают толерантность к глюкозе, вызывают глюкозурию, некетонемическую кому, ухудшают липидный обмен. Калийсберегающие диуретики вызывают гиперкалиемию.

Наиболее безопасным для таких пациентов является индапамид в форме замедленного высвобождения. К таким препаратам можно отнести Лорвас® СР. Он обладает весьма разносторонним действием – это почечный салуретический эффект и прямое сосудистое действие, опосредованное через увеличение синтеза простагландинов и регуляцию поступления ионов натрия и кальция в гладкомышечные волокна сосудов. Пролонгированные формы индапамида способствуют достижению целевого уровня глюкозы через 12 нед и 12 мес лечения.

#### Принцип № 4: профилактика осложнений

Для профилактики сердечно-сосудистых осложнений пациентам принято назначать аспирин в дозе 100 мг/сут при условии целевых показателей АД. Больным с противопоказанием к приему ацетилсалициловой кислоты следует назначать клопидогрел.

К сожалению, такая терапия требует значительных финансовых затрат. Например, Плавикс №28 стоит порядка 3 тыс. руб. за упаковку. Пожалуй, конкуренцию может составить только дженерик Депплатт®-75 75 мг №28 – 410 руб. за упаковку. Депплатт®-75 обладает всеми данными, характеризующими КАЧЕСТВЕННЫЙ дженерик:

- производится по стандартам GMP;
- зарегистрирован в США;
- есть данные о его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному препарату.

Помимо этого, существует терапия, направленная на нормализацию гормонального фона. Рекомендации IMS 2013 г. по гормональной терапии в постменопаузе опираются на следующие принципы. Заместительная гормональная терапия снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний, улучшая метаболизм липидов и углеводов, обладает кардиопротективными эффектами; снижает риск СД и улучшает чувствительность к инсулину при инсулинорезистент-

## НЕБИВАТОР®

НЕБИВОЛОЛ



Формы выпуска:  
Таблетки 5 мг №14  
Таблетки 5 мг №28

#### ✓ Контроль АД и ЧСС

- эффективное и равномерное снижение АД на протяжении 24 часов
- сохранение естественного суточного ритма колебаний АД
- предотвращение подъема АД в ранние утренние часы

#### ✓ Коррекция эндотелиальной дисфункции



## ДЕПЛАТТ®-75

КЛОПИДОГРЕЛ



Формы выпуска:  
Таблетки 75 мг №14  
Таблетки 75 мг №28

#### ✓ Доказанная терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату: дженерик класса «А» по FDA

#### ✓ Новая возможность сделать современную терапию доступной

## ТАНТОРДИО

ВАЛСАРТАН



Формы выпуска:  
Таблетки 80 мг №28  
Таблетки 160 мг №28

#### ВАЛСАРТАН - самый назначаемый сартан в мире<sup>1</sup>

- ✓ Высокая антигипертензивная эффективность
- ✓ Мощное органопротективное действие
- ✓ Превосходная переносимость

1. А.Ф. Иванов, Сартаны в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, АПТЕКАРЪ№2010/7



Производитель: ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛТД., Индия  
Представительство в России: Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61  
тел.: +7 (495) 258 59 90, факс: +7 (495) 258 59 89, www.torrentpharma.ru



ТРИ АККОРДА ЗДОРОВЬЯ

ности; снижает риск коронарного атеросклероза, инфарктов миокарда и сердечно-сосудистой смертности; эффективна в лечении тяжелых менопаузальных симптомов; снижает риск остеопороза и переломов при условии ее первичного назначения до 60 лет и длительности менопаузы не более 10 лет.

Лечение андрогенного дефицита у мужчин с МС (препаратами тестостерона или в комбинации с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа) направлено на снижение вы-

раженности висцерального ожирения, АД, улучшение липидного профиля (снижение ХС липопротеидов низкой и очень низкой плотности), повышение плотности костной ткани, повышение мышечной массы; восстановление либидо, эректильной функции и функции эндотелия сосудов.

Необходимо помнить, что выбор тактики ведения больных с МС должен быть индивидуальным в зависимости от степени и типа ожирения, наличия или отсутствия АГ и других проявлений.

# Комментарий эксперта



Рафаэль Гегамович Оганов

Главный редактор газеты «Кардиология сегодня», академик РАМН, засл. деятель науки РФ, почетный президент РКО, президент фонда «Кардиопрогресс»  
roganov@gnicpm.ru

Первое поколение  $\beta$ -адреноблокаторов не обладало ни селективностью в отношении  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -рецепторов, ни вазодилатирующими свойствами. Препараты третьего поколения – карведилол, небиволол – оказывают минимальное влияние на  $\beta_2$ -адренорецеп-

торы. Они не вызывают бронхоспазм, не угнетают гликогенолиз, не подавляют секрецию инсулина. К тому же селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы не вызывают гипогликемию в ответ на введение инсулина или прием пероральных антигипергликемических средств и не нарушают расщепление триглицеридов до свободных жирных кислот. Селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор III поколения («суперселективный») небиволол абсолютно не влияет на  $\beta_2$ -рецепторы, не вызывая эректильную дисфункцию и увеличение массы тела. Он обладает вазодилатирующим действием, обусловленным способностью активировать биосинтез и выделение NO – «собственного нитроглицерина» – клетками сосудистого эндотелия. Он не обладает внутренней симпатомиметической активностью.

Новый дженерик небиволола – Небиватор – полностью биоэквивалентен оригинальному препарату, это доказано у нас в России. Небиватор находится в средней ценовой категории.

Если говорить об экономических затратах, совсем недавно появился новый дженерик валсартана – Тантордио. Он также полностью биоэквивалентен препарату сравнения – Диовану, хорошо переносится, но экономит до 85 % финансовых затрат.

Оригинальный препарат валсартан, по данным 31 краткосрочного проспективного рандомизированного испытания, проведенного за период с 1997 по 2008 г. (охват в 13 110 пациентов) имеет в 20 000 раз

большую селективность, чем лозартан. Валсартан 160 мг/сут эффективнее лозартана 100 мг/сут и ирбесартана 150 мг/сут, к тому же он дополнительно снижает риск новых случаев сахарного диабета на 23 %.

В свое время исследование Val-HeFT, в котором участвовали 5010 человек, показало, что добавление валсартана к рутинной терапии хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса на 27,5 % снижает риск заболеваемости и смертности декомпенсированных больных. Гипотензивная активность валсартана сравнима с активностью атенолола, но только валсартан улучшает сексуальную активность у пациентов с артериальной гипертензией.

# Артериальная гипертензия: как лечить коморбидного больного



**Виктория Борисовна Мычка**

Д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
victoria-mychka@yandex.ru

**Артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) 2-го типа, нарушения обмена веществ неотступно следуют друг за другом и усугубляют риски и тяжесть осложнений. Какую антигипертензивную терапию выбрать для таких больных и как исправить их метаболизм?**

## Типичный больной с артериальной гипертензией

Пациенты, у которых гипертоническая болезнь – единственное заболевание, встречаются довольно редко. По данным одной из московских поликлиник, половина из обратившихся в нее в 2011 г. людей – сердечно-сосудистые больные. Мы проанализировали 400 амбулаторных карт таких пациентов – у всех была АГ. У 60 % диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС), а у половины – хроническая сердечная недостаточность. То есть подавляющее большинство сердечно-сосудистых больных – коморбидные. Почти у половины из 400 пациентов отмечены 2 заболевания, у каждого шестого – 3, у каждого двадцатого – 4. И какое же лечение получали эти пациенты, у большинства из которых риск сердечно-сосудистых осложнений был высоким? Двадцать процентов вообще не получали антигипертензивной терапии, а двум третям остальных больных был назначен всего один препарат. Хотя понятно, что коморбидный больной нуждается в комбинированном лечении. Например, среди пациентов с ИБС – а у всех из них сопутствующей патологией была АГ – статины получали только 19 %, бета-блокаторы – 31 %, большинство, почти 90 %, – антиагрегантные препараты. Причем каждому четвертому больному с ИБС лечение вообще назначено не было.

Получается, что большинство больных не получали надлежащего лечения АГ – основного фактора риска сердечно-сосудистой смертности. Патогенез же гипертонической болезни тесно связан с метаболическими нарушениями. Как инсулинорезистентность (ИР) способна быть фактором развития АГ, так и наоборот – на ранних стадиях АГ высокая активность симпатической нервной системы может индуцировать ИР. Со временем периферические сосуды начинают сопротивляться повышенному давлению, что снижает кровоток, а значит, и утилизацию глюкозы тканями организма. Соответственно, выработка инсулина растет и опять-таки возникает ИР. Первичная или возникшая из-за развития АГ гиперинсулинемия усугубляет дисфункцию эндотелия сосудов, активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), а значит, «подталкивает» развитие гипертонической болезни. Нельзя забывать о роли РААС и в патогенезе почечной и хронической сердечной недостаточности, ИБС и атеросклероза. Поэтому мы должны лечить не гипертензию, просто стремясь к целевым показателям, но кон-

кретного больного, подбирая комбинации препаратов с учетом их воздействия на метаболизм, на состояние сосудов, а не просто исходя из способности понижать давление. Посмотрим, что рекомендуют Европейское общество по АГ и Европейское общество кардиологов для лечения гипертонической болезни у пациентов с СД, – в первую очередь блокаторы РААС: блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

## Сахарный диабет: ингибиторы АПФ или сартаны?

Больным СД нужно назначать блокаторы РААС уже при систолическом давлении 140 мм рт. ст. Особенно важно выбрать этот класс препаратов при протеинурии и микроальбуминурии. Напомним, что в рекомендациях Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов нет ранжирования антигипертензивных средств на препараты первого и последующего выбора, так как для первичной терапии АГ у больных с невысоким риском подтверждена равноценность разных классов препа-

*Милдронат изобретен в середине 1970-х годов в Институте органического синтеза Латвии. В 1976 г. препарат получил Авторское свидетельство СССР. С 1984 г. милдронат разрешено использовать в клинической практике.*

ратов. А у пациентов с сопутствующими патологиями нужно исходить из клинической картины. Метаанализ новых случаев СД у пациентов [Elliott W.J., Meyer P.M. Lancet 2007;369(9557):201–7], получивших лечение разными классами антигипертензивных препаратов, показал преимущество БРА II над ингибиторами АПФ. А при лечении бета-блокаторами частота новых случаев СД была почти в 1,5 раза выше. Наиболее эффективным среди БРА II снижает риск развития этого заболевания лозартан – на 25 %, а сравнивавшиеся с ним препараты кандесартан и телмисартан – на 19 % и 16 % соответственно. Интересно, что блокаторы РААС повышают чувствительность к инсулину сразу за счет нескольких факторов. Во-первых, благодаря тому, что глюкоза лучше доставляется в периферические ткани, так как в эндотелии сосудов повышается содержание оксида азота и происходит вазодилатация. Во-вторых, ангиотензин II особенно сильно сужает сосуды поджелудочной железы, из-за чего нарушается секреция инсулина. Небольшие дозы БРА II можно назначать даже пациентам с СД без АГ – так как они улучшают микроциркуляцию крови.

Уникальным свойством лозартана, особенно важным для пациентов с СД или ожирением, считается снижение уровня мочевой кислоты без влияния на функции почек. Лозартан также уменьшает гипертрофию левого желудочка, снижает жесткость сосудов, что видно по уменьшению скорости пульсовой волны у 14 % пациентов. Кстати, есть еще один немаловажный эффект от улучшения функции эндотелия мелких сосудов: показано позитивное влияние такой терапии на эректильную функцию у 16 % больных. Ведь не стоит забывать, что к пациентам-мужчинам нужен особый подход, например, важно назначать им только вазодилатирующие бета-блокаторы. К счастью, сейчас все больше обращают внимание на гендерные исследования в кар-

диологии. Другой важной вехой в лечении АГ стал консенсус между кардиологами и неврологами по тактике лечения больных с цереброваскулярными патологиями. Сейчас общие рекомендации такие: в первую неделю после инсульта давление, если оно не заоблачное, снижать не нужно. Но затем рекомендуется антигипертензивная терапия, даже если систолическое давление в диапазоне от 140 до 159 мм рт. ст.

Также пристальнее рекомендую относиться к тем пациентам, у кого отмечается «гипертония белого халата». Они тоже входят в группу с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, и за 5–10 лет у них уже появляется реально существующая АГ.

## «Исправляем» метаболизм

Мы видим, что число пациентов, нуждающихся в терапевтической коррекции сердечно-сосудистых рисков, очень велико. Повторюсь, что очень важно работать не просто над достижением целевого артериального давления, но и корректировать метаболизм. Препараты с такой функцией входят в ев-

ропейские рекомендации по лечению стабильной стенокардии. Сложно найти пациента с кардиоваскулярной патологией или высоким риском ее развития, который бы не нуждался в коррекции обмена веществ. Сильнее всего ощущают ее эффект тяжело больные люди. Например, пациенты с сердечной недостаточностью сразу замечают, что забыли принять такой корректор метаболизма, как милдронат, – в первую очередь по собственным ощущениям от физической нагрузки. Некоторые врачи сначала недоумевали по поводу широких показаний к назначению милдроната, ведь его можно применять при всех заболеваниях, связанных с нарушением кровообращения и поставки в клетки кислорода: ИБС, атеросклерозе и даже перемежающейся хромоте. Почему препарат обладает таким широким спектром действия? Дело в том, что он представляет собой структурный аналог  $\gamma$ -бутиробетаина, что мешает этому веществу превращаться в карнитин, а значит, его синтез увеличивается. Повышение концентрации  $\gamma$ -бутиробетаина в плазме активирует ацетилхолиновые рецепторы на эндотелии кровеносных сосудов, что стимулирует синтез оксида азота (NO). А об уникальных свойствах этой молекулы мы уже говорили – благодаря ей улучшается микроциркуляция, снижается оксидативный стресс, уменьшается агрегация тромбоцитов, происходит расслабление стенок сосудов. За счет улучшения тканевого обмена кислорода милдронат эффективен и для пациентов с СД. У них прием препарата снижает уровень глюкозы натощак на 12 %.

С 1984 г., когда препарат начал использоваться в клинической практике, его свойства детально изучены – в базе PubMed размещены более 160 публикаций о милдронате. Два исследования, в каждом из которых принимали участие 120 больных с хронической сердечной недостаточностью II и III функционального класса на

фоне ИБС, показали, что курсовой прием препарата в дозах 1–1,5 г в сутки снижает функциональный класс заболевания, повышает насосную и сократительную функции левого желудочка, а значит, повышает работоспособность. Похожие выводы сделаны и в мультицентровых исследованиях MILLS I и MILLS II.

Но нужно помнить, что эффективность терапии зависит от правильного диагноза, в большинстве случаев для его постановки хватает грамотно собранного анамнеза. Часто врачи ставят диагноз «рефрактерная гипертония» и назначают массу препаратов, хотя терапия тремя и более препаратами неэффективна. Чаще всего в случае якобы «рефрактерной гипертонии» просто не диагностированы вторичные формы АГ или пациент дополнительно принимает какие-то лекарства, повышающие давление.

## Артериальная гипертензия в менопаузе: механизмы коррекции

По словам главного кардиолога г. Саратова к.м.н. Сергея Николаевича Толстова, гендерные исследования становятся все популярнее в кардиологии – ведь и значение факторов риска, и симптоматика, и прогноз отличаются у мужчин и женщин. Сейчас в России живет примерно 40 млн женщин климактерического возраста, и эта цифра будет расти. После 45 лет человек достигает пика в профессиональном развитии и социальной жизни, но часто состояние здоровья в этом возрасте не позволяет ему реализоваться.

Любому кардиологу нужно помнить, что у значительного числа женщин атеросклеротические изменения в сосудах могут развиваться в отсутствие классических факторов риска. Таких «безрисковых» больных – половина, а бессимптомных до первого «сосудистого события» – вообще две трети. При этом на риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин гораздо серьезней, чем у мужчин, влияют курение, повышенное содержание в крови триглицеридов и пониженное – липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). У мужчин и женщин часто используемые лекарства имеют различную эффективность, например, статины – при низком или умеренном риске сердечно-сосудистых заболеваний они менее эффективны у женщин, чем у мужчин. Именно поэтому сейчас происходит поиск новых методов коррекции менопаузальных проявлений, причем поиск не ограничивается только заместительной гормональной терапией.

Особенно значимо в период менопаузального перехода изменяются факторы риска, связанные с утратой эластичности сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункцией. Мы сравнили артериальную ригидность у 26 женщин в пременопаузе и у 43 в постменопаузе. В исследование включили практически здоровых женщин, без установленного диагноза сердечно-сосудистого заболевания. Все они обращались по другим поводам к терапевтам или гинекологам. То есть мы решили посмотреть на состояние сосудов у женщин, считающих себя здоровыми. «Золотым стандартом» определения ригидности сосудов считается измерение аортальной скорости распространения пульсовой волны. Этот показатель – мощный предиктор сердечно-сосудистой и общей смертности, и он был достоверно выше у женщин в постменопаузе – 7,2 м/с против 6,4 м/с ➔10

⇒9 в менопаузе. Точно такая же картина и с другими показателями состояния сосудов – достоверно различалось и систолическое артериальное давление, измеренное в течение суток, и артериальный индекс ригидности, который четко показывает сердечно-сосудистый риск при поражении органов-мишеней. Это соответствовало и метаболическому профилю женщин из этих двух групп: хотя содержание ЛПВП значимо не различалось, но вот уровень отношения триглицеридов к ЛПВП был достоверно выше в группе постменопаузальных женщин. Этот показатель – тоже мощный и независимый предиктор раннего развития атеросклеротических изменений. Все это еще раз показывает, что сосудистые изменения происходят именно в период менопаузального перехода и имеют гормональную природу.

С одной стороны, однозначным выходом кажется назначение таким женщинам заместительной гормонотерапии (ЗГТ). Но с другой, до сих пор ведутся дискуссии о возможности назначать ЗГТ любой пациентке, к тому же существуют объективные противопоказания к ее проведению. То есть врач должен подбирать препараты так, чтобы скорректировать последствия климактерических изменений и не усугубить ни метаболические нарушения, ни сердечно-сосудистые риски. Поэтому мы сравнили эффективность корректора метаболизма и ЗГТ у женщин в период менопаузального перехода (средний возраст 53 года).

36 пациенток получали милдронат по 500 мг 2 раза в сутки, 28 – ежедневно принимали 1 мг 17β-эстрадиола и 2 мг дроспиренона, контрольная группа из 30 женщин эти пре-

параты не принимала. Обращает на себя внимание высокая распространенность метаболического синдрома (более чем у половины обследованных женщин). И прием милдроната, и гормонотерапия за 16 нед значительно снизили содержание триглицеридов, соответственно уменьшился показатель отношения триглицеридов к ЛПВП. Толщина интимо-медиадного слоя сонной артерии – предиктор коронарных событий – уменьшилась в обеих группах женщин, как на фоне ЗГТ, так и при приеме милдроната. Прием милдроната также оказал влияние на частоту выраженных приливов, кстати, и эти менопаузальные вазомоторные изменения тоже служат предикторами сердечно-сосудистых событий. Уникальное воздействие препарат оказал и на антитромбоцитарную активность сосудистой стенки – агрегация тромбоцитов

в группе с милдронатом понизилась на 14 %, тогда как в других группах она выросла. Достоверно снизились и систолическое артериальное давление, и скорость пульсовой волны – на 4,2 %. Все эти изменения, произошедшие за короткий период наблюдения – 16 нед, – весьма показательны. Существуют также данные, что милдронат обладает еще одним важным свойством, особенно важным для женщин с высоким риском, – он усиливает действие ингибиторов АПФ. То есть назначение милдроната вполне может стать новым направлением коррекции метаболических нарушений у женщин в период менопаузального перехода – сочетание препарата с другими видами терапии климактерического синдрома позволит компенсировать энергодефицит в тканях, с чем не способна полностью справиться ЗГТ.

## ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ

# Хирургическое лечение нарушений сердечного ритма

*На сегодняшний день имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) наряду с радиочастотной абляцией (РЧА) являются единственными клинически доказанными методами предотвращения внезапной кардиогенной смерти при желудочковых нарушениях сердечного ритма. По данным метаанализа с охватом более 35 тыс. пациентов, в результате оперативного лечения риск внезапной сердечной смерти снижается на 61 %; при медикаментозной терапии – только на 21 %.*

В метаанализ, опубликованный группой австралийских медиков в феврале 2014 г., были включены 14 рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований. Десять из них основывались на консервативной терапии пациентов с желудочковыми аритмиями, проводимой с помощью блокаторов ангиотензиновых рецепторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ивабрадина и алискирена. Остальные исследования оценивали снижение риска при имплантации пациентам кардиовертера. Результаты исследования, приведенные выше, отчетливо свидетельствуют в пользу максимально возможного расширения показаний к оперативному лечению [Peck K.Y. et al. Int J Cardiol 2014; 173(2):197–203].

Тем не менее на сегодняшний день не существует единых общепринятых критериев перехода к оперативному лечению. В результате мультицентрового исследования MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) удалось выделить четыре основных прогностических критерия внезапной сердечной смерти (при наличии у пациента хотя бы одного эпизода желудочковой тахикардии (ЖТ)): фракция вы-

под один или несколько таких критериев, по данным MADIT, нужно немедленно устанавливать кардиовертер для первичной профилактики.

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, ИКД также абсолютно показана:

*На сегодняшний день разработано три поколения кардиовертеров. Установка и калибровка современного прибора третьего поколения представляет собой малоинвазивную одноэтапную операцию. Она сопряжена с минимальным операционным риском и менее чем 1 % операционной летальностью.*

- всем пациентам, пережившим остановку сердца, произошедшую вследствие фибрилляции желудочков (ФЖ) или ЖТ;
- пациентам с синкопальными состояниями неустановленной этиологии и с выявленной гемодинамически значимой устойчивой ЖТ и/или ФЖ, индуцированной во время электрофизиологического исследования (ЭФИ) сердца;
- пациентам со спонтанной устойчивой ЖТ [Ардашев А.В. и др. Постоянная электрокардиостимуляция и дефибриляция в клинической практике. М., 2007].

В целях вторичной профилактики дефибриллятор принято имплантировать в случае наличия ФЖ или стойкой ЖТ в анамнезе, индивидуальной непереносимости или неэффективности медикаментозного лечения (Implantable Cardioverter Defibri-

через подключичную вену. Распознавание тахикардии и проведение электрокардиостимуляции (ЭКС) обеспечивается двухполюсным сенсорным электродом на его конце. Для проведения кардиоверсии и дефибриляции на подводящем проводе имеются два специальных спиральных электрода. Один из них устанавливают в правую предсердие, а другой – в области верхушки правого желудочка. Однако оконча-

ния кардиовертера в ответ на естественное учащение синусового ритма или при возникновении тахисистолической формы мерцательной аритмии программируется критерий внезапности уменьшения продолжительности сердечного цикла и устанавливается задержка дефибриляции до 10 с.

Следует обратить внимание и на то, что сам процесс кардиоверсии субъективно значительно лучше переносится пациентом при программировании так называемого ступенчатого ответа, при котором сперва инициируется частая ЭКС, а сама дефибриляция может проводиться только в некоторых случаях, а при ее неэффективности – и в несколько этапов с возрастанием мощности импульса.

В то же время при всех преимуществах данного метода лечения он не может быть применен у пациентов с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта. У таких больных имеется врожденный дополнительный проводящий пучок (пучок Кента) между левым предсердием и одним из желудочков, по которому происходит быстрое аномальное распространение импульса.

тально вопрос о количестве электродов, их размещении и подключении к полюсам дефибриллятора должен решаться интраоперационно в процессе калибровки прибора. Калибровка проводится в целях определения наименьшего порога дефибриляции и выбора оптимального режима, наиболее комфортно переносимого пациентом.

*Оперативное лечение аритмий противопоказано пациентам с терминальными заболеваниями и предполагаемой продолжительностью жизни не более 6 мес, а также пациентам с сердечной недостаточностью IV класса по NYHA, которые не являются кандидатами на трансплантацию сердца.*

В первом случае искусственно инициируется ФЖ, которая затем устраняется нанесением импульсов постепенно уменьшающейся мощности. Цикл повторяется несколько раз для достоверного установления пороговых значений дефибриляции. Как правило, для достижения наименьшего порога дефибриляции предсердный электрод подключается к аноду ЭКС, а желудочковый – к катоду. При обнаружении чрезмерно высокого порога дефибриляции возможна установка дополнительного подкожного электрода на боковую поверхность грудной клетки слева или имплантация электрода непосредственно на поверхность эпикарда. Однако последнее сопряжено с проведением торакотомии. В целях предупреждения ошибочного срабатыва-

Таким образом, установка кардиовертера не сможет полноценно устранить аритмию и не станет для них радикальным решением проблемы.

Кроме того, российские специалисты, в отличие от зарубежных кардиологов, не рекомендуют применять такой метод лечения у пациентов с постоянно рецидивирующей ЖТ, так как высокая частота срабатывания дефибриллятора, как правило, сопровождается для больного сильным дискомфортом.

Для таких групп пациентов может быть успешно использован альтернативный метод радикального оперативного лечения – РЧА. РЧА представ-

*Факторами высокого риска оказываются наличие нескольких эпизодов устойчивой ЖТ и сочетание аритмии с ишемической болезнью сердца.*

броса левого желудочка менее 40 %, 10 и более деполаризаций в час, исходящих из эктопического очага, высокий класс сердечной недостаточности по NYHA, наличие хрипов в верхних долях легких (во время нахождения пациента в кардиологическом отделении). Пациентам, попадающим

lators. Prophylactic Use An Evidence-Based Analysis, Health Quality Ontario).

Как правило, два или три электрода устанавливаются внутрисердечно трансвенозным путем. При этом трехполюсный подводящий электрический провод проводится

➔10 лает собой эндоваскулярную операцию, выполняемую под местной анестезией. В ходе вмешательства производится ЭФИ и записывается электрокардиограмма с помощью специальных датчиков, вводимых непосредственно в полость сердца. Таким образом удается точно установить локализацию аритмогенных зон. Обнаруженный патологический участок разрушается с помощью высокочастотного излучения или локальной подачи охлаждающего агента через специальный катетер (криоабляция). Предполагаемым

преимуществом последней является значительно меньший риск развития полной сердечной блокады в ходе выполнения процедуры. Перед завершением операции обязательно выполняется контрольная ЭФИ [Deisenhofer I. et al. Circulation 2010; 122(22):2239–45]. С учетом того, что данный метод лечения не ухудшает качество жизни пациента и не сопряжен с постоянным присутствием инородного материала в организме, многие российские эксперты рассматривают его как метод выбора и прибегают к ИКД только в случае невозможности

абляции [Ардашев А.В. и др. Постоянная электрокардиостимуляция и дефибрилляция в клинической практике. М., 2007].

Такая ситуация может возникнуть, например, при наличии у пациента редких эпизодов ЖТ, рефрактерных к медикаментозной терапии, которые тем не менее крайне тяжело переносятся пациентом и существенно ухудшают качество жизни.

Кроме того, оперативное лечение аритмий противопоказано пациентам с терминаль-

ными заболеваниями и предполагаемой продолжительностью жизни не более 6 мес, а также пациентам с сердечной недостаточности IV класса по NYHA, которые не являются кандидатами на трансплантацию сердца.

В случаях со стойкой ЖТ или ФЖ, возникшей вследствие острой ишемии миокарда, оперативное лечение следует отложить на срок по крайней мере первых 2 сут после поражения.

Материал подготовлен Д. БАРАНОВСКИМ

## ДИССЕРТАЦИЯ

# Миокардит как причина «идиопатической» аритмии

Газета «Кардиология сегодня» начинает цикл статей, посвященных наиболее значимым (прежде всего, с клинической точки зрения) диссертациям, опубликованным за последние три года. Цикл открывает обзор работы д.м.н. Ольги Владимировны Благовой, посвященной анализу этиологии «идиопатических» нарушений сердечного ритма и синдрома дилатационной кардиомиопатии (ДКМП).

До 80 % пациентов с «идиопатическими» нарушениями сердечного ритма и до 67 % пациентов с синдромом ДКМП (авторский термин доктора О.В. Благовой, означает «обратимую» форму ДКМП. – Прим. ред.) имеют иммунно-воспалительную патологию сердечно-сосудистой системы (мио-/эндокардит, миокардиальный и системный васкулит). Лечение, направленное на подавление воспаления, в некоторых случаях позволяет стабилизировать сердечный ритм и уменьшить степень сердечной недостаточности при ДКМП (вплоть до полного подавления аритмии и нормализации сократимости).

Такой вывод можно сделать по результатам исследования, проведенного в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова д.м.н. О.В. Благовой. С 2007 по 2012 г. проводилось прижизненное патоморфологическое изучение миокарда у пациентов с «идиопатическими» нарушениями сердечного ритма и синдромом ДКМП. Всего в исследование были включены 320 пациентов.

Идиопатическую природу (т.е. неустановленную причину при отсутствии явных структурных изменений сердца) имеют до 45 % нарушений сердечного ритма по типу фибрилляции или трепетания предсердий [Weijjs B., 2012; ACC/ANA/ESC 2006 Guidelines] и до 30 % желудочковых нарушений ритма [Chugh S., 2000; Ардашев А.В., 2007].

При этом отсутствие очевидной причины аритмии не означает благоприятного исхода: у больных до 50 лет с постоянной формой мерцательной аритмии (МА) возрастает риск эмболических осложнений и смерти [Scardi S., 1999], частая желудочковая экстрасистолия и тахикардия повышают риск внезапной смерти [Viskin S., 1998].

Один из популярных методов лечения, радиочастотная абляция (РЧА), может оказаться неэффективным при нераспознанной причине аритмии.

С синдромом ДКМП также возникает множество проблем, связанных с установлении

ем причины, диагностикой и правильным лечением. Его распространенность в России составляет 0,25–31,7 % среди больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [Терещенко С.Н., 2012], он является главной причиной, ведущей к пересадке сердца (65 % [Попцов В.Н., 2010]). Частота ошибочных диагнозов при ДКМП достигает 30 % [Luk A., 2009].

В 2007 г. О.В. Благова начала исследование на базе Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, которое впоследствии легло в основу диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Целью исследования была разработка комплексного клинико-морфологического подхода к нозологической диагностике и лечению «идиопатических» аритмий и синдрома ДКМП.

В результате масштабной научной работы было убедительно доказано, что причина «идиопатических» аритмий и синдрома ДКМП может быть установлена в большинстве случаев. И чаще всего такой причиной является воспалительное заболевание миокарда.

В исследовании основную группу составили больные от 16 лет и старше с аритмией и синдромом ДКМП неустановленного генеза. При этом в основную группу вошли все виды аритмий (кроме изолированных синдромов предвозбуждения, атриоventрикулярной узловой тахикардии). Не принимали участия больные с инфарктом миокарда или острым коронарным синдромом давностью < 6 мес; гипертрофической кардиомиопатией (КМП); врожденными и ревматическими пороками сердца (кроме дефекта межпредсердной перегородки без значимого сброса); инфекционным эндокардитом давностью < 6 мес; тиреотоксическим, гипергоническим сердцем (гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) > 14 мм); операцией на сердце давностью < 2 мес (включая стентирование и РЧА); верифицированным саркоидозом, амилоидозом, болезнями накопления, системными васкулитами; диффузными болезнями соединительной ткани; лимфопролиферативными заболеваниями; состоянием после химиотерапии антрациклиновыми препаратами.

Для определения диагностической значимости основных серологических и морфологических маркеров миокардита была набрана контрольная группа, в которую вошли пациенты от 16 лет и старше с невоспалительными заболеваниями сердца, которым

проводилась операция на открытом сердце, а также здоровые добровольцы и пациенты гастроэнтерологического профиля без заболеваний сердца.

В основную группу исследования были включены 320 пациентов от 16 до 76 лет (158 женщин и 162 мужчины), из них 190 больных с «идиопатическими» аритмиями (117 женщин и 73 мужчины) и 130 – с синдромом ДКМП (41 женщина и 89 мужчин). В первую подгруппу вошли пациенты с наджелудочковой экстрасистолией (44,7 %), желудочковой экстрасистолией (ЖЭ; 55,3 %), фибрилляцией (38,9 %) и трепетанием предсердий (МА) (11,1 %), «пробежками» и устойчивыми суправентрикулярной тахикардией (27,9 и 5,8 % соответственно), желудочковой тахикардией (15,8 и 3,2 %), синдромом слабости синусового узла (14,7 %), атриоventрикулярной блокадой I, II и III степени (22,6; 6,3 и 2,6 % соответственно), блокадой левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ; 2,6 %). Изолированные аритмии отмечены у 27,9 %; преобладали разноуровневые нарушения ритма и проводимости (30,5 %). Среднее количество антиаритмических препаратов (ААП), применявшихся у каждого больного, – 3 (от 1 до 8). Стенокардия I–II функционального класса как симптом встретилась у 23,2 % больных, ожирение – у 35,3 % (в основном I степени), артериальная гипертония – у 41,6 % (в том числе у 16,8 % III степени и у 12,1 % – II степени) без выраженной (> 14 мм) гипертрофии ЛЖ, ХСН (в основном I функционального класса) – у 14,2 %; ни в одном случае они не могли рассматриваться как ведущая причина аритмии.

Во вторую подгруппу вошли пациенты с эхокардиографическими (ЭхоКГ) критериями ДКМП.

Средняя давность появления симптомов ДКМП составила 20,5 мес. ХСН имела у 129 больных. Стенокардия как симптом выявлена у 36,2 % больных, артериальная гипертония в анамнезе – у 49,2 %. МА имела у 45,4 % больных, ЖЭ – у 73,8 %, «пробежки» желудочковой тахикардии – у 53,2 %, устойчивая желудочковая тахикардия – у 5,4 %, блокада ЛНПГ – у 23,1 %.

В контрольную группу вошел 51 человек: 35 пациентов с ишемической болезнью сердца, пороками сердца и др., которым выполнена операция на открытом сердце с забором крови и миокарда (средний возраст 57 лет), и 16 здоровых добровольцев и больных гастроэнтерологического профиля (средний возраст 36,7 года).

## Методы исследования

Как отмечает О.В. Благова, одним из основных диагностических критериев миокардита является анамнестическая триада: острое начало заболевания, четкая связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией и давность заболевания до года.

Помимо стандартного обследования, проведенного всем больным, выполнялись исследования, направленные на уточнение природы заболевания: определение уровня антикардиальных антител (АТ) в крови (95,9 % пациентов), серодиагностика вирусной инфекции (90 %), консультация врача-генетика (17,5 %), ДНК-диагностика (14,3 %), тредмил-тест/стресс-ЭхоКГ (18,8 %), чреспищеводная стимуляция сердца (8,8 %), внутрисердечное электрофизиологическое исследование (7,2 %), чреспищеводная ЭхоКГ (8,4 %), сцинтиграфия миокарда с <sup>99m</sup>Tc-MIBI (27,2 %), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца (40,6 %), магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца (19,7 %), коронароангиография (22,8 %), морфологическое исследование миокарда (19,1 %), биопсия других органов (3,1 %).

Срок наблюдения у больных с аритмиями составил в среднем 24,5 мес. Контрольное обследование (холтеровское мониторирование, ЭхоКГ, определение уровня антикардиальных АТ) проводилось через 2, 4, 6 мес и далее раз в полгода. Помимо этого сопоставлены результаты различных режимов базисного лечения миокардита, исходы: эффективность терапии (динамика аритмий, выраженность ХСН, фракция выброса, конечно-диастолический размер ЛЖ и др.), частота госпитализаций, потребность в хирургическом лечении, летальность в разных подгруппах. Исследование коронарных артерий (МСКТ, коронарография) выполнено 29,5 % больных с аритмиями и 80,8 % с ДКМП: стенозы 50 % и выше выявлены у 10,7 и 17,1 % обследованных соответственно. При этом признаки ишемии регистрировались у 20 и 32 % из них, стенокардия – у 67 и 60 %. При МРТ у 53,7 % больных с аритмиями определялся минимальный выпот в перикарде.

При исследовании АТ к кардиотропным вирусам в крови в 50–80 % случаев выявлено повышение IgG к герпетическим вирусам в 2–4 и более раз; IgG к парвовирусу В19 имелись у 71,2 и 64,1 % соответственно; IgM выявлены у единичных больных. В основной группе часто обнаружения виремии была ➔12

➔11 достоверно выше в сравнении с контрольной группой. Титр АТ к миокардиальной ткани 1:300 выявлен у 41,6 % больных с аритмией и 31,2 % пациентов с ДКМП,  $\geq 1:400$  – у 39,0 и 50,1 % соответственно. При нормальном среднем уровне естественных АТ у больных с аритмиями отмечена их корреляция с видом аритмии: АТ к V1-рецепторам – с МА и ЖЭ ( $r = 0,34$  и  $-0,37$  соответственно;  $p < 0,05$ ), АТ к NO-синтетаза – с МА ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ).

Морфологическое исследование миокарда выполнялось доступом через бедренную вену биопсийными щипцами Cordis STANDARD 5.5 F 104 FEMORAL с забором 5 участков ( $n = 35$ ), путем интраоперационной биопсии ЛЖ и левого предсердия ( $n = 16$ ), а также при аутопсии ( $n = 9$ ) и на препаратах эксплантационного сердца ( $n = 3$ ). Проводились диагностика кардиотропных вирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), морфологическое исследование с окраской гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, конго красным и реактивом Шиффа, в отдельных случаях электронная микроскопия и иммуногистохимическое исследование на IgM, C4d и C3d фрагменты комплемента, CD68+ макрофаги, титин, винкулин, миозин, десмин, тропонин, кадгерин. Показаниями к биопсии миокарда были подозрения на миокардит (при 3–4-кратном повышении титра антикардиальных АТ), необходимость дифференциальной диагностики с генетическими КМП и устойчивость к лечению.

*На основании сопоставления данных биопсии с результатами неинвазивного обследования были разработаны алгоритмы нозологической диагностики. В результате лишь у незначительной части больных природа аритмий и ДКМП осталась неясной (они расценены как истинно идиопатические).*

## Диагностика

При проведении биопсии миокарда ни в одном случае не было получено нормальной гистологической картины по данным морфологического исследования миокарда у больных с аритмиями и ДКМП. Наиболее часто в обеих подгруппах выявлялся миокардит, в том числе высокоактивный с признаками иммунного цитолиза, митозом, периваскулярным луковичным склерозом («люпус-миокардит»), бактериальный, с примесью эозинофилов, у пациентов с ишемической болезнью сердца, гипертонией и генетическими КМП. Субэндокардиальный липоматоз был расценен предположительно как результат дифференцировки стволовых клеток на месте погибших кардиомиоцитов и рассматривался как маркер аритмий. У части больных (в том числе со стенокардией III функционального класса) выявлено преобладание миокардиального васкулита (у 2 имелись, в том числе в биоптатах кожи, признаки системности). Отмечен выраженный эндокардит как при аритмиях, так и при ДКМП (включая вальвулит). При сопоставлении дан-

ных биопсии и неинвазивного обследования наиболее четкая корреляция миокардита и его активности отмечена с титрами антикардиальных АТ (особенно антинуклеарного фактора (АНФ)), которые в совокупности обладали высокой чувствительностью и специфичностью.

Целый ряд признаков отличался высокой специфичностью в диагностике миокардита и генетических КМП, что дало возможность разработать алгоритм нозологической диагностики при «идиопатических» аритмиях и синдроме ДКМП, который позволяет ставить диагноз определенного и вероятного миокардита без использования данных биопсии.

То есть обследование при «идиопатических» аритмиях и синдроме ДКМП должно включать серодиагностику кардиотропной вирусной инфекции (ПЦР и иммуноферментный анализ с количественным определением титра IgG, при подозрении на острый и подострый процесс – IgM), определение титра антикардиальных АТ (включая специфический АНФ), а также сцинтиграфию с  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  в условиях покоя и нагрузки, МСКТ и МРТ сердца, коронарографию, консультацию генетика и ДНК-диагностику при наличии соответствующих показаний.

Разработанный алгоритм показал высокую эффективность: его применение позволило поставить диагноз большинству боль-

ных, причем частота основных заболеваний в обеих подгруппах очень близка. У 57,1 % больных с аритмией и 41,2 % пациентов с ДКМП отмечено хроническое течение миокардита. При этом вирусный миокардит диагностирован в 3,1 и 4,9 %, вирусно-иммунный – в 15,4 и 39,8 %, иммунный – в 81,5 и 55,3 % случаев соответственно.

## Лечение

При выявлении генома кардиотропных вирусов в крови и/или миокарде, а также IgM к кардиотропным вирусам либо повышения уровня IgG в 5–10 раз лечение миокардита должно начинаться с проведения противовирусной терапии ацикловиром/ганцикловиром (при наличии герпетической инфекции), внутривенно иммуноглобулином при выявлении парвовируса В19. Достижение полной элиминации вируса из крови либо снижения титра IgG является желательным, но не обязательным условием назначения иммуносупрессивной терапии (ИСТ).

Вообще выбор терапии должен зависеть от вирусной активности: при наличии при-

знаков активной вирусной инфекции лечение начиналось с противовирусной терапии, которая была эффективна в большинстве случаев, особенно без HHV-6. Наличие вирусного генома в миокарде не исключает назначения ИСТ при высокой иммунной активности.

В целом антиаритмический эффект комплексной терапии был лучше при изолированном миокардите, чем при генетических, смешанных и идиопатических формах/миокардиодистрофиях. В связи с полным подавлением активности болезни и нарушений ритма ААП отменены у 16,7 % больных с изолированным миокардитом (при иной

лечение титра антикардиальных АТ, а также повторную серодиагностику кардиотропной вирусной инфекции при любом обострении миокардита или появлении необъяснимых внекардиальных симптомов.

ИСТ в обеих подгруппах приводила к достоверному снижению титра антикардиальных АТ, максимально выраженному в первые полгода и при использовании наиболее агрессивного режима ИСТ. При снижении доз и отмене препаратов вновь отмечалось некоторое возрастание титров АТ.

Важно, что у больных с воспалительной этиологией аритмий ИСТ позволила суще-

*Разработанный алгоритм нозологической диагностики при «идиопатических» аритмиях и синдроме ДКМП позволяет ставить диагноз миокардита без использования данных биопсии.*

этиологии аритмий такой эффект ни разу достигнут не был).

Режим лечения подбирается с учетом тяжести аритмий и ДКМП, их резистентности к лечению, активности миокардита, противопоказаний к ИСТ. Использовали один из 4 режимов:

- 1) без ИСТ (17,3 и 36,9 % соответственно);
- 2) гидроксихлорохин (плаквенил; 46,3 и 13,6 % соответственно);
- 3) средние дозы метилпреднизолона (метипреда; 4–28 мг/сут), в том числе в сочетании с плаквенилом (24,7 и 15,5 % соответственно);
- 4) метипред 32–48 мг/сут, в том числе с плаквенилом или азатиоприном (11,7 и 34,0 % соответственно). Средняя доза плаквенила составила 200 мг/сут, метипреда – 16 [16; 32] и 32 [20; 40] мг/сут, азатиоприна –  $118,8 \pm 37,5$  и  $108,3 \pm 34,2$  мг/сут, средняя продолжительность приема стероидов – 6 [4; 13] мес.

Дозу стероидов следует начинать снижать через месяц до поддерживающей 4–8 мг/сут, после чего ИСТ должна продолжаться длительно (не менее года) и непрерывно с возможным увеличением дозы до 1/3–1/2 от стартовой в период обострений. Оценка эффекта стероидной терапии (динамика аритмии, функциональный класс ХСН, фракция выброса, объем ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), степень клапанной регургитации, а также титр антикардиальных АТ) должна проводиться через 3–4 мес, терапии аминохинолинами через 4–6 мес и далее не реже раза в полгода.

Переход с одного режима на другой возможен при недостаточной эффективности применяемой схемы. Показания к различным видам базисной терапии и хирургического лечения должны пересматриваться на каждом этапе болезни в зависимости от эффективности и переносимости проводимой терапии. Мониторинг лечения должен включать не только оценку его эффективности и безопасности, но и опреде-

ленно улучшить общий антиаритмический эффект лечения. Вместе с тем только у пациентов с миокардитом в 16,7 % случаев удалось полностью подавить аритмию и отменить ААП. Эффект лечения в целом был лучше, чем при иной этиологии аритмии. Что касается пациентов с ДКМП, только проведение ИСТ сопровождалось достоверным уменьшением как функционального класса ХСН, так и объемов ЛЖ. Были отмечены достоверно более низкая летальность и меньшая частота госпитализаций. При этом наиболее эффективна была стероидная терапия (3-й и 4-й режимы ИСТ).

Что касается осложнений стероидной терапии, они прямо зависели от дозы, развились у 30 % больных обеих подгрупп (не считая кушингоидного синдрома) и в большинстве случаев потребовали досрочного снижения дозы метипреда. В целом одним из наиболее значимых факторов, определявших эффективность лечения, оказалась ИСТ. Анализ влияния различных факторов на результаты лечения и сравнение эффективности различных режимов ИСТ позволили разработать критерии назначения основных видов базисной терапии миокардита у больных с «идиопатическими» аритмиями и синдромом ДКМП.

При наличии противопоказаний к назначению высоких доз стероидов, генетической КМП, продуктивного васкулита в качестве препарата выбора может рассматриваться азатиоприн. Также в большинстве случаев стабилизирующее влияние оказывал иммуноглобулин, который назначался в дополнение к ИСТ.

У больных с воспалительной природой ДКМП только в результате ИСТ повысилась фракция выброса, уменьшились размеры ЛЖ (конечно-диастолический размер, конечно-диастолический и конечно-систолический объем) и СДЛА, в сравнении с больными миокардитом без терапии были достоверно ниже летальность и частота госпитализаций в год.

Материал подготовлен И. ПЯТНИЦКИМ

## Кардиология сегодня № 2 (8) 2014

### УЧРЕДИТЕЛИ

Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»,  
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

**Руководитель проекта**  
Кузнецов Роман Алексеевич  
kuznetsov@abvpress.ru

### РЕДАКЦИЯ

**Главный редактор**  
Оганов Рафаэль Гегамович  
**Верстка** Гончарук Ольга Валентиновна

**Адрес редакции и учредителя**  
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 15,  
тел.: + 7 (499) 929-96-19,  
e-mail: abv@abvpress.ru

### ПЕЧАТЬ

ООО «Тверская Городская Типография»  
Заказ № 1797  
Тираж 10 000 экз.

### РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).  
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52147 от 11.12.2012

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.

## Распространение

