

IV Научно-практическая конференция «Мультидисциплинарные аспекты сердечно-сосудистой патологии»

27 апреля в г. Киеве на базе ГУ «Институт сердца МЗ Украины» проходила IV Научно-практическая конференция «Мультидисциплинарные аспекты сердечно-сосудистой патологии». Институт сердца МЗ Украины и Национальная медицинская академия последиplomного образования (НМАПО) имени П.Л. Шупика (Киев) продолжают успешно использовать формат междисциплинарного обмена опытом и новыми данными доказательной медицины, ведь современным врачам терапевтической клиники приходится работать на стыке специальностей, развивая разностороннее клиническое мышление. В этот раз тематика конференции охватила такие проблемы, как резистентная гипертензия, головокружение и сердечно-сосудистый риск сахарного диабета (СД).

Заведующий кафедрой функциональной диагностики НМАПО имени П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Олег Иосифович Жаринов прокомментировал мировую тенденцию к снижению целевых значений артериального давления (АД) и трудности лечения пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ). В новых европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ), которые выйдут в этом году, не исключаются снижение пороговых значений АД и пересмотр собственно дефиниции АГ. Собственно, это уже произошло в США, где в конце 2017 г. были приняты новые рекомендации по определению и лечению повышенного АД у взрослых. Событием, которое послужило толчком к изменениям, стало нашумевшее исследование SPRINT. Дополнительное (интенсивное) снижение систолического АД до уровней < 120 мм рт. ст. по сравнению со стандартным подходом (< 140 мм рт. ст.) сопровождалось очевидным расхождением кривых частоты сердечно-сосудистых событий приблизительно с первого года наблюдения. В среднем (3,26 года терапии) различия составили 25 %. Интенсивное снижение АД достигалось ценой более частых

случаев синкопальных состояний, поражения почек, электролитных расстройств, но абсолютное количество этих событий было не настолько значительным, чтобы перечеркнуть преимущества. Результаты SPRINT вызвали живые дискуссии, которые продолжаются и сегодня. Но в конечном итоге девять авторитетных ассоциаций «подписались» под новыми американскими рекомендациями, в которых принят целевой уровень АД < 130/80 мм рт. ст., правда, с разными классами рекомендаций для пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (I) и без дополнительных маркеров сердечно-сосудистого риска (IIb). В Украине же пока сохраняются целевые значения < 140/90 мм рт. ст. для общей популяции пациентов с АГ и < 140/85 мм рт. ст. для лиц с СД.

Рассматривая проблему РАГ с точки зрения клинициста, докладчик представил современные критерии этого состояния (M. Moser, J. Setaro, 2006):

- АД \geq 140/90 мм рт. ст. на фоне лечения;
- АД \geq 130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД или хронической болезнью почек (ХБП).

Обязательное условие для диагностики РАГ – подтвердить приверженность пациента к лечению тремя препаратами в оптимальных дозах (один из них – диуретик). Резистентной также следует считать АГ, при которой достижение целевого АД достигается на фоне приема четырех и больше препаратов.

Распространенность РАГ точно не известна, но, безусловно, она часто встречается на практике. Профессор О.И. Жаринов попытался составить клинический портрет пациента с РАГ. Высокий исходный АД, пожилой возраст, чаще женщины с избыточной массой тела или ожирением, чрезмерное потребление соли, СД, ХБП, гипертрофия левого желудочка, низкая физическая активность, нерациональное питание – перечисленные характеристики в тех или иных сочетаниях типичны для РАГ.

Первый шаг при обследовании пациента – это понять, действительно ли АГ является резистент-

ной. Для этого необходимо точное измерение АД, в том числе при необходимости суточное мониторирование. Докладчик напомнил, что пороговые значения АД различаются в зависимости от метода измерения. Домашние измерения рекомендуются как более чувствительный метод контроля, чем офисные: критерием АГ является АД > 135/85 мм рт. ст. Кроме того, домашние измерения помогают выявить АГ белого халата и маскированную АГ, поэтому домашний самоконтроль следует рекомендовать всем пациентам.

Второй этап – оценить назначенное ранее лечение и приверженность пациента. Именно неадекватные назначения и низкая приверженность являются самыми частыми причинами псевдорезистентности (до 80 % случаев!). Если стабильное повышение АД на фоне адекватной терапии подтверждается, следует исключить вторичный характер гипертензии (первичный альдостеронизм, синдром обструктивного апноэ сна, ХБП, стеноз почечной артерии).

Подходя к лечению пациента с РАГ, следует в первую очередь использовать потенциал немедикаментозных мер: контроля массы тела, регулярных физических нагрузок, низкосолевой диеты, ограничения алкоголя, при необходимости провести лечение синдрома обструктивного апноэ сна.

Современная базисная стратегия медикаментозной терапии тяжелой АГ заключается в использовании тройных комбинаций ингибитора ангиотензинпревращающего фермента / блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) с блокатором кальциевых каналов (БКК) и диуретиком. При недостаточной эффективности четвертым препаратом может быть антагонист минералокортикоидных рецепторов в высоких дозах (до 200 или даже 400 мг спиронолактона или до 100 мг эплеренона), а также препарат центрального действия (моксонидин, но не резерпин!) или прямой вазодилататор. При этом, проводя коррекцию терапии у пациента с РАГ, следует стремиться к максимальному использованию преимуществ фиксированных комбинаций (ФК). Их основная идея заключается в повышении приверженности за счет уменьшения общего количества таблеток, которые пациент должен принимать ежедневно.

При всем разнообразии ФК, доступных на рынке, и сдержанности экспертных обществ, которые не отдают предпочтения каким-либо конкретным препаратам, перед врачом всегда возникает вопрос: какую комбинацию использовать? Приятной новостью стало появление в Украине ФК «Аттенго»: олмесартан и амлодипин

в таблетках по 20/5 и 40/10 мг. Стоит отметить, что это единственная ФК максимальной дозы амлодипина с максимальной дозой БРА в одной таблетке. Сочетание компонентов максимально отвечает требованиям к терапии РАГ. В классе БРА олмесартан выделяется стойкостью связывания с рецепторами к ангиотензину. Получены доказательства более высокой эффективности молекул длительного действия, таких как олмесартана медоксомил, в достижении целевого АД и его удержания. Из группы БКК для использования в составе ФК лучшим остается амлодипин, который изучался у десятков тысяч пациентов в исследованиях с различными дизайнами и не уступил ни одному из препаратов, с которыми сравнивался, по эффективности снижения АД в режиме монотерапии.

Мощный гипотензивный эффект комбинации хорошо изучен, в том числе у самых сложных пациентов – с СД, ожирением. В исследовании SERVE приняли участие 15 тыс. пациентов с АГ и коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые не достигли целевого АД на первичном этапе медицинской помощи. При использовании олмесартана с амлодипином отмечено эффективное снижение АД в зависимости от тяжести гипертензии: чем выше исходная степень АГ, тем больше снижалось АД. Но при этом у пациентов с нетяжелой АГ, изолированной систолической АГ на фоне лечения не наблюдалось гипотензии или чрезмерного снижения диастолического АД (P. Bramlage и соавт., 2010).

Интересные данные получены в исследовании, первичной задачей которого было сравнить ФК олмесартана 20–40 мг с амлодипином 5–10 мг и периндоприла 4–8 мг с амлодипином 5–10 мг по эффективности удержания АД после пропуска приема очередной дозы. Во-первых, ФК олмесартана с амлодипином быстрее снижала АД в ходе 24-недельного наблюдения; во-вторых, АД удерживалось в безопасных пределах до двух суток даже после пропуска приема дозы (J. Redon и соавт., 2016).

И наконец, по результатам метаанализа 208 исследований с участием более 94 тыс. пациентов, опубликованного в 2016 г., комбинация олмесартана с амлодипином возглавила рейтинг ФК с самым мощным антигипертензивным эффектом, превзойдя комбинации фелодипин/метопролол, олмесартан/гидрохлоротиазид и валсартан/гидрохлоротиазид.

Подводя итог, профессор О.И. Жаринов отметил, что неадекватный контроль АД приходится констатировать у большинства пациентов, тем не менее, истинно резистентными являются не

более 15 % случаев АГ. Основные причины недостижения целевого АД – неадекватное назначение и низкая приверженность к терапии. В борьбе с РАГ ключевая роль отводится немедикаментозным методам и современным ФК.

Доцент кафедры неврологии № 1 НМАПО имени П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Марина Анатольевна Трещинская раскрыла нюансы дифференциальной диагностики и лечения головокружения. Головокружение – одна из самых частых жалоб в практике терапевтов, неврологов, кардиологов и врачей других специальностей. Докладчик напомнила о нюансах терминологии и необходимости правильно интерпретировать жалобы. Истинное головокружение (в англоязычной научной литературе – *vertigo*) определяется как иллюзия движения собственного тела или окружающих предметов. Для описания состояний нарушения равновесия, «потемнения в глазах», предобморочного состояния за рубежом чаще всего используют термин *dizziness*, которому нет аналога в русском языке (в украинском – запаморочення).

Головокружение представляет собой гетерогенный по происхождению и патофизиологическим механизмам клинический признак. Истинное или вестибулярное головокружение обусловлено органическим поражением периферического (внутреннее ухо) или центрального отделов вестибулярной системы (мозжечок, ствол головного мозга, экстрапирамидная система). Невестибулярное головокружение, которому обычно соответствует термин *dizziness*, может быть результатом множества патологических состояний центральной нервной системы – ЦНС (травма, инсульт, болезнь Паркинсона, эпилепсия, деменция, опухоли), а также сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипотензия, аритмии, стеноз и коарктация аорты и др.).

Характерными особенностями периферического вестибулярного головокружения являются:

- приступообразное течение – головокружение возникает внезапно и так же внезапно прекращается;
- ограниченность приступа во времени (как правило, не дольше 24 ч);
- сочетание головокружения с выраженными вегетативными расстройствами (тошнота, рвота), а также нарушениями слуха;
- хорошее самочувствие между приступами;
- быстрая компенсация за счет включения центральных компенсаторных механизмов.

Для вестибулярного головокружения центрального генеза характерны:

- хроническое течение, отсутствие четких временных границ;
- сочетание с другими симптомами поражения ЦНС (стволовыми, экстрапирамидными, глазодвигательными и др.);
- длительное (месяцы, годы) присутствие остаточной вестибулярной дисфункции вследствие ограниченности компенсаторных возможностей;
- отсутствие нарушений слуха.

Вместе с тем в случае острого процесса в ЦНС головокружение по своему характеру и интенсивности во многом сходно с таковым, которое наблюдается при патологии периферического отдела вестибулярного анализатора. К таким случаям относится, например, изолированный инфаркт редкой локализации – в медиальной поверхности червя мозжечка, при котором головокружение очень напоминает периферическую вестибулопатию.

Важность дифференциальной диагностики центрального и периферического поражения вестибулярного анализатора обусловлена тем, что различные заболевания, ставшие причиной головокружения, требуют разных лечебных и профилактических подходов. Например, если удастся установить, что причиной головокружения являются лакунарные инфаркты мозга в вертебробазилярном бассейне, то очевидно, что на первый план в стратегии дальнейшего ведения пациента выходят коррекция сосудистых факторов риска, вторичная профилактика инсульта. Заболевания внутреннего уха (болезнь Меньера, вестибулярный нейронит) требуют совершенно иных подходов к лечению. Однако на первичном этапе бывает трудно провести дифференциальную диагностику, а пациент нуждается в быстром купировании головокружения и сопутствующей вегетативной симптоматики. Считается, что патогенез вестибулярной дисфункции связан с активацией гистаминовых рецепторов, находящихся в головном мозге (преимущественно в гипоталамической области, мозжечке и стволе) и в лабиринте, а также с ухудшением кровотока во внутреннем ухе и вестибулярных ядрах. Отсюда возникла идея применения комбинированных препаратов с антигистаминными и сосудистыми свойствами для купирования головокружения.

Примером является ФК, содержащая 20 мг циннаризина и 40 мг дименгидрината («Арлеверт»). Циннаризин – избирательный БКК, подавляющий избыточную возбудимость сенсорных клеток лабиринта. Дименгидринат бло-

кирует М-холинорецепторы и H1-гистаминовые рецепторы, подавляя передачу сигналов в вестибулярных и вегетативных ядрах ствола мозга, что проявляется противорвотным действием и уменьшением чувства головокружения. Синергия эффектов циннаризина и дименгидрината объясняет более высокую клиническую эффективность данной ФК по сравнению с монотерапией компонентами или другими известными препаратами для лечения вестибулярных расстройств.

Так, по данным метаанализа пяти исследований эффективности терапии центрального, периферического и сочетанного вестибулярного головокружения (D. Schremmer и соавт., 1999), через 4 нед лечения ФК циннаризина и дименгидрината оказалась в 2,4 раза эффективнее бетагистина, а также почти в 2 раза эффективнее дименгидрината и циннаризина, применяемых отдельно.

В рандомизированном двойном слепом исследовании у пациентов с односторонним вестибулярным невритом (A.W. Scholtz и соавт., 2012) ФК циннаризина и дименгидрината в дозе 20/40 мг 3 раза в сутки достоверно превосходила бетагистин в дозе 12 мг 3 раза в сутки по эффективности купирования симптомов головокружения: уже на первой неделе различия составили 87 %, а на четвертой неделе они сохранялись.

За более чем 20 лет применения ФК циннаризина и дименгидрината пролечено более 10 млн пациентов. За это время клиницисты докладывали всего лишь о 85 случаях побочных эффектов, из них 22 были связаны с желудочным дискомфортом, 1 – с двигательным расстройством, 1 – с лекарственно-индуцированным паркинсонизмом, 1 – с тремором. Таким образом, данную ФК можно считать безопасным препаратом для лечения головокружения.

В 2015 г. опубликованы результаты проспективного исследования, проведенного в Германии в условиях первичной практики (A.W. Scholtz и соавт., 2015), для изучения ФК циннаризина и дименгидрината при различных типах головокружения, в том числе у пациентов, которые не ответили на предыдущую терапию (30 %). Из 1475 пациентов 62 % имели сопутствующие заболевания и принимали другие препараты. Несмотря на коморбидность, полипрагмазию и негативный опыт предыдущего лечения, пациенты хорошо отвечали на терапию комбинацией дименгидрината и циннаризина; отказ от лечения по причине побочных эффектов отмечен только в 3 случаях. На основании результатов исследования авторы рекомендуют ФК циннаризина и дименгидрината в качестве

средства первой линии терапии головокружения для быстрого купирования симптомов до уточнения диагноза, особенно на первичном этапе.

Кроме медикаментозной терапии, важную роль играет вестибулярная реабилитация – создание условий для ускорения компенсации функций вестибулярной системы и скорейшей адаптации ее к повреждению. Лектор напомнила факторы, способствующие вестибулярной компенсации (активное общение и мобилизация; активные и пассивные движения; тесты на выполнение тонких движений; визуальные стимулы) и факторы, которые мешают компенсации, – седация, неподвижность, темное помещение, уединение.

Заведующий отделом радиационной эндокринологии ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины» (Киев), доктор медицинских наук Алексей Валентинович Каминский посвятил свою лекцию сердечно-сосудистым эффектам сахароснижающей терапии. Как известно, смертность и экономические потери, связанные с неинфекционной эпидемией XXI века – СД 2-го типа, обусловлены преимущественно макрососудистыми осложнениями. До первого инсульта или инфаркта проходит в среднем 5–10 лет после постановки диагноза СД. Причинами повышения риска сердечно-сосудистых катастроф являются дислипидемия и атеросклероз, которые развиваются раньше, чем глубокие нарушения углеводного обмена. Микрососудистые осложнения, такие как диабетическая нефропатия, связаны с длительной хронической гипергликемией, поэтому развиваются позже, при длительности СД в среднем 15–20 лет. Вот почему экспертные эндокринологические общества постоянно обращают внимание на приоритеты оценки и коррекции сердечно-сосудистого риска у всех пациентов с метаболическим синдромом и СД. В рекомендациях по терапии СД 2-го типа акценты постепенно смещаются в пользу препаратов, действие которых направлено не только на нормализацию уровня глюкозы, но и на снижение риска сердечно-сосудистых событий. На сегодня очевидно, что именно такой подход продлевает больным жизнь и является наиболее экономически целесообразным. Это в полной мере отражено и в новых стандартах медицинской помощи пациентам с диабетом, изданных Американской диабетической ассоциацией в 2018 г. Поэтому каждый клиницист, имеющий дело с диабетом, должен понимать различия

сердечно-сосудистых эффектов сахароснижающих препаратов.

Нет необходимости напоминать, что препаратом первой линии и основой медикаментозной терапии СД 2-го типа является метформин. Это означает, что его следует назначить первым и как можно скорее любому пациенту с СД 2-го типа, у которого диета и умеренные физические нагрузки не привели к нормализации уровня гликозилированного гемоглобина. Столь категоричная и единогласная рекомендация американских и европейских диабетологических обществ имеет под собой веское обоснование: метформин – единственный сахароснижающий препарат с убедительной доказательной базой кардиопротекции.

Сахароснижающий эффект – это только малая часть преимуществ метформина. Он нормализует липидный профиль, нейтрален по отношению к массе тела или снижает ее, эффективен в отношении системного воспаления, неалкогольного стеатогепатоза, улучшает функцию эндотелия, является молекулой с антиканцерогенными свойствами. Необходимо отметить и невысокую стоимость терапии метформином, что делает ее доступной во всех странах.

При недостаточной эффективности монотерапии метформин не отменяется, а остается базисным препаратом, и к нему присоединяется один из дополнительных сахароснижающих препаратов. В аспекте сердечно-сосудистой профилактики совсем не безразлично, какой из них выбрать.

Второе место по частоте назначений после метформина не случайно удерживают препараты производных сульфонилмочевины (ПСМ). Это экономически доступная и эффективная сахароснижающая терапия с эффектом сенситизации тканей к действию инсулина, кроме того, для данной группы препаратов доказано нефропротективное действие и снижение риска других микрососудистых осложнений. В Украине из класса ПСМ представлены как самая современная молекула – глимепирид («Олтар»), так и классический препарат глибенкламид («Манинил»). К негативным сторонам ПСМ можно отнести риск гипогликемии и увеличение массы тела.

Комбинация метформина с ПСМ является рациональной, поскольку обеспечивает сочетание кардиопротекции с нефропротекцией. Кроме того, метформин компенсирует прибавку массы тела, вызванную ПСМ.

Кардиопротективные свойства также доказаны для одного представителя класса агонистов

глюкагоноподобного пептида 1-го типа – лираглутида. Однако высокая стоимость ограничивает применение этих препаратов.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) улучшают секрецию инсулина и уменьшают синтез глюкагона. В Украине доступны такие представители, как саксаглиптин и ситаглиптин. Они отличаются хорошей переносимостью, редко вызывают гипогликемию, но практически нейтральны по отношению к сердечно-сосудистым рискам и не обладают нефропротективными свойствами. В исследовании SAVOR-TIMI с саксаглиптином при незначительном (на 5 %) уменьшении риска инфаркта миокарда общая смертность повышалась на 11 %, частота госпитализаций по причине сердечной недостаточности (СН) – на 27 %. Из других недостатков – кожные побочные эффекты, редко панкреонекроз, ухудшение течения СН, высокая стоимость. В США и Европе в инструкции по применению ДПП-4 введено предупреждение: не назначать пациентам с СН и нефропатией.

Похожую позицию занимают тиазолидиндионы – розиглитазон и пиоглитазон. Эксперты относятся к ним сдержанно, отмечая нейтральность по отношению к сердечно-сосудистому риску. Вместе с тем показана способность этих препаратов увеличивать риск госпитализации по причине СН.

Еще одна перспективная группа сахароснижающих средств – ингибиторы натрий-2 котранспортеров глюкозы (SGLT-2). Они уменьшают реабсорбцию глюкозы и усиливают ее выведение с мочой. Хорошо переносятся, редко вызывают гипогликемию. Полезные побочные эффекты – снижение массы тела и уменьшение объема циркулирующей крови, что приводит к снижению АД. К недостаткам относятся высокая стоимость, повышение риска мочеполовых инфекций, вплоть до уросепсиса и пиелонефрита. Для SGLT-2 не доказан классовый эффект кардиопротекции. Только эмпаглифлозин продемонстрировал способность снижать риск сердечно-сосудистых событий и смертности в исследовании EMPA-REG. Но в Украине не зарегистрирован этот препарат, а доступный представитель класса SGLT-2 дапаглифлозин не имеет доказательной базы кардиопротекции.

В 2016 г. Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) распространило официальное предупреждение: не назначать SGLT-2 пациентам даже с умеренной нефропатией. Эти препараты работают только тогда, когда сохранена функция почек. При скорости клубочковой фильтра-

ции < 30 мл/(мин · 1,73 м²) применение SGLT-2 противопоказано. У пациентов с нефропатией возможно острое повреждение почек, особенно при одновременном приеме с нестероидными противовоспалительными препаратами. Кроме того, Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) предупреждает о повышении в 2 раза риска ампутаций нижних конечностей на фоне приема SGLT-2. Гипотетически это может быть связано с уменьшением перфузии тканей.

Также необходима осторожность при использовании инсулина. Известно, что терапия инсулином увеличивает массу тела, риск кардиаль-

ной смерти и рака. Единственная цель его применения при СД 2-го типа – быстро нормализовать углеводный обмен у декомпенсированных больных.

Таким образом, с учетом реалий отечественной клинической практики и ограничений, присущих большинству сахароснижающих препаратов и инсулину, применение метформина в комбинации с ПСМ является наиболее обоснованной и экономически целесообразной стратегией сердечно-сосудистой профилактики и продления жизни пациентов с СД 2-го типа.

Подготовил Дмитрий Молчанов

Редакція журналу «Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія» щиро дякує газеті «Здоров'я України» за сприяння в підготовці цього матеріалу.