

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

12  
2014*кардиология  
и ангиология №2***Тема номера:  
клинический разбор****Антигипертензивная терапия  
у пациента с артериальной гипертензией  
и когнитивными нарушениями****Выбор препарата при артериальной  
гипертензии и атеросклерозе****Профилактика тромбоэмболий  
на фоне фибрилляции предсердий  
неклапанной этиологии****Мигрень и беременность:  
тактика лечения**

# НОСИТЕ НА ЗДОРОВЬЕ!



## Магнерот рекомендован\*:

- ✓ при угрозе прерывания беременности и преждевременных родах
- ✓ для профилактики и лечения гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии
- ✓ для лечения мышечных судорог ног у беременных

Сделано в Германии

Реклама

\* Кулаков В.И. «Применение Магнерота в акушерской практике». Инструктивное письмо №97 от 09.06.2006 Российского общества акушеров-гинекологов.

# Содержание

## Тема номера: клинический разбор

- О.Д. ОСТРОУМОВА, В.М. ФОМИНА, Н.Ю. ГАЛЕЕВА  
Выбор антигипертензивного препарата у пациента  
с артериальной гипертензией и когнитивными нарушениями 4
- В.В. ЗАХАРОВ, Н.В. ВАХНИНА, О.Д. ОСТРОУМОВА  
Коррекция когнитивных нарушений у пациента  
с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью:  
как сделать правильный выбор 12
- О.Д. ОСТРОУМОВА, Л.Н. МАТВЕЕВ  
Выбор антигипертензивной терапии  
при сочетании артериальной гипертензии и атеросклероза 20
- О.А. КИСЛЯК, А.В. СТАРОДУБОВА  
Пациентка с артериальной гипертензией, поражением органов-мишеней  
и постменопаузальным метаболическим синдромом 28
- Д.А. НАПАЛКОВ, А.В. ЖИЛЕНКО, А.А. СОКОЛОВА, В.А. ОСАДЧАЯ  
Профилактика тромбоэмболических осложнений  
на фоне фибрилляции предсердий и перенесенного инфаркта миокарда 32
- С.С. ДАВЫДОВА, И.А. КОМИССАРЕНКО  
Профилактика пароксизмов фибрилляции предсердий  
у кардиологического больного в хирургическом стационаре 38
- Н.К. РУНИХИНА, А.Б. ОРЕХОВ  
Мигрень и беременность: частный пример течения заболевания 44

ISSN 2307-3586

**Editor-in-chief**

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

**Executive editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Scientific editor for Cardiology and angiology**

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

**Editorial Council**

M.G. BUBNOVA, A.I. CHESNIKOVA,

I.I. CHUKAYEVA, D.V. DUPLYAKOV,

A.S. GALYAVICH, S.R. GILYAREVSKY,

Zh.D. KOBALAVA, G.V. MATYUSHKIN,

V.B. MYCHKA, D.V. NEBIERIDZE,

S.V. NEDOGODA, V.E. OLEYNIKOV,

Ye.P. PANCHENKO, V.I. PODZOLKOV,

Zh.M. SIZOVA, V.V. SKIBITSKY,

R.I. STRYUK, V.S. ZODIONCHENKO

**© Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

**General manager**

A. SINICHKIN

**Advertising manager**

O. AVDEYEVA

med3@webmed.ru

# Contents

## Issue topic: clinical discussion

O.D. OSTROUMOVA, V.M. FOMINA, N.Yu. GALEEVA Selection of antihypertensive drug in patient with arterial hypertension and cognitive impairments	4
V.V. ZAKHAROV, N.V. VAKHNINA, O.D. OSTROUMOVA Correction of cognitive impairments in patient with arterial hypertension and cardiac insufficiency: how to make a right choice	12
O.D. OSTROUMOVA, L.N. MATVEYEV Selection of antihypertensive therapy in case of arterial hypertension combined with atherosclerosis	20
O.A. KISLYAK, A.V. STARODUBOVA Arterial hypertension, organ damage and postmenopausal metabolic syndrome: a clinical case	28
D.A. NAPALKOV, A.V. ZHILENKO, A.A. SOKOLOVA, V.A. OSADCHAYA Prophylaxis of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillations and previous myocardial infarction	32
S.S. DAVYDOVA, I.A. KOMISSARENKO Prevention of paroxysmal atrial fibrillation in cardiological patients in surgical hospital	38
N.K. RUNIKHINA, A.B. OREKHOV Migraine and pregnancy: a particular case of the disease flow	44

# Слово научного редактора



*Ольга Дмитриевна  
Остроумова, д.м.н., профессор  
кафедры факультетской  
терапии и профболезней  
Московского государственного  
медико-стоматологического  
университета, профессор кафедры  
клинической фармакологии  
и пропедевтики внутренних  
болезней Первого Московского  
государственного медицинского  
университета им. И.М. Сеченова*

## Уважаемые читатели!

Вы держите в руках уникальный номер. Он полностью сформирован из разборов сложных клинических случаев. Клинический разбор – именно так называется обсуждение диагноза, тактики лечения, прогноза и патогенеза заболевания у конкретного больного. Клинический разбор предполагает анализ различных диагностических методов, адекватное истолкование симптомов, направленных на установление правильного диагноза и лечения конкретного пациента, а не болезни в целом. Привлечение к обсуждению клинического случая широкого круга специалистов способствует разностороннему и эффективному изучению вопроса. Специалисты проводят дифференциальную диагностику, оценивают индивидуальные симптомы, целесообразность использования современных методов лечения, определяют тяжесть состояния пациента и прогноз заболевания.

Значение клинического разбора в медицинской практике сложно переоценить. Это не только оптимальный способ понимания проблемы в каждом конкретном случае, но и важный аспект в общеклиническом образовании врачей. Обсуждение тяжелых клинических ситуаций, подбор алгоритмов терапии и оптимальных вариантов диагностических обследований расширяют представления врачей-клиницистов об этиологии и патогенезе заболеваний, способствуют разработке новых терапевтических подходов. Клинический разбор – это своеобразная школа усовершенствования клинических навыков, ценный практический материал для врачей. Мы надеемся, что широкий обзор клинических случаев, представленных в данном номере журнала, поможет врачам в повседневной практике, целью которой было и остается лечение конкретного больного.



<sup>1</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup> ГКБ № 70  
Департамента  
здравоохранения  
г. Москвы

# Выбор антигипертензивного препарата у пациента с артериальной гипертонией и когнитивными нарушениями

О.Д. Остроумова<sup>1, 2</sup>, В.М. Фомина<sup>1</sup>, Н.Ю. Галеева<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

*В статье даны определение и классификация когнитивных нарушений. Рассмотрены возможности антигипертензивных препаратов разных классов в коррекции таких нарушений. Приведен клинический случай применения фиксированной комбинации лозартана/амлодипина для лечения больного с артериальной гипертонией и когнитивными нарушениями.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, когнитивные нарушения, лозартан, амлодипин, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов

**К**огнитивные (высшие психические, высшие корковые, высшие мозговые, познавательные) функции – наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним [1].

Когнитивные функции – это мышление, поведение, праксис, гнозис, внимание, память, интеллект, речь [1].

Праксис – способность усваивать и удерживать разнообразные двигательные навыки, в основе которых лежат автоматические серии движений. Больные с тяжелыми нарушениями праксиса (апраксия) не могут выполнить то или иное действие вследствие утраты навыка (разучился), несмотря на отсутствие пареза [1].

Гнозис – восприятие информации, способность соединять элементарные ощущения в целостные образы. Пациент с тяжелыми нарушениями гнозиса (агнозия) видит

предмет, может его описать, но не узнает его.

Память – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию.

Интеллект – способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного, способность к абстрагированию, решению задач, выстраиванию логических умозаключений. Необходимо подчеркнуть, что субъективные жалобы больных на память не соответствуют ее истинным нарушениям, выявляемым с помощью специальных методов исследования.

Речь – способность понимать обращенную речь и выражать свои мысли вербальным способом (словами) [1].

Согласно классификации академика Н.Н. Яхно (2005) выделяют легкие, умеренные и тяжелые (деменция) когнитивные нарушения [1].

Легкие когнитивные нарушения – снижение одной или нескольких

когнитивных функций по сравнению с исходным, более высоким уровнем (индивидуальной нормой), не влияющее на бытовую, социальную и профессиональную деятельность, в том числе наиболее сложные ее формы. У человека наблюдаются незначительные и редкие симптомы, которые не влияют на повседневную активность: снижаются быстрота реакции, способность длительное время концентрировать внимание, объем оперативной памяти, появляются утомляемость при длительной и напряженной работе, трудности при обучении, переходе с одного этапа умственной деятельности на другой. Память на текущие и отдаленные события сохраняется, не изменяется словарный запас, способность к обобщению и вынесению суждений, не утрачиваются приобретенные навыки [1]. Другими словами, страдает скорость когнитивных процессов: не так быстро, как раньше, запоминается информация, больше времени требуется для включения в работу и т.п. Легкие когнитивные нарушения могут быть обусловлены и органическим заболеванием головного мозга, например артериальной гипертонией (АГ) (самый ранний этап).

Умеренные когнитивные нарушения – расстройство одной или нескольких когнитивных функций, выходящих за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывающих дезадаптацию (пациент самостоятелен, не нуждается в посторонней помощи), хотя могут возникать трудности



в сложных и непривычных для пациента ситуациях [1]. Умеренные когнитивные расстройства – более выраженные и очевидные расстройства: постоянная забывчивость, трудности при концентрации внимания, быстрая утомляемость при обычной умственной деятельности, сложности с подбором слов, проблемы ориентации в малознакомом пространстве. Эти нарушения обращают на себя внимание пациента и его окружение, но не лишают независимости и самостоятельности. Не страдают ранее имевшиеся навыки, сохраняются профессиональные способности, социальная активность и бытовая независимость [1].

В большинстве случаев когнитивные нарушения носят прогрессирующий характер. Наблюдения показывают, что в течение пяти лет 50–70% случаев умеренных когнитивных нарушений трансформируются в деменцию. Наличие даже умеренных когнитивных нарушений повышает риск смерти. Так, за шестилетний период наблюдений 30% пациентов с умеренными когнитивными расстройствами умерли, в большинстве случаев от сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3].

*Тяжелые когнитивные нарушения (деменция)* – расстройства когнитивных функций, которые приводят к полной или частичной утрате независимости и самостоятельности пациента, то есть вызывают профессиональную, социальную и/или бытовую дезадаптацию [1]. Деменцию рассматривают как осложнение АГ [4]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра деменцию диагностируют при нарушении памяти и по крайней мере одной из когнитивных функций (речь, праксис, гнозис, мышление). Конечно, при условии, что нарушения затрудняют профессиональную деятельность или социальную адаптацию и сохраняются не менее шести месяцев [5]. Принципиальным отличием тяжелых когнитивных расстройств от легких и умеренных является инвалидизация – невозможность сохранять профессиональную или

социальную деятельность, в том числе бытовую, а также дезадаптация [5]. Деменцией страдают 24,3 млн человек во всем мире, 4,6 млн новых случаев регистрируется ежегодно (каждые 7 секунд один новый случай) [6].

АГ в настоящее время признана главным фактором риска развития когнитивных нарушений и сосудистой деменции [4, 7]. В российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (4-я редакция, 2010) сказано, что в популяционных исследованиях доказана взаимосвязь уровня артериального давления с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, а также то, что антигипертензивная терапия может отсрочить ее появление [4]. В 2013 г. были опубликованы новые европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ. В них подчеркивается, что пожилым больным с повышенным АД необходимо проводить тестирование на состояние когнитивных функций [7].

### **Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции**

В 2013 г. был опубликован метаанализ, посвященный изучению влияния антигипертензивной терапии на когнитивные функции [8]. В него было включено 19 рандомизированных двойных слепых исследований, в которых в общей сложности приняли участие 18 515 больных (средний возраст 64 + 13 лет). Период наблюдения колебался от одного до 54 месяцев (в среднем шесть месяцев). По данным метаанализа, на фоне антигипертензивной терапии (все пять основных классов антигипертензивных препаратов) отмечено достоверное улучшение когнитивных функций (рис. 1) [8]. При этом антигипертензивная терапия обуславливала достоверное по сравнению с плацебо улучшение всех анализируемых когнитивных функций: исполнительных функций, быстрой и эпизодической памяти, скорости когнитивных процессов, внимания, речи. Интересно, что взаимосвязи между гипотензивным эффектом препа-

ратов и улучшением когнитивных функций не выявлено, а между основной (различные антигипертензивные препараты) и контрольной группой (плацебо) не наблюдалось достоверных различий в снижении как систолического (-20,3 + 6,5 мм рт. ст. и -14,7 + 6,2 мм рт. ст. соответственно,  $p = 0,22$ ), так и диастолического артериального давления (АД) (-7,3 + 10 и -3,2 + 11 мм рт. ст. соответственно,  $p = 0,52$ ). Данный факт позволяет предположить, что у антигипертензивных препаратов имеются какие-то дополнительные механизмы помимо снижения АД, позволяющие улучшать когнитивные функции [8].

Вторая часть этого метаанализа, включавшая 17 исследований (13 734 пациента), была посвящена сравнению эффекта пяти основных классов антигипертензивных препаратов (диуретиков (Д), бета-блокаторов (ББ), антагонистов кальция (АК), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (АРА)) на когнитивные функции с плацебо и между собой [8]. Оказалось, что только АРА достоверно улучшают когнитивные функции по сравнению с плацебо ( $p = 0,02$ ). У четырех других классов антигипертензивных медикаментов достоверных по сравнению с плацебо эффектов на когнитивные функции не выявлено. Кроме того, АРА достоверно лучше влияли на когнитивные функции по сравнению с Д ( $p = 0,04$ ), ББ ( $p = 0,01$ ) и иАПФ ( $p = 0,04$ ). Их сравнение с АК выявило сходную тенденцию ( $p = 0,06$ ). В то же время при сравнении эффектов на когнитивные функции всех других классов антигипертензивных препаратов между собой (АК – иАПФ, АК – ББ, АК – Д, иАПФ – ББ, иАПФ – Д, ББ – Д) достоверных различий не отмечено [8].

Показательны результаты сравнительного двойного слепого исследования влияния родоначальника класса АРА, одного из наиболее широко используемых в клинической практике лозартана (50 мг один раз в сутки) на когнитивные функции больных АГ [9]. Препара-

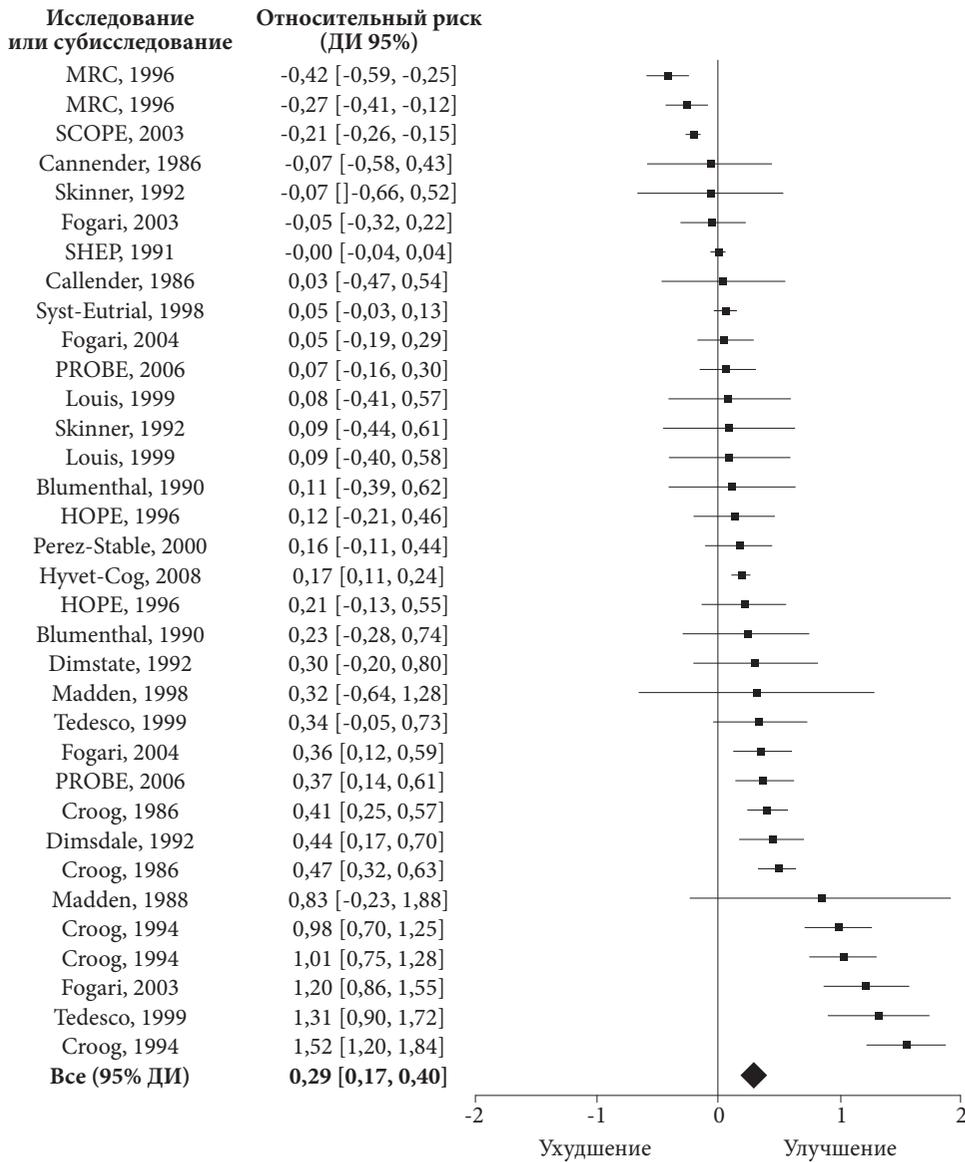


Рис. 1. Влияние антигипертензивной терапии на когнитивные функции

том сравнения стал гидрохлортиазид в дозе 25 мг один раз в сутки. В данном исследовании применялись две шкалы – MMSE (Mini-Mental State Examination) и SCAG (Sandoz Clinical Assessment Geriatric). В группе лозартана отмечено достоверное улучшение когнитивных функций и по шкале MMSE (+4,0 балла по сравнению с исходными данными,  $p < 0,001$ ), и по шкале SCAG (-8,0 балла по сравнению с исходными данными,  $p < 0,001$ ). Данная закономерность выявлена как у пациентов моложе 60 лет, так и у пациентов 60 лет и старше. Вместе с тем в группе

гидрохлортиазида достоверных изменений когнитивных функций не выявлено [9].

В другом исследовании влияние лозартана на когнитивные функции сравнивали с таковым ателолола [10]. В исследовании участвовали 120 пациентов (54 мужчины, 66 женщин) старческого возраста (75–89 лет, средний возраст 81,3 года) с АГ 1–2-й степени (диастолическое АД исходно, до назначения препаратов 91/104 мм рт. ст., систолическое  $< 200$  мм рт. ст.). Назначению лозартана или ателолола предшествовал четырехнедельный так называемый отмывочный пери-

од (пациенты не получали никаких антигипертензивных препаратов, только плацебо), а затем больным назначали либо 50 мг лозартана, либо 50 мг ателолола. Через шесть недель, если диастолическое АД превышало 90 мм рт. ст., дозу препаратов удваивали (до 100 мг), а через 12 недель, если по-прежнему диастолическое АД превышало 90 мм рт. ст., пациентов исключали из исследования. Общий период наблюдения на фоне антигипертензивной терапии составил 24 недели (шесть месяцев). Всего исследование завершили 111 больных (54 в группе ателолола и 57 в группе лозартана) [10].

Для оценки когнитивных функций применяли два теста. С помощью первого (состоял из двух частей) оценивали память: пациенты должны были запомнить и сразу воспроизвести десять слов (тест на запоминание), а через 20 минут еще раз вспомнить эти слова (тест на вспоминание слов). Второй тест отражал так называемую семантическую память: пациент должен был за минуту назвать как можно больше животных [10].

И ателолол, и лозартан достоверно снижали систолическое и диастолическое АД по сравнению с исходным уровнем примерно в одинаковой степени (без достоверных различий между ними). В среднем на фоне лечения ателололом диастолическое АД снизилось на 10,3 мм рт. ст., систолическое – на 22,1 мм рт. ст., на фоне лечения лозартаном – на 11,2 и 23 мм рт. ст. соответственно. Однако ателолол не улучшал когнитивных функций пациентов, тогда как на фоне терапии лозартаном выявлено достоверное улучшение памяти больных согласно обоим тестам в среднем на 2,2 и 2,1 балла. Данные различия между ателололом и лозартаном достоверны [10].

### Механизмы церебропротективного действия лозартана

В настоящее время имеется ряд данных, подтверждающих, что ангиотензин II в головном мозге непосредственно или опосредованно, через влияние на другие



трансмиссивные системы, принимает участие в когнитивных процессах, включая обучение и память. Хотя до конца роль ангиотензина II в головном мозге не изучена, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что положительный эффект на память реализуется через рецепторы к ангиотензину II 4-го и 2-го типов (главным образом в коре, гиппокампе, таламусе и мозжечке) [9, 10].

Положительный эффект лозартана на память обусловлен тем, что препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, блокирует рецепторы к ангиотензину II 1-го типа, а следовательно, ангиотензин II в большей степени соединяется с рецепторами 2-го типа, активация которых обеспечивает нейропротективные эффекты скорее всего за счет модуляции дофаминергической и норадренергической трансмиссии. Кроме того, блокада лозартаном рецепторов 1-го типа приводит к повышенному синтезу ангиотензина IV. Этот пептид селективно связывается с рецепторами к ангиотензину II 4-го типа, активация которых способствует улучшению памяти, вероятно, за счет высвобождения нейротрансмиттеров и/или ремоделирования холинергических и глутаминергических проводящих путей в гиппокампе [9, 10].

Таким образом, антигипертензивная терапия необходима для улучшения когнитивных функций у больных АГ. Вопрос о влиянии различных классов антигипертензивных препаратов на когнитивные функции требует дальнейшего изучения, однако на текущий момент имеются данные о преимуществах класса АРА, особенно лозартана. При этом его положительное влияние на когнитивные функции не связано с антигипертензивным эффектом.

### Комбинированная антигипертензивная терапия

Согласно современным подходам к лечению АГ многим больным уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия [4, 7]. Согласно Российс-

ким рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2010) комбинацию двух антигипертензивных препаратов в низких дозах назначают пациентам с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, то есть при наличии:

- ✓ поражений органов-мишеней;
- ✓ метаболического синдрома;
- ✓ сахарного диабета;
- ✓ ассоциированных клинических состояний (ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности);
- ✓ трех и более дополнительных факторов риска [4].

К преимуществам комбинированной терапии (в том числе на старте) относят то, что в большинстве случаев назначение препаратов с различными механизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого АД у большинства больных, с другой – минимизировать количество побочных эффектов. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Необходимо отметить, что эти преимущества относятся только к рациональным комбинациям антигипертензивных средств. Все приоритеты отдаются фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов (в одной таблетке два действующих вещества), поскольку они повышают приверженность больных лечению [4, 7]. Комбинации двух антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. К рациональным комбинациям относятся в том числе комбинация АРА с антагонистами кальция (АК) [4, 7].

АК дигидропиридинового ряда – единственный класс антигипертензивных препаратов, не имеющих абсолютных противопоказаний к применению [4, 7]. Оба класса препаратов оказывают положительное влияние на углеводный и липидный обмены. Дигидропиридиновый АК III поколения амлодипин – лидер в своем классе, обладающий мощным антигипертензивным действием за счет системного вазодилатирующего

эффекта [11]. Он оказывает также натрийуретическое действие, антипролиферативное и, как уже отмечалось, антиатеросклеротическое. АК не способны вызывать венодилатирующий эффект, сопоставимый с расширением артерий. Кроме того, они могут приводить к веноконстрикции за счет активации симпато-адреналовой системы. Это создает дисбаланс гидростатического давления в периферических капиллярах и облегчает выход жидкости в ткани, формируя отеки нижних конечностей, особенно в области лодыжек. Отеки лодыжек – наиболее частый побочный эффект, который приводит к отмене АК. Этот эффект дозозависимый [11]. Комбинация АК с АРА, которые вызывают венодилатацию, полностью предотвращает или по крайней мере резко снижает вероятность развития отеков. АРА одновременно вызывает расширение артериальных и венозных сосудов, что приводит к уравниванию гидростатического давления в периферических капиллярах и таким образом уменьшает транссудацию жидкости в интерстиций. Наряду с этим добавление АРА ослабляет вызываемую АК активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем. Лучшая переносимость такой комбинации, несомненно, будет способствовать высокой приверженности больных лечению [12].

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2010) впервые сформулированы показания к назначению рациональных комбинаций. Комбинация АРА и АК имеет самый широкий из всех рациональных комбинаций спектр показаний: ишемическая болезнь сердца, гипертрофия миокарда левого желудочка, атеросклероз сонных и коронарных артерий, дислипидемия, сахарный диабет, метаболический синдром, изолированная систолическая гипертония, кашель при приеме иАПФ [4]. АК и АРА оказывают синергетическое влияние на уровень АД. Так, выброс ренина катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, который в свою очередь



конвертируется АПФ в ангиотензин II, что приводит к вазоконстрикции, повышению секреции альдостерона и задержке натрия и воды в организме, активации симпатической нервной системы. АРА блокируют эффекты ангиотензина II за счет связывания с рецепторами АТ<sub>1</sub>, что обуславливает расширение артериальных и венозных сосудов, снижает активность симпатической нервной системы, секрецию альдостерона и повышает секрецию натрия и воды. АК в различной степени активируют симпатическую нервную систему, которая в свою очередь активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Общий эффект сводится к ослаблению гипотензивного эффекта АК. За счет блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы АРА при совместном назначении могут нивелировать данные эффекты АК, поддерживая выраженный гипотензивный эффект АК. Кроме того, АК обладают диуретическим и натрийуретическим свойствами, индуцируя состояние отрицательного баланса натрия, что еще более усиливает гипотензивный эффект АРА [12].

В последние годы появляются все новые фиксированные комбинации из группы АРА плюс АК. Так, в 2013 г. в России зарегистрирована к применению фиксированная комбинация лозартана с амлодипином – Амзаар.

Как уже отмечалось, лозартан оказывает церебропротективное воздействие. Что касается амлодипина, доказано его положительное влияние на мышление и память пожилых больных АГ [13]. Поэтому новая фиксированная комбинация лозартана и амлодипина помимо более выраженного антигипертензивного действия обладает потенциально мощным церебропротективным действием. Приведем пример, иллюстрирующий эффективность и безопасность Амзаара у больного с АГ и когнитивными нарушениями.

### Клинический случай

Больной П., 59 лет. На момент обращения за медицинской помощью жалобы на головные боли, го-

ловокружение, ухудшение памяти (в том числе профессиональной), снижение работоспособности, внимания, раздражительность, трудности при овладении новой информацией.

**Анамнез заболевания.** Около 10 лет страдает гипертонической болезнью. Первые пять лет не лечился. Последний год принимает бета-блокатор – атенолол в дозе 25 мг два раза в сутки (иногда забывает принять препарат второй раз). АД измеряет периодически – 150–160/до 100 мм рт. ст. При таком уровне АД раньше чувствовал себя нормально, не лечился. Максимальные цифры АД – 180/120 мм рт. ст. При АД  $\geq$  180, диастолическом АД  $>$  100 мм рт. ст. принимал нифедипин короткого действия под язык.

**Анамнез жизни.** Перенесенные заболевания: в детском возрасте – детские инфекционные заболевания, в зрелом возрасте – очаговая пневмония. Живет в семье (имеет взрослую дочь, отношения в семье хорошие). Не курит (никогда не курил), алкоголем (со слов больного) не злоупотребляет. Пристрастие к мучной, сладкой, высококалорийной пище. Соленую пищу практически не употребляет. С молодого возраста избыточная масса тела, после 30 лет масса тела постепенно увеличивалась.

**Объективно.** Состояние удовлетворительное. Питание избыточное. Индекс массы тела 34,2 кг/см<sup>2</sup>, окружность талии 112 см. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Отеков нет. Пульс 72 удара, ритмичный. АД сидя 156/92 мм рт. ст. Левая граница относительной сердечной тупости расширена: 3 см кнаружи от левой средне-ключичной линии в 5-е межреберье. Частота дыхательных движений 20 в минуту. Над всей поверхностью легких ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9 × 8 × 7 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. В психоневрологическом статусе: наличие изменений личности – вязкость мышления, раздражительность, сужение круга интересов,

снижение критики и интеллекта, что укладывается в рамки постановки диагноза умеренных когнитивных нарушений. Очаговая неврологическая симптоматика представлена наличием рассеянных двусторонних симптомов.

Клинический анализ крови без отклонений от нормы.

Общий анализ мочи: удельный вес 1020, белок 0,066.

Биохимический анализ крови: креатинин 83 мкмоль/л, глюкоза натощак 5,8 ммоль/л, общий холестерин 7,2 ммоль/л, триглицериды 2,1 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 3,2 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 0,9 ммоль/л, натрий 142 ммоль/л, калий 4,5 ммоль/л, мочевиная кислота 324 мкмоль/л.

ЭКГ: синусовый ритм 76 в минуту. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

Рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений в легких нет; в прикорневых областях усиление легочного рисунка; расширение тени сердца влево.

ЭхоКГ: форта уплотнена, 3,5 см. Левое предсердие 4,3 см. Полость левого желудочка: конечный диастолический размер 5,7 см, конечный систолический размер 4,5 см. Фракция выброса 62%. Толщина межжелудочковой перегородки 1,3 см, толщина задней стенки 1,3 см, индекс массы миокарда 148 г/м<sup>2</sup>. Нарушений локальной сократимости нет. Правый желудочек 3,0 см. Митральный клапан – створки утолщены, движение дискордантное, кальциноз митрального кольца, регургитация I–II степени, трехстворчатый клапан – регургитация I степени. Тест на микроальбуминурию 20 мг/сут.

Консультация окулиста: ангиопатия сосудов сетчатки.

Дуплексное сканирование сонных артерий: утолщение комплекса «интима – медиа» правой сонной артерии (1,2–1,7 мм), лоцируются атеросклеротические мелкие бляшки. Признаков гемодинамически значимого стеноза не выявлено.

МРТ головного мозга (рис. 2): выявляются мелкие диффузные глиоз-

Представляем  
**АМЗААР**  
амлодипин+лозартан



**ВЗАИМОДОПОЛНЯЮЩАЯ  
МОЩНОСТЬ В СНИЖЕНИИ АД**

Взаимодополняющий механизм действия  
лозартана и амлодипина для эффективного  
снижения артериального давления  
**в одной таблетке<sup>1</sup>**

***ПАЦИЕНТАМ С АГ, КОТОРЫМ ПОКАЗАНА КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ;<sup>1</sup>  
ПАЦИЕНТАМ С АГ, КОТОРЫМ НЕДОСТАТОЧНО МОНОТЕРАПИИ  
ЛОЗАРТАНОМ ИЛИ АМЛОДИПИНОМ<sup>1</sup>***

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к активным компонентам и/или вспомогательным компонентам препарата, беременность и период грудного вскармливания, тяжелая печеночная недостаточность, гемодинамически выраженный стеноз устья аорты, шок, возраст до 18 лет, тяжелая артериальная гипотензия.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** наиболее частыми побочными эффектами в клинических исследованиях АМЗААРа были головная боль и головокружение.

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** пациенты со сниженным объемом циркулирующей крови; пациенты, находящиеся на диете с ограничением поваренной соли; пациенты с почечной недостаточностью (КК <20 мл/мин) и пациенты, находящиеся на гемодиализе; гиперкалиемия, артериальная гипотензия, печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; ХСН неишемической этиологии (II-IV функционального класса по классификации NYHA); аортальный стеноз, митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; острый инфаркт миокарда, пожилой возраст.

Ссылки: 1. Data on file, MSD



ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 115093, г. Москва,  
ул. Павловская, д. 7, стр. 1,  
тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94, [www.merck.com](http://www.merck.com)  
CARD-1090241-0031    апрель, 2014  
Реклама



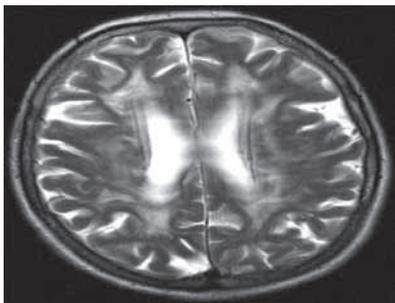


Рис. 2. Данные МРТ головного мозга

ные постинсультные очаги белого вещества головного мозга, субкортикальный и перивентрикулярный лейкоареоз. Визуализируется расширение ликворосодержащих

пространств и расширение борозд полушарий головного мозга, свидетельствующее о наличии церебральной атрофии.

Учитывая наличие у больного АГ, гипертрофии миокарда левого желудочка, метаболического синдрома, дислипидемии, когнитивных нарушений, было принято решение назначить ему в качестве антигипертензивной терапии фиксированную комбинацию Амзаар (лозартан 100 мг/амлодипин 5 мг), атенолол отменить.

Через три недели состояние больного улучшилось. Головные боли, головокружения не беспокоили. Пациент отмечал улучшение быс-

трой памяти, повышение работоспособности, некоторое улучшение концентрации внимания. АД 135/85 мм рт. ст. Побочных эффектов нет. Было рекомендовано продолжать терапию Амзааром в прежней дозе.

### Заключение

Приведенный клинический пример иллюстрирует выбор антигипертензивной терапии у больного с АГ и когнитивными нарушениями. Широкое применение Амзаара в клинической практике позволит снизить риск сердечно-сосудистых осложнений АГ и улучшить качество жизни пациентов. ☺

### Литература

1. Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения в общеклинической практике. М., 2009.
2. Larrieu S., Letenneur L., Orgogozo J.M. et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort // *Neurology*. 2002. Vol. 59. № 10. P. 1594–1599.
3. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации // *Системные гипертензии*. 2010. № 3. С. 5–26.
5. Henderson A.S. Dementia. World Health Organization, Geneva, 1994.
6. Amaducci L., Andrea L. The epidemiology of the dementia in Europe / A. Culebras, J. Matias Cuiu, G. Roman (eds). New concepts in vascular dementia. Barselona: Prous Science Publishers, 1993.
7. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: the Task Force for the
8. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I. et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis // *J. Hypertens*. 2013. Vol. 31. № 6. P. 1073–1082.
9. Tedesco M.A., Ratti G., Mennella S. et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients // *Am. J. Hypertens*. 1999. Vol. 12. № 11. Pt. 1. P. 1130–1134.
10. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients // *J. Hum. Hypertens*. 2003. Vol. 17. № 11. P. 781–785.
11. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Эталонный антагонист кальция амлодипин: современные аспекты применения в клинической практике // *Атмосфера. Кардиология*. 2005. № 2. С. 39–42.
12. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Медиа-Медика, 2007.
13. Остроумова О.Д., Первичко Е.И. Влияние амлодипина на когнитивные функции у пожилых больных артериальной гипертензией // *Фарматека*. 2013. № 13. С. 68–74.

### Selection of antihypertensive drug in patient with arterial hypertension and cognitive impairments

O.D. Ostroumova<sup>1,2</sup>, V.M. Fomina<sup>1</sup>, N.Yu. Galeeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Evdokimov Moscow State Medicine and Dentistry University

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>3</sup> City Clinical Hospital № 70 of the Moscow Department of Health

Contact person: Olga Dmitriyevna Ostroumova, ostroumova.olga@mail.ru

Here we provide with definition and classification of cognitive impairments. We discuss administration of antihypertensive drugs of different types to be used for their correction. In addition, we describe a clinical case when patient with arterial hypertension and cognitive impairments was treated with a fixed dose combination of losartan/amlodipine.

**Key words:** arterial hypertension, cognitive impairments, losartan, amlodipine, fixed dose combinations of antihypertensive drugs

## ОРГАНИЗАТОРЫ:



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации



Общественная организация  
«Российская ассоциация  
эндокринологов»



ФГБУ «Эндокринологический  
научный центр» Минздрава России

# ИТЭ

## II Всероссийский конгресс ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ с участием стран СНГ

### ВСЕРОССИЙСКИЙ ДЕНЬ БОРЬБЫ С ОЖИРЕНИЕМ –

ежегодное мероприятие  
для специалистов  
и пациентов, состоится  
25 мая 2014 года  
в рамках Конгресса.

### ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:

25–28 мая 2014  
г. Москва

### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Здание Российской  
академии наук  
Москва,  
Ленинский пр-т, 32А

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОРГКОМИТЕТА КОНГРЕССА

ФГБУ «Эндокринологический  
научный центр»  
Минздрава России, научно-  
организационный отдел:  
тел.: (499) 129-01-24,  
тел./факс: (499) 126-33-06,  
org@endocrincentr.ru,  
post@endocrincentr.ru  
[www.endocrincentr.ru](http://www.endocrincentr.ru)

### НАУЧНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА

1. Эпидемиология эндокринных заболеваний.
2. Государственные регистры больных с эндокринопатиями в науке и практике.
3. Эндокринология будущего – превентивная, предсказательная, персонализированная медицина в XXI веке.
4. Геномный анализ – новая парадигма для решения медико-генетических задач. Технологии интеграции достижений молекулярной медицины в клиническую практику.
5. Орфанные заболевания в России.
6. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений.
7. Ожирение и метаболический синдром – междисциплинарная проблема.
8. Инновационные достижения в диагностике, лечении и профилактике нейроэндокринных заболеваний.
9. Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы.
10. Остеопороз и остеопении: причины и механизмы развития, оценка эффективности лечения и профилактики, новые мишени терапии.
11. Высокотехнологическая медицинская помощь в детской эндокринологии.
12. Полиэндокринопатии: аутоиммунный полигландулярный синдром, сочетанная эндокринная патология.
13. Репродуктивная медицина: передовые технологии в гинекологии и андрологии.
14. Актуальные проблемы эндокринной хирургии.
15. Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного профессионального обучения в эндокринологии.

ПРИГЛАШАЕМ ВАС ПОСЕТИТЬ  
ЭТОТ ПРЕСТИЖНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ!



<sup>1</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

# Коррекция когнитивных нарушений у пациента с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью: как сделать правильный выбор

В.В. Захаров<sup>1</sup>, Н.В. Вахнина<sup>2</sup>, О.Д. Остроумова<sup>1,2</sup>

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Захаров, zakharovenator@gmail.com

*В статье рассмотрен клинический случай, иллюстрирующий эффективность и безопасность применения препарата Милдронат у пациента с сочетанной патологией – гипертонической болезнью, хронической сердечной недостаточностью, умеренными когнитивными нарушениями.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, когнитивные функции, когнитивные нарушения, Милдронат

Снижение когнитивных функций – это следствие (проявление) сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего артериальной гипертензии (АГ) [1]. Чтобы улучшить когнитивные функции, по крайней мере не ухудшить, очень важно правильно подобрать препарат для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Не менее важным для клинической практики является выбор препарата для коррекции когнитивных нарушений: он не должен оказывать побочные эффекты на сердечно-сосудистую систему. Среди лекарственных

средств имеются такие, которые положительно влияют и на головной мозг, и на сердечно-сосудистую систему.

## Клинический случай

Пациент М., 57 лет, инженер, занимает руководящую должность. Обратился с жалобами на частые головные боли, усиливающиеся при умственной нагрузке, одышку с затрудненным вдохом и выраженное сердцебиение при физической нагрузке (ходьба быстрым шагом, подъем по лестнице выше второго этажа), отеки лодыжек по вечерам.

Головная боль, впервые возникшая полтора месяца назад, стала интенсивной и почти постоянной. Пациент связывает ее появление с употреблением алкоголя (200 г водки) в новогоднюю ночь. Утром, 1 января, пациент почувствовал общую слабость, недомогание, умеренную головную боль. Кроме того, в левой руке появилась некоторая неловкость, прикосновение к ней пациент воспринимал «как через одежду». Пациент, испугавшись инсульта (у его отца был инсульт), решил с помощью эспандера проверить, как действует рука. Сила в руке была, кисть «слушалась». Жена пациента предложила вызвать скорую, но тот отказался. В течение дня пациент наблюдал постепенное улучшение, а вечером уже ничего не напоминало о случившемся.

Однако с тех пор пациента стали беспокоить головные боли. Он так описывал врачу свои ощущения: «Это даже не боль. По крайней мере не такая, как раньше. Нормальный человек не чувствует своих органов, а я чувствую. Я чувствую голову, мне кажется,



даже мозги ощущаю, особенно на работе, когда надо что-то сделать. Не могу сосредоточиться. Такое ощущение, что мозги закипают».

Основная причина обращения к врачу – трудности, которые пациент испытывает на работе из-за неприятных ощущений в голове. Он не может эффективно работать с документами, стало труднее воспринимать информацию и планировать рабочий день: за последний месяц пациент дважды забыл о важных деловых встречах.

Помимо неприятных ощущений в голове пациента беспокоят выраженная общая слабость и утомляемость, особенно при умственной нагрузке. Нарушен ночной сон: пациент долго не может уснуть, «рабочие вопросы, которые постоянно вертятся в голове, не позволяют расслабиться».

Кроме того, пациента не покидает беспокойство по поводу эпизода онемения левой руки 1 января – все время прислушивается к себе, боится повторения. Должен был лететь в командировку, но испугался, что не перенесет полета. Измерил давление – 180/100 мм рт. ст. Жена дала коринфар. Через 10 минут давление снизилось до 140/80 мм рт. ст., но разболелась голова. По словам пациента, при высоком давлении самочувствие было великолепное. Как только снизили давление, появилась головная боль. В результате пациент в командировку не полетел, отправил своего заместителя.

Из анамнеза: всегда считал себя здоровым человеком. 10 лет назад при посещении врача поликлиники однократно отмечалось повышение артериального давления (АД) до 150/90 мм рт. ст. Однако никакого обследования и лечения по этому поводу не получал, АД не измерял вплоть до острого эпизода 1 января. В последние полтора месяца измеряет АД достаточно часто, цифры колеблются в диапазоне 160–180/90–100 мм рт. ст. При высоком, с точки зрения пациента, АД принимает Капотен или Коринфар. В то же время постоянной антигипертензивной терапии

не получает. В анамнезе: кашель при приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

Вредные привычки: никогда не курил, алкоголь употребляет только по праздникам, но иногда в высоких дозах (200–500 мл крепкого алкоголя несколько раз в год). Семейный анамнез: отец пациента приблизительно с 40 лет страдал артериальной гипертензией с подъемами АД до 200/110 мм рт. ст. В 63 года перенес геморрагический инсульт (паренхиматозное кровоизлияние), после которого сохранялись правосторонний гемипарез и афазия. Умер в 72 года в результате тромбоэмболии легочной артерии. Мать пациента скончалась в 85 лет. В последние 3–4 года жизни у нее отмечались выраженные нарушения памяти.

### Первичное обследование

Соматический статус: кожные покровы чистые, обычной влажности и эластичности. Пастозность голеней и стоп. Индекс массы тела 32,4 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии 111 см. Над всей поверхностью легких звук ясный, легочный. При аускультации легких над всей поверхностью легких дыхание ослабленное везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 18 в минуту. При перкуссии выявлено смещение левой границы относительной тупости сердца влево (на 1,0 см кнаружи от левой средне-ключичной линии). Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 96 ударов. АД 160–162/98–100 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет подкожной жировой клетчатки, асцита нет. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 10,5 × 9 × 8 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус: пациент в ясном сознании, контактен, адекватен, критичен, правильно ориентирован в месте, времени и собственной личности. Черепно-мозговая иннервация интактна, за исключением умеренного хоботкового рефлекса. Парезов нет. Мышечный тонус в норме. Су-

хожильные рефлексы живые, D=S, зоны вызывания обычные, патологических пирамидных знаков нет. Чувствительность интактна. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Походка без особенностей. Тазовые органы контролирует.

Оценка когнитивных функций: активных жалоб на память пациент не предъявляет, но при расспросе сообщает, что из-за головной боли и утомляемости стал хуже справляться с интеллектуальной работой, тяжело сосредоточиться, стал чаще забывать намеченные дела. Эти явления начались еще до острого эпизода 1 января, в течение приблизительно одного года. Но ранее пациент не придавал такой симптоматике особого значения, объяснял ее чрезмерными нагрузками на работе.

Результаты нейропсихологического тестирования: краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) – 27 баллов (дважды ошибся в серийном счете, забыл одно слово из трех). Отмечены трудности в пробах на обобщение: в ответ на вопрос, что общего между часами и линейкой, уверенно сказал, что «вообще ничего общего нет». Пословицу «Готовь сани летом, а телегу зимой» комментирует следующим образом: «Все наоборот: летом нужно телегу готовить, а зимой – сани, потому что летом ездят на телеге, а зимой на санях. Нет, неправильно... Готовь сани летом, то есть заблаговременно. К зиме нужно готовиться летом, а к лету – зимой, чтобы не было неожиданностей».

Снижена беглость речи: в пробе на литеральные ассоциации называет девять слов (норма не менее 11 в минуту). Пробу на категориальные ассоциации выполняет удовлетворительно: за одну минуту называет 16 животных.

Рисование пересекающихся пятиугольников (проба из КШОПС), кубика, часов без патологии.

Наибольшие трудности испытывает в тесте связи цифр и букв (trail making test, part B). Выполняет эту пробу за 228 секунд (норма для соответствующей возрастной



группы и уровня образования не более 106 секунд). Выполнение теста связи цифр (trail making test, part A) не нарушено.

При количественной оценке эмоционально-поведенческих расстройств выявляется умеренная реактивная тревога (шкала тревожности Спилбергера), депрессия отсутствует (госпитальная шкала депрессии).

Общий анализ крови и общий анализ мочи без патологических изменений.

Биохимический анализ крови: креатинин 86 мкмоль/л, калий 4,4 ммоль/л, глюкоза натощак 5,3 ммоль/л, общий холестерин 6,2 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) 2,9 ммоль/л, триглицериды 1,8 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 1,0 ммоль/л.

ЭКГ: ритм синусовый, правильный. Частота сердечных сокращений 92 уд/мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца.

ЭхоКГ: аорта уплотнена, 3,4 см. Левое предсердие 4,0 см. Конечный диастолический размер 5,8 см, конечный систолический размер 4,4 см. Фракция выброса 57%. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Клапанный аппарат интактен. Толщина межжелудочковой перегородки 1,3 см, толщина задней стенки 1,2 см. Индекс массы миокарда левого желудочка 148,2 г/м<sup>2</sup>. Правый желудочек 3,0 см. Нарушение диастолической функции левого желудочка. Митральная и трикуспидальная регургитация I степени.

Тест на микроальбуминурию отрицательный.

При дуплексном сканировании сонных артерий выявлено утолщение комплекса «интима – медиа», мелкие атеросклеротические бляшки.

МРТ головного мозга: множественные двусторонние лакунарные инфаркты в области подкорковых базальных ганглиев, внутренней капсулы, умеренный перивентрикулярный лейкоареоз, негрубая церебральная атрофия преимущественно в лобно-височных отделах головного мозга.

Заключение: гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Дислипидемия. Ожирение I степени. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) стадии IА, NYHA II. Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии. Синдром умеренных когнитивных нарушений.

Рекомендованы:

- ✓ с учетом сочетания АГ и ХСН стадии IА иАПФ, бета-блокатор (выбор: бисопролол, метопролол сукцинат, карведилол) и антагонист минералкортикоидных рецепторов (эплеренон). Однако из-за наличия в анамнезе кашля на иАПФ их необходимо заменить блокатором рецепторов к ангиотензину II (выбор: лозартан, валсартан, кандесартан). Лечение начать с минимальных доз с последующей титрацией дозы до рекомендуемых с учетом эффективности и безопасности;
- ✓ из-за высокого риска атеротромботических событий, дислипидемии – статины с титрацией дозы до достижения целевого уровня холестерина ЛПНП под контролем безопасности (выбор: аторвастатин, розувастатин);
- ✓ для коррекции сосудистых когнитивных нарушений Милдронат 250 мг два раза в день в течение шести месяцев.

### Повторное обследование

На повторной консультации через три месяца пациент сообщил о значительном улучшении самочувствия. Уже через месяц практически регрессировали головные боли. В настоящее время они возникают не чаще одного раза в 1–2 недели и носят невыраженный характер, не мешают в работе. Существенно улучшилась умственная работоспособность, пациент удовлетворительно справляется с профессиональными нагрузками, стал активнее, меньше устает, уменьшилась забывчивость, нормализовался ночной сон.

При повторном неврологическом осмотре сохраняется умеренный хоботковый рефлекс.

Повторное нейропсихологическое исследование: КШОПС 29 баллов (забыл одно слово из трех, серийный счет выполнил правильно). Литеральные ассоциации – 13 слов на букву «с» (норма), животных – 16 (норма). Тест связи цифр и букв (trail making test part B) – 100 секунд (норма). Несколько снизился уровень реактивной тревоги по шкале Спилбергера, в настоящее время определяется как легкая.

Заключение: значительный регресс выраженности когнитивных расстройств. На момент повторного обследования результаты нейропсихологических тестов в пределах возрастной нормы.

Рекомендовано продолжить терапию Милдронатом 250 мг два раза в день в течение не менее трех месяцев.

### Комментарий

Представлен пациент с длительным анамнезом артериальной гипертензии, которая своевременно не была диагностирована. Несмотря на значительную давность артериальной гипертензии, общее состояние пациента было удовлетворительным и существенных поводов для беспокойства у него не было до острого эпизода 1 января. Конечно, ретроспективно трудно установить точный нозологический диагноз, но есть основания предположить, что в этот день пациент перенес ишемический инсульт по типу лакунарного инфаркта. Об этом свидетельствует острое развитие предположительно сенсорных нарушений с предшествующей артериальной гипертензией. Клинические особенности неврологических расстройств – унилатеральные сенсорные расстройства при отсутствии двигательных нарушений – говорят о весьма характерном для лакунарного инфаркта нейроваскулярном синдроме – чисто сенсорном инсульте, который развивается при лакунарных очагах в области таламуса или внутренней капсулы. Следует отметить, что по данным МРТ пациент действительно имеет двусторонние лакунарные инфаркты в области подкорковых базальных ганглиев. Быстрый регресс невро-



Эффективность терапии Милдронатом в отношении когнитивных нарушений была убедительно продемонстрирована в ряде клинических исследований как у пациентов с последствиями лакунарных инфарктов при артериальной гипертензии, так и у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. При этом наряду с когнитивным улучшением на фоне терапии Милдронатом отмечались улучшение самочувствия пациентов и положительная динамика показателей равновесия и ходьбы

логической симптоматики не противоречит предположительному диагнозу лакунарного инфаркта, поскольку последний, как правило, характеризуется относительно доброкачественным течением, симптоматика может регрессировать в течение нескольких часов или дней (малый инсульт) или не развиваться вовсе («немой» инфаркт). С учетом того, что сенсорные расстройства регрессировали в течение суток, формально можно говорить о транзиторной ишемической атаке. Однако согласно современным представлениям диагноз транзиторной ишемической атаки правомерен лишь в отсутствие морфологически сформировавшегося инфаркта головного мозга. В данном случае с учетом результатов МРТ мы не можем исключать инфаркт. Кроме того, при транзиторных ишемических атаках симптоматика обычно сохраняется в течение менее одного часа, в то время как в нашем случае она была более продолжительной [2, 3, 4].

Предположительный лакунарный инфаркт, перенесенный 1 января, не был первым у нашего пациента, о чем свидетельствуют данные нейровизуализации – множественное двустороннее сосудистое поражение головного мозга как в результате повторных острых нарушений мозгового кровообращения без клиники инсульта («немые» инфаркты), так и в результате хронической недостаточ-

ности кровоснабжения головного мозга (перивентрикулярный лейкоареоз). Такое поражение головного мозга подтверждает наличие у пациента синдрома дисциркуляторной энцефалопатии как следствия поражения головного мозга – органа-мишени артериальной гипертензии [5, 6, 7]. Можно предположить, что сосудистое поражение головного мозга формировалось в течение длительного периода с учетом выраженности морфологических изменений, но не проявлялось клинически. Это свидетельствует о существенном когнитивном резерве пациента, который позволяет, несмотря на поражение головного мозга, справляться с интеллектуальными задачами в повседневной жизни. Следует отметить, что сосудистое поражение головного мозга на начальных стадиях обычно остается асимптомным. В представленном клиническом примере длительной компенсации пациента способствует также его высокий преморбидный уровень: перед нами пациент с высшим образованием, занятый на интеллектуальной работе, с которой успешно справляется. Тем не менее при подробном расспросе выясняется, что уже в течение года перед острым эпизодом 1 января пациент испытывал небольшие трудности при сосредоточении и выполнении интеллектуальной работы. На момент первой консультации ядро клинической картины со-

ставляли когнитивные нарушения лобно-подкоркового характера. При этом весьма типично, что пациент не предъявлял жалоб когнитивного характера. Его основной жалобой была головная боль. Однако при подробном расспросе выяснилось, что как таковых болевых ощущений в голове пациент не испытывал. Он называл головную болью некие не очень определенные неприятные ощущения, из-за которых или, вернее сказать, в связи с которыми не мог сосредоточиться и испытывал трудности в профессиональной деятельности. Собственно, нарушение работоспособности и стало основной причиной обращения к неврологу. Таким образом, жалобы на головную боль в данном случае можно расценивать как субъективный эквивалент когнитивных расстройств. В этом плане описанная клиническая ситуация достаточно стандартна: жалобы на снижение памяти и забывчивость в большей степени характерны для пациентов с нейродегенеративными заболеваниями (в первую очередь с болезнью Альцгеймера). В то же время пациенты с сосудистыми когнитивными расстройствами чаще жалуются на головную боль, головокружение, разнообразные неприятные ощущения в голове, повышенную утомляемость при умственной нагрузке. Именно поэтому подобные жалобы характерны для начальной стадии дисциркуляторной энцефалопатии, объективным проявлением которой считаются лобно-подкорковые когнитивные нарушения [5, 7]. При объективном исследовании неврологического статуса у пациента отсутствовали первичные двигательные, сенсорные или автономные расстройства. Поэтому при традиционном осмотре с молоточком и иголкой у пациента по сути не выявлялось никаких расстройств и его можно было ошибочно признать здоровым в неврологическом отношении. Между тем у пациента значительно поражен головной мозг, что проявляется исключительно когнитивными расстройствами. Это наблюдение свидетельствует



о важности оценки когнитивных функций как существенной части исследования неврологического статуса в целом. В противном случае можно не обнаружить никаких объективных признаков патологии, несмотря на выраженное поражение головного мозга.

Когнитивные расстройства в представленном клиническом случае имеют лобно-подкорковый характер. Об этом свидетельствуют значительная замедленность когнитивных процессов (тест связи цифр и букв), снижение психической активности (тест лите-ральных ассоциаций), трудности сосредоточения при отсутствии значительных нарушений памяти на события жизни [7]. Когнитивным нарушениям сопутствуют эмоциональные расстройства в виде повышенной тревоги, что также типично для лобно-подкоркового типа нарушений [8]. Сочетание когнитивных и эмоциональных расстройств дает основание для обсуждения вторичной природы когнитивных нарушений на фоне повышенной тревоги. Однако уровень тревоги в представленном случае оценивается как умеренный и, с нашей точки зрения, не может объяснить всех наблюдаемых нарушений, хотя, возможно, и вносит определенный вклад в когнитивную дисфункцию.

Лобно-подкорковые когнитивные и эмоциональные нарушения ха-

рактерны для дисциркуляторной энцефалопатии. Причиной их формирования является нарушение связи между лобными долями и другими отделами головного мозга в результате лакунарных инфарктов и лейкоареоза с развитием вторичной лобной дисфункции [9, 10]. В свою очередь к развитию указанных морфологических изменений приводит поражение сосудов небольшого калибра, чаще связанное с артериальной гипертензией [11]. В приведенном примере артериальная гипертензия также стала основной причиной сосудистого поражения головного мозга.

Выраженность когнитивных нарушений можно оценить как умеренную. У пациента выявлен явный и клинически очерченный синдром когнитивных нарушений, выходящих за рамки возрастной нормы, но не лишаящих пациента независимости и самостоятельности в повседневных делах, то есть не достигающих степени деменции. Подобные когнитивные нарушения соответствуют международным диагностическим критериям синдрома умеренных когнитивных нарушений [12]:

- наличие умеренного когнитивного дефицита, не достигающего выраженности деменции;
- жалобы пациента когнитивного характера или свидетельства когнитивных нарушений со стороны третьих лиц;

- объективные свидетельства когнитивных нарушений по данным нейропсихологических методов исследования;
- отсутствие выраженных нарушений повседневной активности.

В качестве специфической терапии когнитивных нарушений в представленном клиническом случае назначен Милдронат – лекарственный препарат с комплексным вазоактивным и метаболическим эффектом. Механизм действия Милдроната заключается в ингибировании превращения гамма-бутиробетаина в карнитин. Уменьшение внутриклеточного содержания карнитина уменьшает транспорт высокомолекулярных жирных кислот в митохондрии и тем самым снижает образование свободных радикалов и предотвращает повреждение нейрональных мембран. В то же время увеличение содержания гамма-бутиробетаина способствует активации ацетилхолинергической системы головного мозга, что оказывает прямой ноотропный эффект. Эффективность терапии Милдронатом в отношении когнитивных нарушений была убедительно продемонстрирована в ряде клинических исследований как у пациентов с последствиями лакунарных инфарктов при артериальной гипертензии, так и у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. При этом наряду с когнитивным улучшением на фоне терапии Милдронатом отмечались улучшение самочувствия пациентов и положительная динамика показателей равновесия и ходьбы [13, 14, 15].

В свете обсуждения данного клинического случая особый интерес представляют результаты исследования С.В. Недогоды и соавт. [16], целью которого стала оценка влияния прерывистой (3 месяца терапии – 3 месяца перерыв) и постоянной (на протяжении 52 недель) терапии Милдронатом в дозе 1000 мг/сут у 180 пациентов пожилого возраста с артериальной

## NB

### Показания к применению препарата Милдронат

- ✓ Комплексная терапия ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда)
- ✓ Хроническая сердечная недостаточность и дисгормональная кардиомиопатия, а также комплексная терапия острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (мозговые инсульты и цереброваскулярная недостаточность)
- ✓ Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма)
- ✓ Пониженная работоспособность, физическое перенапряжение, в том числе у спортсменов



гипертензией и когнитивными нарушениями (легкими и умеренными). Больные были рандомизированы на три группы: первая группа – прерывистый прием Милдроната, вторая – непрерывный прием, третья – группа контроля (больные принимали только антигипертензивные препараты) [16]. Когнитивные функции оценивали на 4, 12, 26, 52-й неделе.

В результате проведенного исследования было установлено, что оба режима приема Милдроната у пожилых пациентов с АГ достоверно способствуют улучшению когнитивных функций, что проявляется повышением среднего балла по опроснику MMSE (Mini-Mental State Examination) и по его шкале времени. Однако непрерывный прием препарата наиболее предпочтителен по сравнению с прерывистым приемом по влиянию на когнитивные функции, о чем свидетельствуют достоверное улучшение показателей по шкалам внимания и речи опросника MMSE, снижение времени запоминания десяти слов и выполнения теста Рейтена, улучшение отсроченного запоминания, увеличение среднего балла по тесту Векслера. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что дополнительное назначение Милдроната как в прерывистом, так и в непрерывном режиме в дозе 1000 мг/сут способствует улучшению когнитивных функций у пожилых больных АГ [16].

Применение Милдроната в комплексной терапии представляет особый интерес и в связи с тем, что больные АГ практически всегда имеют различную сочетанную патологию, что наглядно иллюстрирует данный клинический случай (сочетание АГ, ХСН, ожирения, дислипидемии). Поэтому дополнительные положительные свойства данного препарата имеют особое значение. Так, при сочетании АГ и ишемической болезни сердца Милдронат способен оказывать липидкорректирующее и противовоспалительное действие.

И.В. Сергиенко и соавт. [17] представили результаты исследования, целью которого было изучение

влияния терапии Милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия напряжения II–IV функционального класса). Пациентам основной группы на фоне стандартной терапии назначали Милдронат в дозе 1000 мг/сут на протяжении трех месяцев, больные группы сравнения получали только стандартную терапию. В результате проведенного исследования у пациентов основной группы через три месяца терапии Милдронатом отмечено снижение уровня холестерина ЛПНП (исходно  $3,06 \pm 1,32$ , на фоне терапии  $2,7 \pm 1,0$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), уровня С-реактивного белка с  $1,5 \pm 1,8$  до  $1,0 \pm 1,1$  мг/л ( $p < 0,01$ ). На фоне терапии Милдронатом отмечено повышение уровня  $\text{NO}_3$  в сыворотке крови: исходно  $33,5 \pm 10,0$  мкмоль/л, на фоне терапии  $44,1 \pm 32,3$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Данная работа продемонстрировала, что использование корректоров метаболизма (Милдроната) оказывает дополнительное положительное влияние на липидный спектр и факторы воспаления у больных ишемической болезнью сердца. Рассматриваемый пациент не имеет стенокардии, однако у него выявлены существенные изменения в липидном спектре. Именно поэтому потенциальный антиатеросклеротический эффект Милдроната в дополнение к статинам представляется очень перспективным.

Еще одно частое сочетание заболеваний, встречающееся в клинической практике, – АГ и ХСН, как в случае с нашим пациентом. В ряде экспериментальных и клинических исследований влияния Милдроната на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при ХСН ишемического генеза отмечены улучшение сократительной функции миокарда и гемодинамических показателей, положительное влияние на процессы ремоделирования ишемизированного миокарда [18–21]. Кроме того, установлено, что Милдронат уменьшает клинические проявления ХСН, улучшает

качество жизни пациентов, толерантность к физической нагрузке, систолическую функцию левого желудочка [18–21].

Показательны в этой связи результаты контролируемого параллельного двойного слепого рандомизированного клинического исследования IV фазы В. Дзерве и соавт. [22], целью которого был сравнительный анализ влияния комбинированной терапии иАПФ лизиноприлом и Милдронатом и монотерапии лизиноприлом на систолическую и диастолическую функции миокарда, а также влияния Милдроната на сократимость миокарда у больных с ХСН. Всего в исследовании приняли участие 117 пациентов в возрасте 30–80 лет с ХСН I–III функционального класса по классификации NYHA, которых рандомизировали на три группы. Больные первой группы получали Милдронат в дозе 1000 мг/сут и лизиноприл в дозе 20 мг/сут, пациенты второй группы – Милдронат в дозе 1000 мг/сут и лизиноприл в дозе 5 мг/сут. Больные третьей (контрольной) группы принимали только лизиноприл в дозе 20 мг/сут. Срок наблюдения составил три месяца. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что применение Милдроната в комбинации с лизиноприлом способствует уменьшению систолической дисфункции миокарда, а комбинированная терапия лизиноприлом в дозе 20 мг/сут и Милдронатом в дозе 1000 мг/сут и лизиноприлом в дозе 5 мг/сут и Милдронатом в дозе 1000 мг/сут более эффективно по сравнению с монотерапией лизиноприлом в дозе 20 мг/сут влияет на сократимость миокарда у больных с ХСН.

Таким образом, выбирая препараты – корректоры метаболизма, необходимо принимать во внимание весь спектр имеющейся у больного патологии. При этом приоритет следует отдавать тем лекарственным средствам, которые обладают комплексным механизмом действия и оказывают множественные положительные эффекты как на нервную, так и на сердечно-сосудистую систему. ☺



## Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
2. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012.
3. Виленский Б.С., Яхно Н.Н. Ишемический инсульт. СПб., 2007.
4. Варлоу Ч.П., Деннис Ж., ван Гейн Ж. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. Пер. с англ. СПб., 1998.
5. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге / Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. М., 2003.
6. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения // Неврологический журнал. 2001. Т. 6. № 2. С. 10–16.
7. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения // Неврологический журнал. 2001. Т. 6. № 3. С. 10–19.
8. Вознесенская Т.Г. Некогнитивные нервно-психические расстройства при когнитивных нарушениях в пожилом возрасте // Неврологический журнал. 2010. Т. 15. № 2. С. 4–18.
9. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой демиелинизации / Н.Н. Яхно, И.В. Дамулин. Достижения в нейрорегератрии. М.: ММА, 1995.
10. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение // Неврологический журнал. 2007. Т. 12. № 5. С. 45–50.
11. Мартынов А.И., Шмырев В.И., Остроумова О.Д. и др. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией // Клиническая медицина. 2000. № 6. С. 11–15.
12. Portet F., Ousset P.J., Visser P.J. et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2006. Vol. 77. № 6. P. 714–718.
13. Дамулин И.В., Коберская Н.Н., Антоненко Л.М. Влияние милдроната на когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии: клинико-электроэнцефалографическое исследование // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. № 1. С. 45–50.
14. Дамулин И.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Влияние милдроната на двигательные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Российский медицинский журнал. 2006. № 6. С. 120–124.
15. Максимов М.Ю., Федорова Т.Н., Шарытова Т.Н. Применение милдроната в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения // Фарматека. 2013. № 9. С. 99–110.
16. Недогода С.В., Стаценко М.Е., Туркина С.В. и др. Влияние терапии милдронатом на когнитивные функции у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11. № 5. С. 33–38.
17. Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. № 3. С. 10–14.
18. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2000. № 6. С. 69–74.
19. Skarda I., Dzerve V., Klincare D. et al. Influence of long-term mildronate treatment on quality of life and hemodynamic parameters of congestive heart failure patients // Heart Failure. 1997. Vol. 4. № 1. P. 53.
20. Zannad F. Evidence-based drug therapy for chronic heart failure // Eur. Heart J. 2002. Suppl. 4. P. 666–672.
21. Дзерве В., Кукулис И., Матисоне Д. и др. Влияние милдроната на сократимость миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью: результаты клинического исследования // Український кардіологічний журнал. 2005. № 6. С. 91–96.

### Correction of cognitive impairments in patient with arterial hypertension and cardiac insufficiency: how to make a right choice

V.V. Zakharov<sup>1</sup>, N.V. Vakhnina<sup>2</sup>, O.D. Ostroumova<sup>1,2</sup>

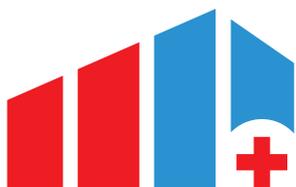
<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> Evdokimov Moscow State Medicine and Dentistry University

Contact person: Vladimir Vladimirovich Zakharov, zakharovenator@gmail.com

Here we describe a clinical case of a patient with hypertensive disease, chronic heart failure and moderate cognitive impairments treated with mildronate that was effective and safe.

**Key words:** arterial hypertension, chronic heart failure, cognitive functions, cognitive impairments, Mildronate



# ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

II МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ И ВЫСТАВКА  
29–30 МАЯ 2014 г.

И III СЪЕЗД РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

КООРДИНАЦИОННЫЙ СОВЕТ  
ПО РАЗВИТИЮ НЕПРЕРЫВНОГО  
МЕДИЦИНСКОГО  
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ

МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ



Департамент здравоохранения  
города Москвы



НАЦИОНАЛЬНАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ  
ПАЛАТА



АССОЦИАЦИЯ  
МЕДИЦИНСКИХ  
ОБЩЕСТВ  
ПО КАЧЕСТВУ

при участии



Всемирная организация  
здравоохранения

## ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

Руководители федеральных  
и региональных органов управле-  
ния здравоохранением

Главные врачи и заместители  
главных врачей медицинских ор-  
ганизаций

Руководители территориальных  
фондов обязательного медицин-  
ского страхования и страховых  
медицинских организаций

Руководители компаний – произво-  
дителей лекарственных средств,  
медицинских изделий и оборудо-  
вания

Руководители медицинских про-  
фессиональных и пациентских  
объединений

## ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Технологии эффективного управления  
медицинской организацией. Инновации  
в организации медицинской помощи в  
первичном звене

Оптимизация структуры коечного фон-  
да и повышение эффективности рабо-  
ты стационаров

Оценка эффективности деятельности  
медицинских организаций и труда ме-  
дицинского персонала

Непрерывное медицинское образова-  
ние – основа качества и безопасности  
медицинской деятельности. Реализа-  
ция пилотного проекта Минздрава РФ

Тарифная политика в здравоохране-  
нии. Перевод медицинских работников  
на эффективный контракт

Безопасность пациентов и стандарты  
аккредитации в медицинских органи-  
зациях

Практический опыт внедрения между-  
народных стандартов аккредитации  
Управление качеством медицинской  
деятельности в новых условиях

Переход на оплату стационарной по-  
мощи по клинко-статистическим  
группам



Место проведения:  
МИВЦ «Инфопространство»  
Москва, 1-й Зачатьевский пер., д. 4

Прием тезисов и регистрация  
участников на сайте конференции:  
[www.rosmedobr.ru](http://www.rosmedobr.ru)



<sup>1</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова,  
кафедра  
факультетской  
терапии  
и профболезней

<sup>2</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова,  
кафедра клинической  
фармакологии  
и пропедевтики  
внутренних болезней

# Выбор антигипертензивной терапии при сочетании артериальной гипертензии и атеросклероза

О.Д. Остроумова<sup>1,2</sup>, Л.Н. Матвеев<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, ostroumova.olga@mail.ru

*В статье обсуждается выбор антигипертензивных препаратов при сочетании артериальной гипертензии и атеросклероза. Приведен клинический случай успешного применения бета-блокатора небиволола в комбинации с дигидропиридиновым антагонистом кальция перканидипином.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, атеросклероз, бета-блокаторы, небиволол

**А**ртериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз – наиболее распространенное сочетание факторов риска в клинической практике. Результаты эпидемиологического обследования выборки мужчин в возрасте 20–59 лет, проживающих в Москве, показали высокую распространенность АГ в сочетании с дислипидемией. У больных АГ (артериальное давление (АД) > 160/95 мм рт. ст.) из этой выборки в 54,5% случаев имелась дислипидемия, а среди лиц с дислипидемией у 41% – АГ [1]. Сочетание АГ с гиперхолестеринемией повышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в три раза [1]. Частое сочетание АГ и дислипидемии объясняется непосредственным влиянием гиперхолестеринемии и дислипидемии

на тонус периферических сосудов и, следовательно, на уровень АД. Однако имеются данные, что повышенный уровень АД влияет на уровень липидов. Повышение активности симпатoadренальной системы дополнительно способствует процессу атерогенеза [1]. Гиперсимпатикотония стимулирует окислительный стресс, потенцирующий вазоконстрикторную роль пептидов путем увеличения катаболизма оксида азота (NO), что может приводить к развитию атерогенеза путем окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Окислительный стресс усиливает экспрессию молекул адгезии, хемоаттрактантных соединений и цитокинов [1, 2]. Гиперсимпатикотония увеличивает атерогенез, вазоконстрикцию и содержание свободных радика-

лов, что способствует развитию как АГ, так и атеросклероза [3]. На фоне повышенного АД повреждаются эндотелий в результате гемодинамического удара и активации окислительного стресса, что приводит к увеличению синтеза коллагена и фибронектина эндотелиальными клетками. Регуляция синтеза оксида азота зависит от сосудистой релаксации и повышения проницаемости для липопротеинов [4, 5]. АГ также способна вызывать активацию ферментов липидного окисления [6]. Окисляясь, ЛПНП участвуют в образовании из моноцитов/макрофагов пенных клеток, формирующих вместе с липидными включениями ядро атеросклеротической бляшки. При этом высвобождается множество активных субстанций (туморнекротический фактор, интерлейкины, факторы роста), участвующих в процессах миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, усилении синтеза и распада коллагена. В условиях липидной нагрузки эти процессы приобретают патологический характер, способствуют дисфункции эндотелия, что в итоге приводит к нарушению синтеза NO, увеличению продукции эндотелина-1 и вазоконстрикции. ЛПНП,



особенно окисленные, являются одним из главных факторов, приводящих к дисфункции эндотелия [7]. Таким образом, АГ способствует развитию атеросклероза, что дополнительно повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний.

При сочетании АГ и атеросклероза крайне важен выбор антигипертензивного препарата. Некоторые антигипертензивные препараты (тиазидные диуретики в больших дозах, неселективные бета-блокаторы) способны негативно влиять на липидный обмен [8]. Препаратами выбора в такой ситуации являются антагонисты кальция, обладающие доказанным в ряде исследований выраженным антисклеротическим действием на различных этапах атерогенеза [8]. Однако, поскольку пациенты с АГ и атеросклерозом имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, им необходима комбинированная антигипертензивная терапия [8]. В связи с этим возникает вопрос о выборе рациональной комбинации антигипертензивных препаратов, далеко не всегда простом и однозначном.

### Клинический случай

Больной П., 64 года. На момент обращения за медицинской помощью жалобы на незначительно выраженные головные боли по вечерам, повышенную утомляемость, сердцебиение.

*Анамнез заболевания.* Около десяти лет страдает гипертонической болезнью. Лечится нерегулярно, ранее принимал ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину-2. По словам больного, эффекта от назначенной терапии не было, уровень АД оставался повышенным (пациент измерял АД сам), поэтому самостоятельно прекращал прием антигипертензивных препаратов. Ухудшение самочувствия отметил около трех месяцев назад, когда появились выраженные головные боли, головокружение, повышенная утомляемость, сердцебиение. АД около 170/100 мм рт. ст., пульс 90–100 уд/мин. Месяц назад об-

ратился к врачу. Прошел обследование. Врач назначил лерканидипин в дозе 10 мг один раз в сутки утром. На фоне назначенной терапии отмечалась положительная динамика – уменьшилась интенсивность головных болей, исчезло головокружение, повысилась работоспособность, АД снизилось до 160/90 мм рт. ст. Однако целевое АД на фоне монотерапии достигнуто не было. Головные боли, хотя и менее выраженные, сохранялись, работоспособность также полностью не восстановилась, по-прежнему беспокоило сердцебиение.

*Анамнез жизни.* Перенесенные заболевания: в детском возрасте – детские инфекционные заболевания, в зрелом возрасте – хронический гастрит, очаговая пневмония (девять месяцев назад). Женат, имеет взрослого сына, отношения в семье хорошие. Не курит, никогда не курил, алкоголем не злоупотребляет.

Пищевых пристрастий нет. Ведет активный образ жизни, много времени уделяет физическим нагрузкам, живет за городом, поэтому много времени проводит на свежем воздухе. Работает.

### Первичное обследование

*Объективно.* Состояние удовлетворительное. Индекс массы тела 26,4 кг/см<sup>2</sup>, окружность талии 104 см. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Отеков нет. Пульс 94–96 уд/мин, ритмичный. АД в положении сидя 156/90 мм рт. ст. Левая граница относительной сердечной тупости расширена: 1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии в пятое межреберье. Частота дыханий 18 в минуту. Над всей поверхностью легких ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9 × 8 × 7 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

*Клинический анализ крови* без отклонений от нормы.

*Общий анализ мочи* без патологии. *Биохимический анализ крови:* креатинин 87 мкмоль/л, глюкоза натощак 4,9 ммоль/л, общий холестерин 6,2 ммоль/л, триглицериды

1,6 ммоль/л, ЛПНП 2,8 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 1,1 ммоль/л, натрий 145 ммоль/л, калий 4,7 ммоль/л.

*ЭКГ.* Синусовый ритм 92 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка отсутствуют.

*Рентгенография органов грудной клетки.* Очаговых и инфильтративных изменений в легких нет. Атеросклероз аорты. Расширение тени сердца влево.

*ЭхоКГ.* Аорта уплотнена, 3,4 см. Левое предсердие 3,9 см. Полость левого желудочка: конечный диастолический размер 5,6 см, конечный систолический размер 4,3 см, фракция выброса 64%, толщина межжелудочковой перегородки 1,3 см, толщина задней стенки 1,3 см, индекс массы миокарда 144 г/м<sup>2</sup>. Нарушений локальной сократимости нет. Правый желудочек 2,6 см. Митральный клапан – створки утолщены, движение в противофазе, митральная регургитация I степени, трехстворчатый клапан – регургитация I степени.

*Тест на микроальбуминурию* отрицательный.

*Консультация окулиста:* ангиосклероз сосудов сетчатки.

*Дуплексное сканирование сонных артерий:* утолщение комплекса «интима – медиа» обеих сонных артерий (1,1–1,3 мм), лоцируются атеросклеротические бляшки, до 30% сужения просвета.

*Дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей:* атеросклеротические бляшки в обеих бедренных артериях, сужение просвета до 30%.

*УЗИ брюшной полости плюс почки:* признаки жирового гепатоза, диффузных изменений поджелудочной железы. Аневризма брюшного отдела аорты.

Учитывая наличие у больного АГ, гипертрофии миокарда левого желудочка, дислипидемии, атеросклероза сонных и бедренных артерий, выбор лерканидипина представляется абсолютно верным. Однако согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2010 г., 4-я ре-



дакция) пациент имеет высокий риск развития осложнений по таблице стратификации риска [8]. Кроме того, на монотерапии целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт. ст.) не достигнут. Поэтому в настоящее время необходимо назначить второй антигипертензивный препарат (пациенты высокого и очень высокого риска нуждаются в назначении комбинированной антигипертензивной терапии, причем уже на старте лечения [8]). Учитывая имеющуюся у пациента тахикардию, следует рассмотреть добавление бета-блокатора. Однако возникает вопрос о выборе бета-блокатора внутри группы. Из-за наличия дислипидемии, атеросклеротического поражения сосудов предпочтение следует отдать высокоселективному бета-блокатору с дополнительными вазодилатирующими свойствами. Таковым является небиволол.

#### Небиволол – высокоселективный бета-блокатор

Небиволол – бета-блокатор III поколения, сочетающий высокую селективную блокаду бета-1-адренорецепторов с вазодилатирующими свойствами, связанными с обменом L-аргинина/NO [9]. Небиволол содержит четыре асимметричных атома углерода и является рацемической смесью двух изомеров – D-небиволола (SRRR-небиволол) и L-небиволола (RSSS-небиволол) [9]. Изомер D-небиволол – высокоселективный бета-1-блокатор:

- ✓ оказывает выраженное гипотензивное действие, потенцируемое присутствием L-изомера в рацемической смеси;
- ✓ эффективно используется при лечении хронической сердечной недостаточности;
- ✓ характеризуется благоприятным гемодинамическим профилем действия (сохраняет частоту сердечных сокращений (ЧСС), ударный и сердечный выброс и улучшает систолическую функцию левого желудочка);
- ✓ не снижает физическую работоспособность;
- ✓ обладает хорошим профилем переносимости [10–15].

Изомер L-небиволол вызывает высвобождение NO из эндотелия. Это усиливает вазодилатацию, снижает периферическое сопротивление, уменьшает уровень эндотелиальных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, оказывает системное антиоксидантное, а также антипролиферативное действие, ограничивающее рост клеток и препятствующее ремоделированию сосудов, угнетает агрегацию тромбоцитов, что приводит к снижению атерогенеза и образованию тромбов [16–22].

Имеется несколько механизмов, с помощью которых небиволол влияет на образование эндотелиального NO. В этом принимают участие бета-3-рецепторы. В последнее время появились сведения об участии в этом процессе эстрогеновых рецепторов. Кроме того, небиволол оказывает ингибирующее влияние на NAD(P)H-оксигеназу – фермент, играющий важную роль в образовании радикалов. Свободные радикалы участвуют в распаде NO. В результате ингибирования образования свободных радикалов биодоступность NO возрастает. В конечном итоге улучшается эндотелиальная функция [23].

В исследовании L.J. Ignarro и соавт. [16] с использованием эндотелиальных клеток пупочной вены человека изучали основные механизмы вазодилатации под действием небиволола. При этом сравнивали влияние небиволола с метопрололом и карведилолом. Высвобождение NO оценивали с помощью диаминифлуоресценции. Небиволол (10 ммоль/л) в отличие от метопролола (10 ммоль/л) и карведилола (10 ммоль/л) вызывал зависимое от времени увеличение высвобождения NO из эндотелиальных клеток, что определялось по увеличению флуоресценции диаминифлуоресцина [16].

Влияние небиволола на эндотелий-зависимую вазодилатацию изучали у больных с эссенциальной АГ. Небиволол в возрастающих дозах вводился в плечевую артерию после введения физиологического раствора в течение

12 минут или после введения L-NMMA в течение 30 минут. L-NMMA препятствовал вазодилатирующему действию небиволола. В течение последних 18 минут инфузии L-NMMA вводили небиволол в ранее использованных дозах. Кровоток в предплечье изучали на обеих руках. Кровоток в предплечье руки, в которую не вводили препараты, существенно не изменялся в процессе исследования. Кровоток в предплечье руки, в которую вводили небиволол в течение первой серии исследований, существенно возрастал в зависимости от дозы вводимого препарата. Следовательно, у больных АГ небиволол вызывает вазодилатацию, связанную с высвобождением NO [24].

В другом исследовании сравнивали действие небиволола и атенолола (пероральный прием). 12 пациентов с АГ были рандомизированы в группы либо небиволола, либо атенолола. Прием препаратов сопровождался инфузией ацетилхолина, L-NMMA и нитропрусида натрия. Только лечение небивололом сопровождалось значительным увеличением кровотока по сравнению с исходным уровнем в ответ на введение ацетилхолина (NO-зависимое), а также значительным снижением кровотока в ответ на вазоконстрикцию, индуцируемую L-NMMA. Эндотелий-независимая дилатация, вызываемая нитропрусидом натрия, не изменялась на фоне приема изучаемых препаратов [17].

Еще в одном исследовании изучали влияние небиволола и атенолола на состояние мелких артерий и кожную микроциркуляцию у 20 больных АГ. С помощью пьезоэлектрической плетизмографии выявлено значительное увеличение отношения пикового времени к общему времени волны сфигмограммы во время выполнения ручной кистевой нагрузки. После приема небиволола данное отношение снижалось в состоянии покоя и незначительно повышалось во время выполнения ручной кистевой нагрузки. При приеме атенолола данное отношение как



в состоянии покоя, так и во время кистевой нагрузки увеличивалась. Следовательно, небиволол оказывает благоприятное действие на эндотелиальную функцию, улучшая растяжимость мелких артерий [25].

В недавних исследованиях антипролиферативного действия небиволола изучали образование неоинтимы у крыс, получавших небиволол в течение от 0 до 35 дней, до и после баллонного повреждения сонной артерии [20]. Иммуногистологический анализ показал, что предварительный прием небиволола снижал количество слоев гладкомышечных клеток и количество макрофагов, а также увеличивал площадь просвета артерии в месте повреждения. Более того, площадь интимы уменьшалась на 43% [20]. Активность небиволола и ателолола в отношении образования NO как показателя эндотелиальной функции изучали *in vitro* с использованием клеток эндотелия нормотензивных крыс линии Wistar Kyoto (WKY) и крыс со спонтанной гипертензией (КСГ) [18]. Высвобождение NO при введении небиволола было существенно выше, чем при введении ателолола, как у крыс линии WKY, так и у КСГ. Отношение NO/ONOO-, отражающее биодоступность NO и уровень перекисного окисления азота ONOO-, существенно повышалось при приеме небиволола как у крыс линии WKY, так и у КСГ. Этот эффект не наблюдался при приеме ателолола. Полученные данные указывают на благоприятное влияние небиволола на эндотелиальную функцию с помощью выраженного антиоксидантного действия, независимого от бета-1-блокирующей активности. Это влияние связано главным образом с действием L-изомера [18].

В исследовании развития экспериментального атеросклероза у кроликов, получавших высокохолестериновую диету, небиволол в отличие от карведилола снижал выраженность атеросклеротического повреждения. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что небиволол, действуя на механизм высвобождения NO, способен

предупреждать развитие атеросклероза [26].

Оптимальное лечение АГ должно влиять на функцию сердечно-сосудистой системы за счет снижения системного сосудистого сопротивления, поддержания сердечного выброса, улучшения податливости артериальной стенки и сохранения перфузии органов. L-небиволол, равно как и D-небиволол, действует на эндотелий, вызывая высвобождение NO. Последний, являясь мощным вазодилататором, снижает системное сосудистое сопротивление, а значит, и АД. В свою очередь снижение системного сосудистого сопротивления вызывает увеличение ударного объема и в конечном итоге увеличение (или сохранение) сердечного выброса. D-небиволол, обладая высокой селективностью по отношению к бета-1-адренорецепторам, умеренно снижает ЧСС. Одновременное увеличение ударного объема с умеренным снижением ЧСС под действием небиволола приводит к сохранению сердечного выброса и увеличению периферической перфузии [27, 28].

Комплексным показателем, характеризующим отражение пульсовой волны и системную артериальную жесткость, является аортальный индекс усиления. В отличие от ателолола после терапии небивололом отмечалось менее выраженное возрастание индекса усиления по сравнению с приемом плацебо (+6% по сравнению с +10%;  $p = 0,04$ ). Изменение индекса усиления достоверно коррелировало с изменением ЧСС в период наблюдения. Согласно результатам данного исследования, величина отраженной пульсовой волны ниже после приема небиволола, что может быть связано с высвобождением NO под влиянием данного бета-блокатора [29, 30].

Бета-блокаторы – группа лекарственных препаратов, существенно различающихся по своим свойствам. Неселективные бета-блокаторы увеличивают уровень триглицеридов в плазме и холестерина (ХС)-ЛПНП. Несмотря на се-

лективность по отношению к бета-1-адренорецепторам, ателолол (50 мг один раз в день) негативно влияет на обмен углеводов и липидов, а также на чувствительность к инсулину после трех месяцев лечения. Напротив, небиволол (5 мг один раз в день) снижает уровень общего холестерина, ХС-ЛПНП, отношение ХС-ЛПНП к ХС-ЛПВП и триглицеридов у больных АГ. Поэтому небиволол является препаратом первого выбора при лечении пациентов с АГ и дислипидемией. Как известно, одним из побочных эффектов бета-блокаторов является снижение работоспособности. Поэтому данный класс препаратов противопоказан физически активным лицам [8]. Однако не все бета-блокаторы негативно сказываются на работоспособности. Вместе с тем при сравнении влияния небиволола и ателолола на физическую работоспособность здоровых добровольцев небиволол в отличие от ателолола не снижал ни максимальную выполняемую физическую нагрузку, ни ее продолжительность [31].

В другом исследовании 18 больным АГ проводили спироэргометрическую нагрузку на велоэргометре до выраженного утомления [32]. Исследование проводили повторно, через шесть недель после лечения небивололом в дозе 5 мг/сут. Максимальная физическая работоспособность не изменялась, небиволол не влиял на снижение объема выполняемой работы. Это наблюдение, указывающее, что лечение небивололом не сопровождается снижением физической работоспособности, соответствует более селективной бета-1-блокаде и вазодилатирующему действию небиволола [32]. Другими словами, небиволол можно назначать пациентам, имеющим высокий уровень физической активности.

Назначая бета-блокатор мужчинам, следует помнить и о возможном негативном влиянии на сексуальную функцию. Эректильная дисфункция – это неспособность достигать или сохранять эрекцию, достаточную для выполнения сексуальной функции. До 25% случаев



эректильной дисфункции связано с побочными эффектами лекарственных препаратов, включая традиционные бета-блокаторы. С тех пор как была установлена ключевая роль NO в эректильной функции, существует гипотеза, что действие небиволола на сексуальную функцию может отличаться от действия традиционных бета-блокаторов. Чтобы подтвердить гипотезу, эректильную функцию исследовали у 44 мужчин молодого и среднего возраста, страдающих АГ и принимающих бета-блокаторы – атенолол 50–100 мг, метопролол 100 мг, бисопролол 10 мг. Данные препараты были заменены на небиволол в эквивалентных дозах (5–10 мг один раз в сутки), лечение которым продолжалось в течение трех месяцев, после чего повторно оценивали сексуальную функцию. В целом из 29 больных, получавших атенолол, метопролол или бисопролол, у 20 (69%) пациентов наблюдалось значительное улучшение эректильной функции через три месяца после лечения небивололом. Более того, у 11 из этих 20 пациентов эректильная функция нормализовалась [33]. В исследовании, посвященном сравнению небиволола и метопролола, показано, что метопролол в отличие от небиволола зна-

чительно снижает эректильную функцию, в то время как небиволол улучшает показатели вторичной сексуальной активности (оргазм, сексуальное влечение, удовлетворение половым актом), а также общее удовлетворение [34]. Еще в одном исследовании, в котором сравнивали небиволол, атенолол и атенолол плюс хлорталидон, назначаемые в течение 12 недель, среднее количество успешных половых сношений в течение месяца по сравнению с исходным периодом значительно снижалось при лечении атенололом и атенололом плюс хлорталидоном. Напротив, этот показатель оставался неизменным в группе пациентов, получавших лечение небивололом [35]. Наконец, представляется важным и интересным еще один момент: у данного пациента имеется аневризма брюшного отдела аорты. В новых европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013 г.) впервые указано, что наличие аневризмы аорты должно влиять на выбор антигипертензивного препарата и в таком случае необходимо выбирать бета-блокаторы [36]. Исходя из изложенного мы добавили к лечению нашего пациента небиволол в дозе 5 мг один раз в сутки утром. Кроме того, учи-

тывая высокий риск по шкале SCORE, к лечению добавили также розувастатин 5 мг утром (с дальнейшей титрацией дозы до достижения целевого уровня ЛПНП < 2,5 ммоль/л).

### Повторное обследование через три недели

Состояние больного улучшилось: жалоб нет, отмечает улучшение работоспособности, АД 130–135/80–85 мм рт. ст., пульс 72–76 уд/мин. Побочных эффектов нет. Рекомендовано продолжать назначенную терапию.

### Заключение

Несмотря на определенные трудности при ведении больных с сочетанием АГ и атеросклероза, в настоящее время имеются антигипертензивные препараты, обладающие антиатеросклеротическими и вазопротективными эффектами, в том числе антагонисты кальция и бета-блокатор небиволол. Правильный выбор антигипертензивного препарата (комбинации антигипертензивных препаратов) в такой клинической ситуации с учетом коррекции обоих факторов риска позволит существенно снизить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений. ☺

### Литература

1. Кухарчук В.В. Артериальная гипертония, нарушения липидного обмена и атеросклероз // Руководство по артериальной гипертонии / под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005.
2. Klahr S., Morrissey J.J. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease // *Kidney Int. Suppl.* 2000. Vol. 75. P. S7–14.
3. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. № 2. P. 115–126.
4. O'Donnell V.B. Free radicals and lipid signaling in endothelial cells // *Antioxid. Redox Signal.* 2003. Vol. 5. № 2. P. 195–203.
5. Wolfrum S., Jensen K.S., Liao J.K. Endothelium-dependent effects of statins // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. № 5. P. 729–736.
6. Kaplan M., Aviram M. Oxidized low density lipoprotein: atherogenic and proinflammatory characteristics during macrophage foam cell formation. An inhibitory role for nutritional antioxidants and serum paraoxonase // *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999. Vol. 37. № 8. P. 777–787.
7. Campese V.M., Bianchi S., Bigazzi R. Association between hyperlipidemia and microalbuminuria in essential hypertension // *Kidney Int. Suppl.* 1999. Vol. 71. P. S10–13.
8. Диагностика и лечение артериальной гипертонии // Системные гипертонии. 2010. № 3. С. 5–26.
9. Mangrella M., Rossi F., Fici F., Rossi F. Pharmacology of nebivolol // *Pharmacol. Res.* 1998. Vol. 38. № 6. P. 419–431.
10. Brixius K., Bundkirchen A., Bolck B. et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium // *Br. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 133. № 8. P. 1330–1338.
11. Wisenbaugh T., Katz I., Davis J. et al. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993. Vol. 21. № 5. P. 1094–1100.
12. Dal Negro R.W., Tognella S., Micheletto C. Pharmacokinetics of the effect of the nebivolol 5 mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension: a randomized, placebo-controlled study // *Clin. Drug. Invest.* 2002. Vol. 22. P. 197–204.
13. Van Bortel L.M., de Hoon J.N., Kool M.J. et al. Pharmacological properties of nebivolol in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 51. № 5. P. 379–384.

# Небиволол 5 мг № 14, 28

# Небилет®



## Преимущество препарата Небилет® – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ<sup>1</sup>

-  **НЕБИЛЕТ® –  $\beta_1$ -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами<sup>1</sup>**
-  **Улучшает коронарный кровоток и давление наполнения ЛЖ у пациентов с АГ<sup>2</sup>**
-  **Улучшает метаболические параметры у пациентов с АГ, имеющих СД 2 типа<sup>3\*</sup>**
-  **Риск новых случаев возникновения СД 2 типа у пациентов с АГ, сравним с плацебо<sup>2</sup>**



**Краткая инструкция по применению препарата Небилет®.** МНН: небиволол. Фармакотерапевтическая группа: селективный блокатор бета-1-адренорецепторов. **Показания к применению:** артериальная гипертензия; ИБС; профилактика приступов стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии). **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и тоже время, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Средняя суточная доза для лечения АГ и ИБС – 2,5–5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат Небилет может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Лечение ХСН необходимо начинать с медленного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5–5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степ. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин); кардиогенный шок; феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБП; АВ-блокада 1 степ.; стенокардия Принцметала (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. **Побочные эффекты:** (частые; более подробную информацию см. в инструкции препарата): головная боль; головокружение; повышенная утомляемость; слабость; парестезии; тошнота; запор; диарея.

\* По данным постмаркетингового наблюдательного исследования YESTONO<sup>3</sup>

1 инструкция по применению препарата (04.06.2012)

2 ESH/ESC Guideline for management of arterial hypertension, 2013, doi:10.1093/eurheartj/ehf151

3 Schmidt A.C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 841-849.

000 «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

Подробная информация по препарату содержится в инструкции по применению от 04.06.2012. Отпускается по рецепту врача. Информация для специалистов здравоохранения.

Небилет\_mod. утв. в печать 30.10.2013.

Реклама

 **БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**



14. Ward J.E., Coles P., Cox H. et al. Relationship between the sympatholytic action of nebivolol and hypotension // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. Vol. 20. № 1. P. 115–124.
15. Janssens W.J., Van de Water A., Xhonneux R. Nebivolol is devoid of intrinsic sympathomimetic activity // Eur. J. Pharmacol. 1989. Vol. 159. № 1. P. 89–95.
16. Ignarro L.J. Different pharmacological properties of two enantiomers in a unique beta-blocker, nebivolol // Cardiovasc. Ther. 2008. Vol. 26. № 2. P. 115–134.
17. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study // Circulation. 2001. Vol. 104. № 5. P. 511–514.
18. Mason R.P., Kubant R., Jacob R.F. et al. Effect of nebivolol on endothelial nitric oxide and peroxynitrite release in hypertensive animals: Role of antioxidant activity // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2006. Vol. 48. № 1. P. 862–869.
19. Celik T., Yuksel U.C., Iyisoy A. et al. Effects of nebivolol on platelet activation in hypertensive patients: a comparative study with metoprolol // Int. J. Cardiol. 2007. Vol. 116. № 2. P. 206–211.
20. Wolf S.C., Sauter G., Preyer M. et al. Influence of nebivolol and metoprolol on inflammatory mediators in human coronary endothelial or smooth muscle cells. Effects on neointima formation after balloon denudation in carotid arteries of rats treated with nebivolol // Cell. Physiol. Biochem. 2007. Vol. 19. № 1–4. P. 129–136.
21. André D.E., Arnet U., Yang Z., Lüscher T.F. Nebivolol inhibits human aortic smooth muscle cell growth: effects on cell cycle regulatory proteins // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2000. Vol. 35. № 6. P. 845–848.
22. McEniery C.M., Schmitt M., Qasem A. et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo // Hypertension. 2004. Vol. 44. № 3. P. 305–310.
23. Garbán H.J., Buga G.M., Ignarro L.J. Estrogen receptor-mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2004. Vol. 43. № 5. P. 638–644.
24. Dawes M., Brett S.E., Chowienzyk P.J. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension // Br. J. Clin. Pharmacol. 1999. Vol. 48. № 3. P. 460–463.
25. Arosio E., De Marchi S., Prior M. et al. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients undergoing isometric stress // J. Hypertens. 2002. Vol. 20. № 9. P. 1793–1797.
26. De Nigris F., Mancini F.P., Balestrieri M.L. Therapeutic dose of nebivolol, a nitric oxide-releasing beta-blocker, reduces atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits // Nitric. Oxide. 2008. Vol. 19. № 1. P. 57–63.
27. De Cree J., Geukens H., Verhaegen H. Non-invasive cardiac hemodynamics of nebivolol. An overview // Drug. Invest. 1991. Vol. 3. P. 40–50.
28. Himmelmann A., Hedner T., Snoeck E. et al. Haemodynamic effects and pharmacokinetics of oral d- and l-nebivolol in hypertensive patients // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1996. Vol. 51. № 3–4. P. 259–264.
29. Dhakam Z., Yasmin, McEniery C.M. et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension // J. Hypertens. 2008. Vol. 26. № 2. P. 351–356.
30. Pesant Y., Marc-Aurèle J., Biellmann P. et al. Metabolic and antihypertensive effects of nebivolol and atenolol in normometabolic patients with mild-to-moderate hypertension // Am. J. Ther. 1999. Vol. 6. № 3. P. 137–147.
31. Van Bortel L.M., van Baak M.A. Exercise tolerance with nebivolol and atenolol // Cardiovasc. Drugs. Ther. 1992. Vol. 6. № 3. P. 239–247.
32. Predel H.G., Mainka W., Schillings W. et al. Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension // J. Hum. Hypertens. 2001. Vol. 15. № 10. P. 715–721.
33. Doumas M., Tsakiris A., Douma S. et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients // Asian J. Androl. 2006. Vol. 8. № 2. P. 177–182.
34. Brixius K., Middeke M., Lichtenthal A. et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2007. Vol. 34. № 4. P. 327–331.
35. Boydak B., Nalbantgil S., Fici F. et al. A Randomised Comparison of the Effects of Nebivolol and Atenolol with and without Chlorthalidone on the Sexual Function of Hypertensive Men // Clin. Drug. Investig. 2005. Vol. 25. № 6. P. 409–416.
36. Mancina G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2013. Vol. 31. № 7. P. 1281–1357.

### Selection of antihypertensive therapy in case of arterial hypertension combined with atherosclerosis

O.D. Ostroumova<sup>1,2</sup>, L.N. Matveyev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Evdokimov Moscow State University of Medicine and Stomatology, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases

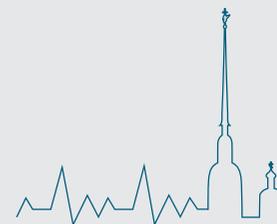
<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases

Contact person: Olga Dmitriyevna Ostroumova, ostroumova.olga@mail.ru

Here we discuss an issue of selecting antihypertensive drugs in patients with arterial hypertension combined with atherosclerosis. We describe a clinical case of successful administration of a beta adrenergic blocking agent nebivolol in combination with dihydropyridine calcium antagonist lercanidipine.

**Key words:** arterial hypertension, atherosclerosis, beta adrenergic blocking agents, nebivolol

# 2-й Международный Образовательный Форум



## Российские Дни Сердца

4–6 июня, 2014

Санкт-Петербург

Холидей Инн Санкт-Петербург Московские Ворота  
Московский пр., д. 97а (ст. метро «Московские ворота»)



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

### Темы:

- ♥ Диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- ♥ Противодиабетические средства и сердечно-сосудистая система
- ♥ Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
- ♥ Ресинхронизирующая терапия
- ♥ Артериальная гипертония
- ♥ Клапанные пороки сердца
- ♥ Хроническая ИБС

### Докладчики:

О. Аверков (Россия), Р. Акчурин (Россия),  
А. Аметов (Россия), М. Böhm (Германия),  
J. Samm (Великобритания),  
N. Danchin (Франция), Е. Гринева (Россия),  
М. Komajda (Франция), А. Конради (Россия),  
А. Ревитшвили (Россия), L. Ryden (Швеция),  
В. Ткачук (Россия), Е. Шляхто (Россия),  
А. Vahanian (Франция)

### СОПРЕДСЕДАТЕЛИ НАУЧНОГО КОМИТЕТА

Michel Komajda, Франция / Евгений Шляхто, Россия

### ЧЛЕНЫ НАУЧНОГО КОМИТЕТА:

Michael Böhm, Германия / John Samm, Великобритания  
Альберт Галявич, Россия / Юрий Карпов, Россия  
Александра Конради, Россия

### ОРГАНИЗАТОРЫ:

Российское кардиологическое общество  
Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

Тел.: +7 (495) 500-95-90  
Моб. тел.: +7 (926) 300-11-77  
e-mail: [cardio.moscow@gmail.com](mailto:cardio.moscow@gmail.com)  
119019, Москва, Гоголевский бульвар, д.15



[www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)

Тел./факс: +7 (495) 721-88-66  
e-mail: [expo@mediexpo.ru](mailto:expo@mediexpo.ru)  
119415 Москва, Проспект Вернадского, 37,  
корп. 2, эт. 4, оф. 1–5 (внутренний тел. 8866)



Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова

# Пациентка с артериальной гипертензией, поражением органов-мишеней и постменопаузальным метаболическим синдромом

О.А. Кисляк, А.В. Стародубова

Адрес для переписки: Оксана Андреевна Кисляк, kisiakoa@mail.ru

*В комбинированной терапии артериальной гипертензии предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям препаратов. Это способствует повышению приверженности пациентов лечению. В крупных клинических исследованиях одна из таких комбинаций, состоящая из телмисартана и амлодипина (препарат Твинста®), продемонстрировала мощное гипотензивное действие и органопротективный эффект.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, постменопаузальный метаболический синдром, Твинста

**Б**ольная Р., 56 лет. Доставлена в терапевтическое отделение больницы машиной скорой помощи в связи с повышением артериального давления (АД) до 210/100 мм рт. ст.

**Анамнез заболевания:** страдает артериальной гипертензией около четырех лет, ранее АД максимально повышалось до 180/100 мм рт. ст. Лекарственные препараты пациентка регулярно не принимала, эпизодически использовала эналаприл. Стационарно не лечилась. **Перенесенные заболевания:** миома матки.

**Наследственность:** у матери артериальная гипертензия и сахарный диабет, у сестры артериальная гипертензия, ожирение, вес > 100 кг. Не курит. Алкоголь употребляет редко в умеренных количествах. Ведет малоподвижный образ жизни, диет не придерживается.

**Гинекологический анамнез:** беременностей, аборт, родов не было. В 2002 г. оперативное лечение по поводу фиброзного узла в матке. Естественная менопауза. Последняя менструация в 52 года. **Состояние при поступлении** удовлетворительное. Жалобы на голо-

вные боли, сердцебиение, чувство тревоги.

Масса тела 76 кг, рост 158 см, индекс массы тела (ИМТ) 30,44 кг/м<sup>2</sup>. Окружность талии 102 см, бедер 102 см, отношение окружности талии к окружности бедер – 1. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Периферических отеков нет. В легких дыхание везикулярное. Хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 84 уд/мин. АД 170/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Симптом Ортнера отрицательный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурии нет. Щитовидная железа не пальпируется.

**Общий анализ крови, общий анализ мочи** без патологических отклонений от нормы.

**Биохимический анализ крови:** общий холестерин 8,9 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) 0,9 ммоль/л, тригли-



церида 2,1 ммоль/л, сахар крови натощак 6,3 ммоль/л, через два часа после нагрузки глюкозой 8,0 ммоль/л, калий 4,6 ммоль/л, мочевая кислота 326 мкмоль/л, креатинин 94 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 56,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

*Суточное мониторирование АД:* средние значения систолического АД (САД) 140 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) 80 мм рт. ст., пульсовое давление 60 мм рт. ст., индекс времени САД 64%, индекс времени ДАД 25%. Вариабельность САД 16,8 мм рт. ст., вариабельность ДАД 10,9 мм рт. ст.

*День:* средние значения САД 139 мм рт. ст., ДАД 80 мм рт. ст., пульсовое давление 59 мм рт. ст., индекс времени САД 46%, индекс времени ДАД 7%. Вариабельность САД 15 мм рт. ст., вариабельность ДАД 10,4 мм рт. ст.

*Ночь:* средние значения САД 142 мм рт. ст., ДАД 81 мм рт. ст., пульсовое давление 61 мм рт. ст., индекс времени САД 100%, индекс времени ДАД 61%. Вариабельность САД 11 мм рт. ст., вариабельность ДАД 7,8 мм рт. ст.

Суточный индекс САД 1,87%, суточный индекс ДАД 0,49%

*ЭКГ:* синусовая брадикардия. ЧСС 52 уд/мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца.

*ЭхоКГ:* аорта 3,5 см, левое предсердие 3,36 см, конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) 4,94 см, конечный диастолический объем ЛЖ 114,96 мл, конечный систолический размер ЛЖ 2,42 см, конечный систолический объем ЛЖ 20,57 мл, толщина межжелудочковой перегородки 1,1 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,1 см, фракция выброса 82,1%, фракция укорочения ЛЖ 51,01%, ударный объем 94,39 мл, ударный индекс 53,11 мл/мин<sup>2</sup>, минутный объем 7,17 л/мин.

*Допплерэхокардиография:* максимальная скорость раннедиастолического наполнения ЛЖ 1,06 м/с, максимальная скорость позднедиастолического наполнения ЛЖ 0,94 м/с. Клапанный аппарат без патологических изменений, патологические внутрисердечные потоки не выявлены, зон асинергии

миокарда нет. Признаки диастолической дисфункции отсутствуют. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) 232 г, индекс ММЛЖ 130 г/м<sup>2</sup>.

*Заключение:* признаки гипертрофии левого желудочка.

*Дуплексное сканирование артерий:* скорость распространения пульсовой волны 16 м/с, толщина комплекса «интима – медиа» 1,07 мм.

У пациентки был диагностирован метаболический синдром согласно критериям Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF) 2005 г. [1]: абдоминальное ожирение: окружность талии > 80 см (102 см), повышение уровня триглицеридов ≥ 1,7 ммоль/л (2,1 ммоль/л), снижение уровня ЛПВП < 1,2 ммоль/л у женщин (0,9 ммоль/л), нарушенная гликемия натощак – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ≥ 6,1 и < 7,0 ммоль/л (6,3 ммоль/л), нарушенная толерантность к глюкозе – повышенный уровень глюкозы плазмы через два часа после нагрузки 75 г безводной глюкозы при пероральном глюкозотолерантном тесте ≥ 7,8 и < 11,1 ммоль/л (8,0 ммоль/л), уровень АД > 140/90 мм рт. ст.

В результате обследования у больной была выявлена артериальная гипертензия III степени (повышение АД до 210/100 мм рт. ст.). Суточный мониторинг АД продемонстрировал особенности артериальной гипертензии у данной больной: стойкое высокое АД в ночные часы (non-dipper), повышенную вариабельность АД.

Дополнительное инструментальное обследование позволило выявить у пациентки поражение органов-мишеней:

- гипертрофию миокарда левого желудочка сердца по индексу ММЛЖ ≥ 95 г/м<sup>2</sup> у женщин (130 г/м<sup>2</sup>);
- утолщение стенки сонных артерий по комплексу «интима – медиа» > 0,9 мм (1,07 мм);
- значительное увеличение жесткости сосудистой стенки по скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны > 10 м/с (16 м/с);

- хроническую болезнь почек III стадии: скорость клубочковой фильтрации от 30 до 59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (56,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

*Диагноз:* гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия III степени, риск 4. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Хроническая болезнь почек III стадии. Метаболический синдром. Абдоминальное ожирение. Дислипидемия. Нарушенная гликемия натощак. Нарушенная толерантность к глюкозе.

Согласно рекомендациям Европейского общества специалистов по лечению артериальной гипертензии (European Society of Hypertension – ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) 2013 г. больным артериальной гипертензией II и III степени с любым уровнем сердечно-сосудистого риска рекомендуется быстрое начало медикаментозной терапии одновременно с изменением образа жизни для достижения целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. [2]. Рекомендуется ограничить потребление соли до 5–6 г в сутки, увеличить потребление овощей, фруктов, молочных продуктов с низким содержанием жира, снизить массу тела до ИМТ 25 кг/м<sup>2</sup> и окружность талии до < 88 см у женщин, регулярные физические нагрузки, например не менее 30 минут умеренной динамической физической активности в течение 5–7 дней в неделю.

Высокий риск у пациентки однозначно указывает на необходимость назначения комбинированной терапии.

Предпочтительными комбинациями в настоящее время считаются комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА)) с тиазидными диуретиками или антагонистами кальция (АК).

В нашем случае предпочтительной комбинацией антигипертензивных препаратов (АГП) будет комбинация иАПФ или БРА



Рисунок. Эффективность препарата Твинста® (10 мг) для лечения пациентов с артериальной гипертензией II и III степени

с АК, поскольку у пациентки выявлены:

- гипертрофия левого желудочка (рекомендованы иАПФ или БРА, АК);
- метаболический синдром (рекомендованы иАПФ или БРА, АК);
- повышение скорости пульсовой волны, центрального САД (рекомендованы иАПФ или БРА, АК);
- повышенная вариабельность АД (рекомендованы АК);
- хроническая болезнь почек (рекомендованы иАПФ или БРА).

Для комбинированной терапии артериальной гипертензии могут

использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации (ФК) препаратов. Однако предпочтение следует отдавать ФК, содержащим два препарата в одной таблетке, поскольку приверженность лечению у больных, принимающих ФК, выше, чем у больных, использующих свободные комбинации АГП [3].

К фиксированным комбинациям АГП предъявляются следующие требования:

- у препаратов должен быть различный и взаимодополняющий механизм действия (например, БРА и АК);

- каждый из компонентов должен быть безопасным и эффективным АГП;
- комбинация препаратов должна приводить к лучшему результату, уменьшению количества нежелательных явлений и улучшению переносимости по сравнению с монотерапией компонентами.

Этим требованиям отвечает фиксированная комбинация БРА телмисартана и АК амлодипина (Твинста®), которая может быть назначена пациентке. В этой комбинации оба компонента доказали влияние на конечные точки в крупных клинических исследованиях, продемонстрировали мощное гипотензивное действие и органопротективный эффект, положительное влияние на метаболические характеристики или метаболическую нейтральность у пациентов с метаболическим синдромом, значительную продолжительность действия. В исследовании применения фиксированной комбинации показана высокая эффективность при лечении пациентов с артериальной гипертензией II и III степени [4, 5] (см. рисунок). ☺

### Литература

1. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J., IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9491. P. 1059–1062.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2013. Vol. 31. № 7. P. 1281–1357.
3. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
4. Littlejohn T.W., Majul C.R., Olvera R. et al. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients // J. Clin. Hypertens. 2009. Vol. 11. № 4. P. 207–213.
5. Neutel J., Mancia G., Black H. et al. Single-pill combination of telmisartan 80 mg/amlodipine 10 mg provides superior blood pressure reductions in patients with severe hypertension Teamsta severe HTN study // J. Hypertens. 2010. Vol. 28. Suppl. A. e46. Abstr. HT.1.04.

### Arterial hypertension, organ damage and postmenopausal metabolic syndrome: a clinical case

O.A. Kislyak, A.V. Starodubova

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Oksana Andreyevna Kislyak, kisiakoa@mail.ru

*Fixed combinations of antihypertensives are characterized by higher patient adherence and should be regarded as first-choice medications for arterial hypertension. In large clinical trials, fixed combination of telmisartan and amlodipine (Twynsta®) has demonstrated good hypotensive effect and organs protection.*

**Key words:** arterial hypertension, postmenopausal metabolic syndrome, Twynsta



ДВОЙНАЯ СИЛА

## БЫСТРЫЙ КОНТРОЛЬ АД<sup>1</sup> ЗАЩИТА ПАЦИЕНТОВ<sup>2</sup>



1. Neutel JM et al. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012;14:206-215.  
2. The ONTARGET Investigators. N Engl J Med. 2008;358:1547-1559.

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ТВИНСТА®

Регистрационный номер: ЛП – 002012 Группировочное название: амлодипин + телмисартан. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ангиотензина II рецепторов антагонист). Код АТХ: C09DB04. Форма выпуска: таблетки 5 мг + 40 мг, 10 мг + 40 мг, 5 мг + 80 мг, 10 мг + 80 мг. По 7 таблеток в блистер из Ал/Ал фольги. По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Показания к применению: артериальная гипертензия для пациентов, АД которых недостаточно контролируется телмисартаном или амлодипином в монотерапии, для пациентов, которым показана комбинированная терапия, для пациентов, получающих телмисартан и амлодипин в виде отдельных таблеток в качестве замены данной терапии. Противопоказания: повышенная чувствительность к активным компонентам или вспомогательным веществам; повышенная чувствительность к другим производным дигидропиридина; беременность; период кормления грудью; обструктивные заболевания желчевыводящих путей; тяжелая артериальная гипотензия; обструкция выходящего тракта левого желудочка (в том числе высокая степень аортального стеноза); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после перенесенного острого инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; шок; непереносимость фруктозы и синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы или дефицит сахаразы/изомальтазы; возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: препарат принимают 1 раз в день. Внутрь, вне зависимости от приема пищи. Обычная начальная доза препарата ТВИНСТА - 40/5 мг 1 раз в день. Пациенты, у которых необходимо более значительное снижение артериального давления, могут начинать прием препарата ТВИНСТА в дозе 80/5 мг 1 раз в день. Через 2 недели лечения доза препарата может быть постепенно увеличена до максимальной дозы 80/10 мг 1 раз в день. Побочное действие: ожидающееся при одновременном применении телмисартана и амлодипина: головокружение, периферические отеки, сонливость, мигрень, головная боль, астения, боль в грудной клетке, повышенная утомляемость, недомогание, чувство прилива крови к лицу, гипертрофия десен, сухость слизистой оболочки полости рта, парестезии, вертиго, брадикардия, ощущение сердцебиения, выраженное снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, арталгии, боль в спине, судороги, миалгии, боль в нижних конечностях, эректильная дисфункция, кашель, боль в животе, диарея, тошнота, цистит, депрессия, беспокойство, бессонница, понижение чувствительности или резистентность к внешним факторам, нарушение вкуса, обморок, тремор, периферическая нейропатия, нарушение зрения, рвота, диспепсия, повышение уровня «печеночных ферментов», экзема, эритема, сыпь, кожный зуд, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. Условия хранения: хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке. Срок годности: 3 года. Перед назначением препарата ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.



Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

# Профилактика тромбоэмболических осложнений на фоне фибрилляции предсердий и перенесенного инфаркта миокарда\*

Д.А. Напалков, А.В. Жиленко, А.А. Соколова, В.А. Осадчая

Адрес для переписки: Дмитрий Александрович Напалков, dminap@mail.ru

*Выбор антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии в настоящее время представляет определенные трудности. Успешно разработанные и внедряемые в практику шкалы оценки риска тромбоэмболических (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC) и геморрагических (HAS-BLED) осложнений вместе с высоким доказательным уровнем клинических рекомендаций (европейских и национальных), безусловно, помогают в решении вопроса о целесообразности назначения антитромботической терапии. Но вопрос, волнующий каждого терапевта и кардиолога, участвующего в лечении пациента с фибрилляцией предсердий, о том, что лучше назначить, часто остается без ответа. В отсутствие прямых сравнений препаратов из группы новых пероральных антикоагулянтов возникающие клинические задачи приходится решать путем оценки различных данных.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, инфаркт миокарда, Ксарелто

## Клинический случай

Пациентка К., 68 лет, наблюдается в клинике факультетской терапии им. В.Н. Виноградова в течение двух лет. Впервые обратилась с жалобами на приступы учащенного неритмичного сердцебиения, головокружения, головные

боли, неприятные ощущения в левой половине грудной клетки без четкой связи с физической нагрузкой, проходящие при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Из анамнеза известно, что пациентка считает себя больной на протяжении

восьми лет – с тех пор, как стала отмечать подъемы артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст. (по этому поводу нерегулярно принимала Нолипрел, Энап). Тогда же произошел кратковременный эпизод потери сознания, причины которого не установлены (суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру без значимых изменений, на МРТ головного мозга очаговых изменений не выявлено). Год назад впервые отметила появление приступов неритмичного учащенного сердцебиения: на ЭКГ зарегистрирована фибрилляция предсердий (ФП). Амбулаторно пациентке был назначен Аллапинин по 1/2 таблетки три раза в сутки (в течение 2012 г. на фоне данного лечения было зафиксировано два пароксизма). За полтора года до настоящей госпитализации после эмоционального перенапряжения пациентка с приступом загрудинных болей была госпитализирована с диагнозом «инфаркт миокарда передне-перегородочной области». После выписки получала терапию Нолипрелом и Беталоком ЗОК,

\* Публикация подготовлена в рамках реализации гранта Президента РФ МД-417.2013.7 для поддержки молодых ученых – докторов наук.



Аллапинин был отменен. Боли в сердце не беспокоили, эпизоды ФП участились до одного-двух раз в месяц. Объективно: состояние относительно удовлетворительное. Индекс массы тела 31,29 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы обычной окраски. Периферических отеков нет. В легких хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в минуту. Тоны сердца ритмичны. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд/мин. АД 130/85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка, щитовидная железа при пальпации не увеличены. В общеклиническом и биохимическом анализе крови (включая анализ крови на липидный спектр) показатели в пределах нормы. Креатинин 0,84 (N 0,5–1,2) мг/дл, скорость клубочковой фильтрации по MDRD 67 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Международное нормализованное отношение (МНО) 1,0. Анализы мочи, кала без патологии. На ЭКГ: ритм синусовый, правильный, ЧСС 60 уд/мин. Положение электрической оси сердца нормальное. Двухфазные зубцы Т в отведении V<sub>2</sub>–V<sub>4</sub>. Эхокардиография: умеренное расширение полостей обоих предсердий. Стенки левого желудочка негипертрофированы. Фракция выброса левого желудочка 45%. Гипокинез передне-перегородочной области. Дегенеративные изменения стенок аорты, аортального клапана, фиброзных и сухожильных нитей. Снижение диастолической функции левого желудочка. Суточное мониторирование ЭКГ

по Холтеру: ритм синусовый, ЧСС днем 56–121 уд/мин (в среднем 69 уд/мин), ночью 51–105 уд/мин (в среднем 61 уд/мин), 15 наджелудочковых экстрасистол, три эпизода ФП с ЧСС 115 уд/мин. Желудочковые экстрасистолы не выявлены. ST-T без диагностически значимой динамики.

Учитывая наличие у пациентки пароксизмальной формы ФП, перенесенный в анамнезе острый инфаркт миокарда, в качестве антиаритмической терапии ей назначен амиодарон в дозе 200 мг/сут, доза Беталока уменьшена до 25 мг/сут. Прием варфарина на протяжении двух недель на фоне увеличения дозы до 10 мг в сутки сопровождался колебаниями МНО в пределах 1,01–1,26.

При выборе антикоагулянтной терапии для нашей пациентки поставимся пройти все этапы принятия клинического решения.

### Этапы клинического решения

**1-й этап.** Нужно ли назначать антитромботическую терапию пациентам с пароксизмальной формой ФП?

Исходя из современных представлений, наличие факторов риска тромбоземболических осложнений в равной степени повышает риск инсульта и системных эмболий независимо от формы ФП [1, 2].

**2-й этап.** Определение риска инсульта у пациентов с ФП

Для этой цели используется шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (табл. 1). Пациентам с ФП неклапанной этиологии

при 1 балле и выше целесообразно назначение антикоагулянтов, при 0 баллов антитромботическая терапия не требуется. У нашей пациентки 5 баллов (1 – дисфункция левого желудочка, 1 – артериальная гипертония, 1 – инфаркт миокарда, 1 – возраст 65–74 лет и 1 – женский пол). Таким образом, риск инсульта у пациентки велик – 15,3% в год [1, 2].

**3-й этап.** Определение риска геморрагических осложнений

Предыдущая шкала была необходима, чтобы решить вопрос о целесообразности назначения антикоагулянтов. Из-за высокого риска геморрагических осложнений (3 балла и более по шкале HAS-BLED) (табл. 2) мы должны выбирать препараты с наименьшей вероятностью развития кровотечений, особенно крупных и внутричерепных. У нашей пациентки можно насчитать 2 балла (1 – нецелевое МНО и 1 – возраст старше 65 лет). Обратите внимание: несмотря на наличие артериальной гипертонии, 1 дополнительный балл по шкале HAS-BLED пациент получает только в случае плохо контролируемой ситуации с АД. Поскольку в последнее время у пациентки К. на фоне антигипертензивной терапии отмечается тенденция к нормальному уровню АД, этот балл в общий зачет не входит. Таким образом, у пациентки умеренный риск геморрагических осложнений и нет оснований отказываться от терапии антикоагулянтами.

Таблица 1. Шкала оценка риска инсульта и тромбоземболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Факторы риска	Балл
C. Хроническая сердечная недостаточность, систолическая дисфункция левого желудочка (Congestive heart failure or left ventricular systolic dysfunction)	1
H. Артериальная гипертония (Hypertension)	1
A <sub>2</sub> . Возраст старше 75 лет (Age ≥ 75 years)	2
D. Сахарный диабет (Diabetes mellitus)	1
S <sub>2</sub> . Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в анамнезе (Stroke or transient ischemic attack)	2
VASc. Сосудистые поражения – перенесенный инфаркт миокарда, или системный атеросклероз, или атеросклероз аорты; женский пол; возраст 65–74 года (Vascular: previous myocardial infarction, peripheral arterial disease or aortic plaque. Age. Sex category)	по 1



Таблица 2. Шкала оценки риска развития кровотечений HAS-BLED

Факторы риска	Балл
Артериальная гипертензия (систолическое АД > 160 мм рт. ст.)	1
Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина > 2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АСТ/АЛТ > 3 раз от верхней границы нормы)	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин $\geq$ 200 мкмоль/л)	1
Перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в том числе анемия)	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне < 60% времени)	1
Возраст > 65 лет	1
Злоупотребление алкоголем или прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты)	1

4-й этап. Выбор между антагонистами витамина К и новыми пероральными антикоагулянтами  
 Данный вопрос подлежит обсуждению, поскольку речь идет о ФП неклапанной этиологии. Если бы у пациентки ФП развилась вследствие ревматического порока сердца либо ей был имплантирован искусственный механический клапан сердца, антикоагулянтная терапия ограничилась бы варфарином. В данном случае мы вправе выбирать между старыми и новыми антикоагулянтами. Главное, что заставляет нас сделать выбор в пользу новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК), – отсутствие достижения целевого диапазона МНО на довольно высокой (10 мг) суточной дозе варфарина.

5-й этап. Выбор между новыми пероральными антикоагулянтами  
 С позиций современных рекомендаций пациентке К. может быть назначен любой из трех зарегистрированных в России по данному показанию НПОАК – дабигатран, ривароксабан или апиксабан. В любом случае при выборе препарата необходимо учитывать его преимущества, равно как и особые характеристики пациентов. Особенностью данной клинической ситуации является повышенный коронарный риск в связи с наличием инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе. Как известно, у пациентов, перенесших ИМ, даже через несколько месяцев сохраняется повышенная продукция тромбина, что в свою очередь может приводить к серьезным

ишемическим осложнениям [3]. Несмотря на то что на стандартной двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин + клопидогрел), назначаемой после острого коронарного синдрома (ОКС) или стентирования, достоверно снижается число ишемических событий, ежегодная частота ишемических осложнений у пациентов с ОКС в анамнезе остается достаточно высокой – 10% [4]. Недавно в России было зарегистрировано новое показание к применению ривароксабана – снижение риска сердечно-сосудистой смертности и повторных инфарктов при назначении в комбинации с аспирином и клопидогрелом после перенесенного ОКС с учетом результатов исследования ATLAS-ACS-TIMI 51 [5].

Что касается пациентов с ФП и давно перенесенным ИМ, как у нашей пациентки, в настоящее время помимо варфарина именно у ривароксабана имеется доказательная база лучшего профиля в отношении профилактики ишемических событий. К.-Н. Мак опубликовал в 2012 г. метаанализ, включавший результаты 28 рандомизированных клинических исследований по ксимелагатрану (в настоящее время препарат выведен с фармацевтического рынка), дабигатрану, ривароксабану и апиксабану с участием в общей сложности 138 948 пациентов [6]. Риск развития ИМ оказался достоверно выше в группах пациентов, получавших дабигатран (отношение рисков (ОР) 1,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,63;

$p = 0,021$ ) и достоверно ниже у пациентов, получавших ривароксабан (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,89;  $p < 0,001$ ). Для апиксабана риск развития ИМ оказался ниже, но для этого препарата не было достигнуто статистической достоверности. Несмотря на то что в анализируемых исследованиях пациенты получали различную сопутствующую терапию антиагрегантами и в разном проценте случаев, ингибиторы Ха-фактора (ривароксабан и в меньшей степени апиксабан), по-видимому, наиболее предпочтительны в сравнении с прямыми ингибиторами тромбина (частота ИМ на фоне приема ксимелагатрана также была выше, хотя и не достигала статистической значимости).

Ривароксабан выпускается в таблетках по 15 и 20 мг для приема внутрь, назначается один раз в сутки, не требует лабораторного мониторинга показателей гемостаза, что обеспечивает высокую приверженность пациентов лечению, в том числе на амбулаторном этапе. В немецком регистре пациентов с ФП [7, 8] после назначения больным с ФП ривароксабана, дабигатрана и варфарина через шесть месяцев продолжали прием 82, 67 и 42% пациентов соответственно, что продемонстрировало большую приверженность больных ривароксабану. Таким образом, однократный прием ривароксабана послужил дополнительным основанием для его назначения в данном клиническом случае. Итак, нашей пациентке при выписке был назначен ингибитор

# Первый таблетированный прямой ингибитор Ха фактора



## Простая и удобная профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- Эффективная защита от инсульта и системной эмболии<sup>1</sup>
- Подходит для пациентов с сердечно-сосудистым риском<sup>1</sup>
- Защита с первого дня лечения

### УДОБСТВО

- 1 таблетка 1 раз в сутки
- Не требует подбора дозы
- Не требует мониторинга свертывания крови, ограничений в диете



Более подробная информация на сайтах: [www.xarelto.com](http://www.xarelto.com) и [www.thrombosisadviser.com](http://www.thrombosisadviser.com)

**КСАРЕЛТО®.** Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диалтированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов головного или спинного мозга); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе). – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови. – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин). – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства). – у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протезазы ВИЧ (например, ритонавиром) вследствие увеличения риска развития кровотечений. – Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, диарея, рвота, периферические отеки, повышение активности трансаминаз, удушение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, гипотензия, гематома. **Регистрационный номер:** ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 29.08.2013. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. \*150 Лет Наука Для Лучшей Жизни, \*\*15 мг для пациентов со сниженной функцией почек (клиренс креатинина 49–30 ммоль/л), 1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365 (10):883-891.

ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.  
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202  
[www.bayerhealthcare.ru](http://www.bayerhealthcare.ru)



150 Years  
Science For A Better Life®



ангиотензинпревращающего фермента в комбинации с индапамидом, статин, бета-блокатор и амиодарон. С учетом нормальной скорости клубочковой фильтрации в качестве антикоагулянта назначили ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки, который она принимает до сих пор. Крупных и малых кровотечений не зарегистрировано.

6-й этап. Назначать ли аспирин в сочетании с антикоагулянтами при стабильном течении ишемической болезни сердца? Это еще один непростой вопрос, на который сегодня нет четкого ответа. В рекомендациях сказа-

но, что при стабильном течении ишемической болезни сердца и отсутствии обострений заболеваний, развивающихся на фоне атеросклероза, пациентам с ФП можно проводить монотерапию пероральными антикоагулянтами [1, 2]. Тем не менее согласно рекомендациям EHRA [9] при выборе в качестве НПОАК дабигатрана у пациентов с высоким коронарным риском (предпочтительно в меньшей дозе) его целесообразно комбинировать с аспирином. В то же время при назначении ривароксабана такой рекомендации нет, что, по-видимому, связано со свойствами ривароксабана уменьшать коронар-

ные риски. Именно поэтому мы не назначили нашей пациентке аспирин.

Итак, результаты исследований, которые позволили бы ответить на вопрос, какой из новых пероральных антикоагулянтов лучше и безопаснее, предпочтительнее в особых клинических ситуациях, отсутствуют. Поэтому каждый врач вправе использовать имеющиеся данные метаанализов и непосредственных сравнений, позволяющих принять взвешенное решение в каждой конкретной ситуации, когда необходима профилактика тромбоэмболий на фоне фибрилляции предсердий неклапанной этиологии. ☺

### Литература

1. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 21. P. 2719–2747.
2. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий 2012 г. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Выпуск 2. М., 2012.
3. Merlini P.A., Bauer K.A., Oltrona L. et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction // Circulation. 1994. Vol. 90. № 1. P. 61–68.
4. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. № 7. P. 494–502.
5. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 1. P. 9–19.
6. Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials // BMJ. Open. 2012. Vol. 2. № 5.
7. Gelbricht V., Werth S., Koehler C. et al. Real Life Efficacy and Safety of Dabigatran for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation – First Results of the Prospective Noac Registry (NCT01588119) // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012. Vol. 120. Abstr. 502.
8. Werth S., Koehler C., Gelbricht V. et al. Real Life Efficacy and Safety of Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation – First Results of the Prospective Noac Registry (NCT01588119) // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012. Vol. 120. Abstr. 1156.
9. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // Europace. 2013. Vol. 15. № 5. P. 625–651.

### Prophylaxis of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillations and previous myocardial infarction

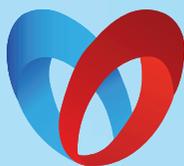
D.A. Napalkov, A.V. Zhilenko, A.A. Sokolova, V.A. Osadchaya

Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Dmitry Aleksandrovich Napalkov, dminap@mail.ru

Currently, selection of proper anticoagulant therapy for patients with non-valvular atrial fibrillation faces some problems. Score scales that were designed and successfully introduced into clinical practice to assess development of thromboembolic (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) and hemorrhagic (HAS-BLED) complications as well as high evidence-based level of clinical recommendations (European and Russian) help in substantiating administration of antithrombotic therapy. However, a question that bothers each physician and cardiologist dealing with atrial fibrillation about application of proper medications that best fit to a patient frequently remains unanswered. Thus, in the absence of head-to-head comparisons for oral anticoagulant drugs one should try to find solutions for newly appearing clinical situations by comparing different kinds of available data.

**Key words:** atrial fibrillation, thromboembolic complications, myocardial infarction, Xarelto



**РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО**

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

**24-26 сентября 2014 г.  
Казань**

## **Уважаемые коллеги!**

Приглашаем вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 24–26 сентября 2014 года в г. Казани по адресу: ул. Ершова, д. 1 (ГТРК «Корстон»).

## **ТЕМАТИКА КОНГРЕССА**

- Совершенствование кардиологической помощи
- Фундаментальные исследования
- Новые медицинские технологии
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы
- Патология малого круга кровообращения
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Коморбидные состояния в кардиологии
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Трансплантация сердца
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Организация сестринского дела

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. Полная научная программа будет размещена на сайте [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru) за 2 месяца до начала конгресса.

## **ВНИМАНИЕ!**

Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 01 июня 2014 г.  
Убедительная просьба – заблаговременно подавайте ваши тезисы.  
Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

## **ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ТЕЗИСОВ**

1. Объем тезисов – 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см, шрифт Times – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы не будут подвергнуты редакторской правке.
2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.
3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: [rsc.tezis@gmail.com](mailto:rsc.tezis@gmail.com). В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, ИвановИИМосква1 для одной (первой) работы и ИвановИИМосква2 для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов. При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указываются вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатура организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2).

**ТЕЗИСЫ, ОФОРМЛЕННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ТРЕБОВАНИЙ, А ТАКЖЕ ПРИСЛАННЫЕ ПО ФАКСУ ИЛИ ПО ПОЧТЕ, РАССМАТРИВАТЬСЯ НЕ БУДУТ.**

## **ОРГКОМИТЕТ**

Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество» (ООО «РКО»)  
Адрес: Россия, 119019, г. Москва, Гоголевский бульвар, дом 15  
Телефон: +7 (495) 500 95 90  
Телефон: +7 (926) 300 11 77  
E-mail: [cardio.moscow@gmail.com](mailto:cardio.moscow@gmail.com)  
[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Управление внешних связей и развития  
Россия, 197341 Санкт-Петербург,  
ул. Аккуратова, д.2  
Телефон/факс: +7 (812) 702 37 16  
Телефон: +7 (812) 702 37 17  
E-mail: [rsc.congress@gmail.com](mailto:rsc.congress@gmail.com)  
[www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)





<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт урологии Минздрава России

<sup>2</sup> Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы

# Профилактика пароксизмов фибрилляции предсердий у кардиологического больного в хирургическом стационаре

С.С. Давыдова<sup>1</sup>, И.А. Комиссаренко<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Светлана Сергеевна Давыдова, sve20045164@yandex.ru

Целью работы стала оценка целесообразности назначения бета-адреноблокаторов пациентам, направляемым на хирургическое лечение урологической патологии, для предотвращения развития пароксизма фибрилляции предсердий (ФП) в периоперационном периоде. В исследование были включены 140 пациентов-мужчин старше 40 лет: 29 (21%) пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), стенокардией напряжения I и II функционального класса, 28 (20%) – с гипертонической болезнью (ГБ) I и II стадии. У 83 (59%) пациентов диагностировано сочетание ИБС и ГБ. В 23% случаев имела место мочекаменная болезнь, в 11% – опухоль почки, в 33% – аденома предстательной железы, в 13% – опухоль мочевого пузыря. Всем пациентам до операции, на вторые и десятые сутки после операции проводилось мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ). Больным проведены оперативные вмешательства: нефрэктомия (11%), радикальная простатэктомия (4%), трансуретральная резекция предстательной железы (34%), дистанционная литотрипсия (20%), контактная пиелолитотрипсия (3%), аденомэктомия (3%) и др. В зависимости от количества зарегистрированных за сутки наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 64 пациента (46%) с исходным количеством НЖЭ < 1000 в сутки. Вторую группу составили 76 (54%) больных с НЖЭ в течение суток  $\geq 1000$ . Всем больным второй группы для контроля частоты сердечных сокращений был назначен бисопролол (препарат Конкор) 5–10 мг в сутки. На десятые сутки послеоперационного периода эпизоды ФП не были зарегистрированы ни в одной из групп. Среднее число НЖЭ в первой группе составило  $80 \pm 56$  в сутки, во второй –  $319 \pm 210$ . Как показали результаты исследования, для предотвращения развития пароксизмов ФП в раннем послеоперационном периоде необходимо назначать бета-адреноблокаторы до операции пациентам с частой НЖЭ на ХМ-ЭКГ.

**Ключевые слова:** пароксизм фибрилляции предсердий, бета-адреноблокаторы, бисопролол, хирургический стационар, холтеровское мониторирование ЭКГ



## Введение

Пациента, поступающего в хирургический стационар, как правило, осматривает терапевт. Иногда осмотр формальный, а запись в истории болезни трафаретная, поскольку для терапевта пациент хирургического стационара непрофильный. Однако осмотр терапевта, а иногда и кардиолога – процедура далеко не формальная. По данным Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC, 2009), риск возникновения сердечных осложнений у пациентов, которым предстоит оперативное вмешательство не по поводу сердечно-сосудистого заболевания, составляет 2–3,5% [1]. Консультация терапевта позволяет оценить риск сердечно-сосудистых осложнений и определить возможности его снижения. Безусловно, пациенты с низким сердечно-сосудистым риском могут быть прооперированы. Если во время осмотра перед плановой операцией выявляется повышенный риск, необходимо провести дополнительное обследование. Например, определение уровня NT-proBNP и BNP может служить независимым прогностическим фактором осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде. В этом случае пациентам целесообразно выполнять эхокардиографию (ЭхоКГ) и нагрузочные пробы [2, 3].

При выявлении высокого риска терапевт и кардиолог должны найти способ его снижения. В ряде крупных исследований показана способность бета-адреноблокаторов (БАБ) уменьшать периоперационный риск сердечно-сосудистых осложнений. Данная группа препаратов подавляет интраоперационный выброс катехоламинов, а следовательно, предотвращает нежелательное повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Результаты всех проведенных исследований позволили экспертам сформулировать рекомендации по применению БАБ в периоперационном периоде.

В настоящее время медикаментозное лечение сердечно-сосудистых заболеваний невозможно представить без БАБ, которые много лет применяются в кардиологической практике. За серию работ по их изучению J. Black был удостоен Нобелевской премии, а открытие роли оксида азота (NO) как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы было удостоено Нобелевской премии в 1998 г. [4]. Сегодня это самая изучаемая молекула, вовлеченная в патогенез артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний. БАБ – основная группа лекарственных препаратов, используемых при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) независимо от возраста пациентов. Это единственный класс антиишемических средств, не только положительно влияющих на симптомы болезни, но и улучшающих прогноз при ИБС, особенно после перенесенного инфаркта миокарда [5]. Впоследствии кардиопротективное действие БАБ было подтверждено во многих исследованиях. Целью нашего исследования стало определение целесообразности назначения БАБ пациентам, направляемым на хирургическое лечение урологической патологии, для предотвращения разви-

тия такого послеоперационного осложнения, как пароксизм фибрилляции предсердий (ФП).

## Материал и методы исследования

В исследование были включены 140 пациентов, обратившихся в НИИ урологии в 2013 г. для оперативного лечения. У всех пациентов были исключены противопоказания к хирургическому вмешательству. В исследование не включались больные с диагнозом постоянной и пароксизмальной формы ФП, а также пациенты, постоянно получающие БАБ. Все пациенты были мужчинами в возрасте старше 40 лет. Наиболее частые заболевания, по поводу которых они обратились в урологический стационар: мочекаменная болезнь (МКБ) – 23%, опухоль почки – 11%, аденома предстательной железы (ПЖ) – 33%, опухоль мочевого пузыря – 13% (табл. 1).

Все пациенты, которым предстояло оперативное вмешательство, имели сопутствующее кардиологическое заболевание (табл. 2): ишемическую болезнь сердца (ИБС), стенокардию напряжения I и II функционального класса – 29 (21%) пациентов, гипертоническую болезнь (ГБ) I и II стадии – 28 (20%), ИБС и ГБ – 83 (59%) больных.

Таблица 1. Причины обращения пациентов в НИИ урологии

Заболевание	Количество пациентов	
	абс.	%
Аденома ПЖ	47	33
Мочекаменная болезнь	32	23
Опухоль мочевого пузыря	18	13
Опухоль почки	15	11
Заболевание предстательной железы	9	6
Стрессовое недержание мочи	4	3
Склероз шейки мочевого пузыря	4	3
Стриктура уретры	2	1,5
Энурез	2	1,5
Острый простатит	2	1,5
Хронический простатит	2	1,5



Всем пациентам до оперативного вмешательства в течение 24 часов проводили мониторинг ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ) в трех отведениях на аппарате МЭКГ-ДП-НС-01 фирмы «ДМС передовые технологии» (Россия). В зависимости от основного диагноза больным были проведены оперативные вмешательства: нефрэктомия (11%), радикальная простатэктомия (4%), трансуретральная резекция ПЖ (34%), дистанционная литотрипсия (20%), контактная пиелолитотрипсия (3%), аденомэктомия (3%) и др. Суточную запись ЭКГ у каждого больного проводили на вторые

и десятые сутки послеоперационного периода.

### Результаты

У всех больных при суточном мониторинге ЭКГ был зарегистрирован синусовый ритм со средней ЧСС за сутки от 62 до 88 уд/мин (среднее значение 72 уд/мин). В зависимости от количества зарегистрированных за сутки наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) больные были разделены на две группы. В первую вошли 64 (46%) пациента с исходным количеством НЖЭ < 1000 в сутки, во вторую – 76 (54%) больных с НЖЭ в течение суток ≥ 1000 (табл. 3).

В первой группе пароксизмы ФП были выявлены у 2 (3%) больных, причем в обоих случаях пароксизмы оказались кратковременными и купировались самостоятельно. Среди оставшихся 62 пациентов первой группы у 5 (8%) пациентов выявлены НЖЭ < 200, у 15 (23%) НЖЭ ≥ 200, но < 500, у 20 (31%) НЖЭ ≥ 500, но < 1000, у 22 (35%) пациентов НЖЭ ≥ 1000 за сутки. Пациентам первой группы дополнительное медикаментозное лечение не назначали.

На вторые сутки после операции у 30 (39%) пациентов второй группы при суточном мониторинге ЭКГ были зарегистрированы пароксизмы ФП у 26 (87%) пациентов кратковременные, которые купировались самостоятельно, и у 4 (13%) больных потребовавшие введения амиодарона. У остальных 46 больных второй группы были зарегистрированы НЖЭ > 1000 в сутки. Всем больным второй группы для контроля ЧСС был назначен бисопролол (препарат Конкор) 5–10 мг в сутки. На десятые сутки послеоперационного периода эпизоды ФП не регистрировались ни в одной группе. Среднее число НЖЭ в первой группе составило 80 ± 56 в сутки, во второй – 319 ± 210.

### Обсуждение

Хирургическое вмешательство приводит к нежелательным адренергическим реакциям организма, которые негативно сказываются на ритме сердечных сокращений, эктопической активности миокарда. При использовании адекватной общей и регионарной анестезии выраженность этих реакций значительно уменьшается, однако, когда действие анестетических препаратов заканчивается, нежелательные изменения вагосимпатического тонуса могут снова проявиться. В нашем исследовании показано, что на вторые сутки после операции на мочеполовых органах у пациентов часто возникают наджелудочковые нарушения ритма [6]. Полученные результаты не противоречат данным литературы.

Таблица 2. Кардиологические сопутствующие заболевания

Заболевание	Количество пациентов	
	абс.	%
Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения	29	21
Гипертоническая болезнь	28	20
Ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь	83	59

Таблица 3. Количество наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) у пациентов до оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде

	Количество НЖЭ		
	до операции, абс. (%)	2-е сутки, абс. (%)	10-е сутки, абс. (%)
<i>Первая группа (n = 64)</i>			
< 200	18 (28)	5 (8)	39 (61)
≥ 200, но < 500	25 (39)	15 (23)	14 (22)
≥ 500, но < 1000	21 (33)	20 (31)	9 (14)
≥ 1000, но < 2000	0	17 (27)	2 (3)
≥ 2000	0	5 (8)	0
Эпизоды ФП	0	2 (3)*	0
<i>Вторая группа (n = 76)</i>			
< 200	0	0	26 (34)
≥ 200, но < 500	0	0	19 (25)
≥ 500, но < 1000	0	0	13 (17)
≥ 1000, но < 2000	33 (43)	11 (15)	11 (15)
≥ 2000	43 (57)	35 (46)	7 (9)
Эпизоды ФП	0	30 (39)*	0

\* p < 0,0001.



Так, в работе Е.Ю. Упрямовой и соавт. (2009) было показано, что если интраоперационно количество НЖЭ и желудочковых экстрасистол уменьшается вследствие адекватной общей анестезии, то на первые сутки послеоперационного периода наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность возрастает. Авторы предполагают, что данный эффект связан с периодом пробуждения, экстабуации и недостаточной послеоперационной анальгезией [7].

На десятые сутки послеоперационного периода эпизоды ФП не были зарегистрированы ни в одной из групп. Среднее число НЖЭ у пациентов в первой группе составило  $80 \pm 56$  в сутки, а у пациентов второй группы –  $319 \pm 210$  в сутки. Аналогично нашим результатам в исследовании Е.Ю. Упрямовой количественные характеристики НЖЭ достигли исходных значений на пятые сутки послеоперационного периода.

В соответствии с современными рекомендациями терапию БАБ необходимо начинать за месяц (как минимум за неделю) до запланированной операции. Дозу препарата следует титровать до достижения оптимальной ЧСС 60 уд/мин. Необходимо помнить о возможном развитии осложнений в раннем послеоперационном периоде и продолжать лечение БАБ не менее месяца после операции [8]. Целесообразно рекомендовать больным высокоселективными БАБ без внутренней симпатомиметической активности – бисопролол (Конкор), начиная с 2,5 мг в сутки и постепенно титруя дозу.

К применению БАБ имеются противопоказания: гиперчувствительность, синусовая брадикардия (менее 45–50 уд/мин), синдром слабости синусового узла, синоатриальная и АВ блокада II–III степени, кардиогенный шок, острая и рефрактерная к лечению тяжелая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, артериальная гипотензия (артериальное давление (АД) ниже

90 мм рт. ст.), тяжелая обструктивная дыхательная недостаточность, беременность, кормление грудью.

### Клинический случай

Больной К., 1950 г.р., находился на лечении в урологическом отделении ФГБУ НИИ урологии Минздрава России с 7 по 16 октября 2013 г. с диагнозом доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), гипертонической болезни II стадии, 1–2-й степени, 3-й степени риска. При поступлении в стационар предъявлял жалобы на частое (до шести раз) ночное мочеиспускание. Урологическое обследование подтвердило наличие ДГПЖ. Больному было рекомендовано оперативное вмешательство в объеме трансуретральной резекции предстательной железы (ТУР ПЖ).

В связи с гипертонической болезнью был направлен на консультацию к кардиологу. Из анамнеза выяснилось, что АД повышается до 150/90 мм рт. ст. У кардиолога не наблюдается, и препараты регулярно не принимает. Отмечает, что во время диспансеризации на ЭКГ была выявлена аритмия, характер которой не известен.

На ЭКГ, выполненной в НИИ урологии, синусовая тахикардия, ЧСС 96 уд/мин, нормальное направление электрической оси сердца. Частая наджелудочковая экстрасистолия. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Анализ крови на гормоны щитовидной железы (ТТГ и Т4 свободный) в пределах нормы.

Пациенту выполнили ХМ-ЭКГ. За время мониторирования в течение 23 часов 33 минут регистрировался синусовый ритм с эпизодами пароксизмальной наджелудочковой тахикардии.

Минимальная и максимальная ЧСС 53 и 146 уд/мин соответственно. Средняя ЧСС днем 71 уд/мин, ночью 73 уд/мин. НЖЭ 14583, один эпизод пароксизмальной неустойчивой наджелудочковой тахикардии с ЧСС до 182 уд/мин и два эпизода пароксизмальной устойчивой наджелудочковой та-

хикардии продолжительностью 1 минута и 3 минуты 13 секунд, ЧСС до 147 уд/мин. Желудочковых экстрасистол 11, поздние одиночные мономорфные. Пауз более 2000 мс нет. Диагностически значимой элевации/депрессии сегмента ST не выявлено. Циркадный индекс 1,0 (ригидный циркадный профиль ритма). Продолжительность интервала PQ 150–230 мс. Продолжительность интервала QT при максимальной ЧСС 280 мс, при минимальной ЧСС 455 мс.

В связи с выраженной наджелудочковой экстрасистолией и пароксизмами наджелудочковой тахикардии пациенту был назначен бисопролол (Конкор) по 5 мг утром ежедневно.

Через четыре дня от начала лечения во время повторного осмотра АД 130/80 мм рт. ст, а на повторной ЭКГ НЖЭ не зарегистрировано, ритм синусовый, ЧСС 65 уд/мин. Больному выполнена ТУР ПЖ. Послеоперационный период протекал без осложнений. АД 120–130/80 мм рт. ст. Все это время больной принимал бисопролол (Конкор) 5 мг утром.

Перед выпиской из стационара провели повторно ХМ-ЭКГ. За время мониторирования в течение 23 часов 33 минут регистрировался синусовый ритм. Минимальная и максимальная ЧСС 53 и 85 уд/мин соответственно. Средняя ЧСС днем 69 уд/мин, ночью 58 уд/мин. НЖЭ 2381. Желудочковых экстрасистол 3, поздние одиночные мономорфные. Пауз более 2000 мс нет. Диагностически значимой элевации/депрессии сегмента ST не выявлено. Циркадный индекс 1,0 (ригидный циркадный профиль ритма). Продолжительность интервала PQ 150–230 мс. Продолжительность интервала QT при максимальной ЧСС 280 мс, при минимальной ЧСС 455 мс.

Отмечена положительная динамика на фоне приема бисопролола (Конкора) в виде нормализации ритма, уменьшения количества НЖЭ и полного исчезновения пароксизмов наджелудочковой тахикардии.



Больному рекомендован регулярный прием бисопролола (Конкора) 5 мг утром ежедневно и диспансерное наблюдение у кардиолога в поликлинике по месту жительства.

### Заключение

Для предотвращения развития пароксизмов ФП в раннем послеоперационном периоде необходимо назначать БАБ до операции пациентам с частой НЖЭ на ХМ-ЭКГ.

Хорошую клиническую эффективность показал бисопролол (Конкор) у больного с ДГПЖ и сопутствующей ГБ и наджелудочковыми нарушениями ритма сердца перед предстоящей операцией ТУР ПЖ. ☺

### Литература

1. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54. № 22. P. e13-e118.
2. Верткин А.Л., Тополянский А.В. Консультация кардиологического больного в хирургическом отделении: цели и пути их достижения // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 18. № 10. С. 634–637.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бисопрололом больных с тяжелой ХСН // Кардиология. 2003. № 10. С. 11–22.
4. Arosio E., De Marchi S., Prior M. et al. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients undergoing isometric stress // J. Hypertens. 2002. Vol. 20. № 9. P. 1793–1797.
5. Brett S.E., Forte P., Chowienzyk P.J. et al. Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systemic vascular resistance in patients with essential hypertension // Clin. Drug. Invest. 2002. Vol. 22. P. 355–359.
6. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study // Circulation. 1998. Vol. 98. № 10. P. 946–952.
7. Упрямова Е.Ю., Клименко В.С., Козлов С.П. и др. Использование холтеровского мониторирования электрокардиограммы в оценке адекватности анестезиологического пособия // Анестезиология и кардиореанимация. 2009. № 1. С. 56–60.
8. Dunkelgrun M., Boersma E., Schouten O. et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV) // Ann. Surg. 2009. Vol. 249. № 6. P. 921–926.

### Prevention of paroxysmal atrial fibrillation in cardiological patients in surgical hospital

S.S. Davydova<sup>1</sup>, I.A. Komissarenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Urology of The Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Public Health Department

Contact person: Svetlana Sergeevna Davydova, sve20045164@yandex.ru

*This work was aimed at assessing applicability of beta-adrenergic blocking agents to prevent paroxysmal atrial fibrillation (AF) during perioperative period in patients referred for surgical interventions of urological diseases. We conducted the study on 140 males over 40: 29 (21%) patients with ischemic heart disease (IHD), effort angina Class I and II, 28 (20%) – hypertension stage I and II. Among them, 83 (59%) patients had combined IHD with hypertension. In addition, urinary stone disease was found in 23% cases, kidney tumors in 11% cases, prostate adenoma in 33% cases, bladder tumors in 13% cases. All patients underwent a Holter ECG monitoring (H-ECG) before surgery and on day 2 and 10 afterwards. The following surgical interventions were performed: nephrectomy (11%), radical prostatectomy (4%), transurethral resection of the prostate (34%), extracorporeal lithotripsy (20%), contact pyelolithotripsy (3%), adenomectomy (3%) etc. All patients were divided into two groups depending on a number of supraventricular extrasystoles (SVE) per day. In group 1 there were 64 patients (46%) with original number of SVE < 1000 per day. In group 2 there were 76 (54%) patients with SVE ≥ 1000 per day. To control heart rate all patients from group 2 were given bisoprolol (Concor) per 5–10 mg/day. On day 10 of postoperative period no AF were detected in each group. Average number of SVE in group 1 was 80 ± 56 per day, in group 2 – 319 ± 210. The results of the study showed that before surgical intervention beta-adrenergic blocking agents must be prescribed to patients with frequent SVE undergoing Holter ECG monitoring to prevent development of paroxysmal atrial fibrillation during early postoperative period.*

**Key words:** paroxysmal atrial fibrillation, beta-adrenergic blocking agents, bisoprolol, surgical hospital, Holter ECG monitoring

# Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Однократный прием для лечения АГ, ИБС и ХСН

## Сделай первый шаг к кардиопротекции



**Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН**

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН<sup>1</sup>
- Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов<sup>2,3</sup>
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью<sup>4</sup>

**Сокращённая информация по назначению.**

**Торговое название.** Конкор®, Конкор® Кор. **МНН или группировочное название:** бисопролол. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания.** Конкор®: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность. Конкор® Кор: хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к бисопрололу или вспомогательным веществам, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада (AV) II и III степени без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия, артериальная гипотензия, тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Таблетки следует принимать один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром. Таблетки не следует разжевывать или растирать. Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. При артериальной гипертензии и стабильной стенокардии начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 10 мг. Предварительным условием для лечения ХСН является стабильная хроническая сердечная недостаточность без признаков обострения. При ХСН начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. **Побочное действие.** Головокружение, головная боль, астения, повышенная утомляемость, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, тошнота, рвота, диарея, запор.

**Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.**

**С осторожностью.** Проведение десенсибилизирующей терапии, стенокардия Принцметала, гипертиреоз, сахарный диабет, AV блокада I степени, выраженная почечная недостаточность, выраженные нарушения функции печени, псориаз, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями, ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев, строгая диета.

**Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999 Jan 2; 353 (9146): 9-13.

2. Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8 (Suppl. 11): 96-99.

3. Van de Ven L.L., van Leeuwen J.T., Smit A.J. VASA. 1994; 23 (4): 357-362.

4. Инструкция по медицинскому применению препарата.

На правах рекламы.

Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1, Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25

www.takeda.com.ru





Научный центр  
акушерства,  
гинекологии  
и перинатологии  
им. В.И. Кулакова  
Минздрава России

# Мигрень и беременность: частный пример течения заболевания

Н.К. Рунихина, А.Б. Орехов

Адрес для переписки: Надежда Константиновна Рунихина, runishi@rambler.ru

*Мигрень является одной из наиболее частых форм головной боли. Существуют доказательства роли дефицита магния в патогенезе мигрени. Наиболее часто заболевание встречается у женщин репродуктивного возраста. Частота мигренозных приступов во время беременности, как правило, уменьшается. Однако в тех случаях, когда приступы мигрени во время беременности сохраняются, возникают сложности при подборе лекарственного средства. Препараты магния (Магнерот) относятся к эффективным и безопасным лекарственным средствам и могут быть рекомендованы для профилактической терапии мигрени у беременных.*

*Ключевые слова: мигрень, беременность, дефицит магния, препараты магния, артериальная гипертензия*

Мигрень является второй по распространенности формой первичной головной боли после головной боли напряжения. Эпидемиологические исследования подтвердили высокую распространенность мигрени и ее социально-экономическую значимость, отрицательное влияние на качество жизни и работоспособность [1].

Периодически повторяющиеся приступы головной боли при мигрени имеют пульсирующий, чаще односторонний характер, сопровождаются тошнотой, рвотой, свето- и звукобоязнью. После приступа наблюдаются сонли-

вость и вялость. Мигрень относится к хроническим, гетерогенным заболеваниям. Различают свыше 15 подтипов мигрени, однако на практике обычно выделяют мигрень с аурой и без ауры [1]. Частота, длительность и интенсивность приступов у пациентов значительно варьируют. У каждого пациента свои специфические провоцирующие факторы. Женщины молодого возраста страдают мигренью в три раза чаще мужчин. Изменение гормонального статуса, связанного с менархе, беременностью, лактацией или менопаузой, сопровождается у них изменением клинического течения

заболевания. Женщины отмечают четкую связь между приступами головной боли и началом менструации [2]. В период беременности примерно у 70% женщин с мигренью, преимущественно без ауры, состояние улучшается, частота приступов головной боли снижается по мере увеличения срока гестации. Однако при мигрени с аурой частота и интенсивность приступов сохраняются в течение всей беременности [3]. В этом случае необходимо исключить вторичный характер мигрени, в частности повышение или понижение уровня артериального давления (АД), развитие венозной сосудистой дисциркуляции, внутричерепной гипертензии, преэклампсии/эклампсии. Необходимо также провести дифференциальную диагностику первичных головных болей согласно международным диагностическим критериям, определить подтип мигрени [1].

Тактика терапии мигрени у беременных в большинстве случаев не отличается от традиционной и включает два направления – купирование приступа головной боли и проведение профилактической терапии при частых (более 2–3 в месяц) приступах. При легких или умеренно интенсивных приступах мигрени препаратами



выбора являются простые анальгетики (парацетамол, ибупрофен), а также их сочетание с кофеином. Учитывая, что во время приступов мигрени у многих пациентов выражена атония желудка или кишечника, затрудняющая всасывание пероральных препаратов, к терапии добавляют противорвотные средства (метоклопрамид или домперидон). При более тяжелых приступах мигрени используют специфические препараты триптаны, эффективно устраняющие головную боль. Наиболее изучен суматриптан, который можно применять у беременных.

В качестве профилактической терапии при мигрени у беременных рекомендовано применение малых доз бета-блокаторов, трициклических антидепрессантов, нестероидных противовоспалительных средств, а также препаратов магния [4]. Большинство средств для лечения мигрени разрешено применять во время беременности, тем не менее перед назначением того или иного препарата необходимо учитывать такие факторы, как форму мигрени, ее интенсивность, сроки беременности, состояние плода, сопутствующие экстрагенитальные заболевания, соотношение пользы и риска предполагаемой терапии.

На примере клинического случая рассмотрим особенности течения мигрени у беременной и тактику ее ведения при изменении характера цефалгии.

### Тактика ведения пациентки

Пациентка В., 36 лет. Находилась под наблюдением акушера-гинеколога в женской консультации с 10 недель беременности. Замужем. Работает медсестрой.

Предстоящие роды вторые, беременность третья. Первые роды в 24 года, во время беременности наблюдалась по поводу угрозы прерывания, АД в течение беременности не повышалось. Роды срочные, новорожденный – мальчик, вес 3050 г, рост 51 см.

С 18 лет пациентку беспокоят приступы односторонней пульсирующей головной боли продолжитель-

ностью до 24 часов с тошнотой и фотофобией. Частота приступов мигрени до беременности – 1–2 раза в месяц. По поводу головной боли пациентка наблюдалась у невролога. Диагноз «мигрень без ауры». Вторичный характер головной боли был исключен. Головная боль купировалась простыми анальгетиками или проходила после отдыха, сна.

В анамнезе отягощенная наследственность – артериальная гипертензия (АГ) у отца, мигрень у матери.

Курила, в течение последних 10 лет не курит.

За год до предполагаемой беременности прошла по месту жительства клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее электрокардиографическое исследование, суточное мониторирование АД (СМАД), электроэнцефалографию, ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов магистральных отделов головы. АГ, сосудистое заболевание головы не выявлены, патологии почек нет.

### Первый осмотр: беременность 12 недель

Объективно: состояние удовлетворительное. Рост 158 см, вес 70,3 кг (вес до беременности 67 кг, индекс массы тела 26,8 кг/м<sup>2</sup>, избыточная масса тела). АД 110/60 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 уд/мин. Изменений по данным клинических анализов крови и мочи не выявлено. Биохимический анализ крови: общий холестерин 3,8 ммоль/л, глюкоза 3,86 ммоль/л, мочевиная кислота 172 мкмоль/л. Коагулограмма без отклонений от референсных значений.

Общий анализ мочи: удельный вес 1012, белок отрицательный, лейкоциты 8–10 в поле зрения.

Электрокардиограмма (ЭКГ) – ритм синусовый, ЧСС 80 уд/мин, вертикальное положение электрической оси сердца.

СМАД: среднее за сутки АД 110/65 мм рт. ст., стандартное отклонение от среднего значения АД (standard deviation – STD) 14/9 мм рт. ст.; день – АД 116/66 мм

рт. ст., STD 10/9 мм рт. ст.; ночь – 94/53 мм рт. ст., STD 10/8 мм рт. ст.; СИ (суточный индекс АД) 18/9%, ВИ (временной индекс) 0/0%. Заключение: регистрируются нормальные среднесуточные показатели уровня АД, суточный ритм АД для диастолического АД нарушен – non-dipper, вариабельность АД в пределах нормы.

Эхокардиография (ЭхоКГ): морфофункциональные показатели в пределах нормы: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 0,83 см, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) – 0,83 см, конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка – 4,4 см, конечный систолический размер (КСР) левого желудочка – 2,23 см, фракция выброса (ФВ) – 65%, индекс массы миокарда (ИММ) левого желудочка – 74,7 г/м<sup>3</sup>, общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) – 1212 дин × с × см<sup>-5</sup>.

Из-за наличия в анамнезе головных болей пациентку направили на консультацию к неврологу. В неврологическом статусе очаговой симптоматики не выявлено. Диагноз: мигрень без ауры. Из-за редких приступов мигрени профилактическая терапия не показана. Купирование приступов парацетамолом в сочетании с кофеином.

Пациентка отнесена к группе повышенного риска: возраст, осложненный акушерский анамнез, отягощенная по АГ наследственность, избыточная масса тела, нарушения суточного ритма диастолического АД.

### Повторный осмотр: беременность 20 недель

Активных жалоб на момент осмотра не предъявляет. Отмечает нарастание частоты головных болей до 2–3 раз в неделю. Характеристика цефалгий прежняя.

Объективно: состояние удовлетворительное, вес 73,1 кг, АД 118/68 мм рт. ст., ЧСС 76 уд/мин.

В общих анализах крови и мочи отклонений не выявлено. Биохимический анализ крови: общий холестерин 5,7 ммоль/л, глюкоза 4,0 ммоль/л, мочевиная кислота



256 мкмоль/л. Коагулограмма соответствует референсным значениям.

ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 80 уд/мин, вертикальное положение электрической оси сердца.

ЭхоКГ: ТМЖП 0,8 см, ТЗСЛЖ 0,8 см, КДР 4,8 см, КСР 2,2 см, ФВ 67%, ИММ 79,1 г/м<sup>3</sup>, ОПСС 1714 дин × с × см<sup>-5</sup>.

СМАД: среднее за сутки АД 111,7/66,5 мм рт. ст., STD 15/9,6 мм рт. ст.; день – АД 114,3/68,3 мм рт. ст., STD 10,9/9,6 мм рт. ст.; ночь – 103/62,1 мм рт. ст., STD 11,3/9,1 мм рт. ст.; СИ 9,7/9,1%, ВИ 5/2%.

Заключение: регистрируются нормальные среднесуточные показатели уровня АД, нарушенный суточный ритм АД со снижением перепада давления день/ночь меньше 10% – non-dipper, вариабельность систолического суточного АД повышена. В сравнении с данными предыдущего исследования отмечается повышение уровня ночного АД на 9/9 мм рт. ст.

В неврологическом статусе без отрицательной динамики.

Несмотря на удовлетворительное состояние пациентки, нормальный уровень АД, отсутствие каких-либо лабораторных маркеров осложненного течения беременности, вызывает беспокойство тенденция к увеличению ОПСС и изменение суточного профиля АД по типу non-dipper, нарастание частоты цефалгий.

Рекомендовано продолжить наблюдение, повторные осмотры каждые 14 дней с оценкой прибавки массы тела, измерением АД, общего анализа мочи. Рекомендованы препараты магния длительно. В течение последующих 6 недель пациентка принимала Магнерот 500 мг 3 раза в день, отмечала улучшение самочувствия. В течение первых 2 недель терапии отмечался один слабый приступ головной боли, в дальнейшем приступы головной боли не беспокоили.

### **Беременность 32 недели: госпитализация**

На сроке 32 недели пациентка во время очередного визита пожаловалась на двустороннюю

головную боль давяще-пульсирующего характера лобно-височной локализации. Боль наиболее выражена в утренние часы, несколько уменьшается при вертикальном положении тела, нарушен сон. Объективно: состояние удовлетворительное, вес 79,1 кг, АД 150/90 мм рт. ст., ЧСС 72 уд/мин.

В общем анализе мочи: удельный вес 1014, следы белка, лейкоцитов до 10–12 в поле зрения. Общий анализ крови (срок 30 недель): гемоглобин 109 г/л, гематокрит 34,1%, количество эритроцитов, тромбоцитов в норме, отклонений в лейкоцитарной формуле крови нет, СОЭ 32 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий холестерин 7,2 ммоль/л, глюкоза 3,8 ммоль/л, мочевиная кислота 286 мкмоль/л.

ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 76 уд/мин, зарегистрирована желудочковая экстрасистола.

УЗИ плода: размеры соответствуют сроку 30 недель, признаков нарушения маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока не выявлено, угроза прерывания беременности.

При осмотре невролога очаговой симптоматики не выявлено. Головная боль скорее всего обусловлена манифестацией гипертензивного синдрома.

Диагноз: беременность 32 недели. Гестационная артериальная гипертония. Преэклампсия (ПЭ)? Угроза прерывания беременности. Анемия.

Рекомендована немедленная госпитализация в роддом для уточнения диагноза и проведения интенсивного медикаментозного лечения. В дальнейшем у пациентки развилась ПЭ: зарегистрировалось повышение АД до 150/90 мм рт. ст., определялся белок в моче более 0,3 г/сут. Проводилась терапия антигипертензивными препаратами – Допегит 1500 мг/сут, а также магниевая терапия. В 34 недели у пациентки произошли преждевременные роды, новорожденный – мальчик, вес 2600 г, рост 49 см с оценкой по шкале Апгар 7, 8 баллов на 1-й и 5-й минуте соответственно.

Резюме: развитию ПЭ у беременной сотягощенным соматическим

и неврологическим анамнезом, повышенным риском сосудистых осложнений предшествовали структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы с начала беременности; применение препаратов магния (Магнерот) улучшило состояние пациентки на 20–26-й неделе беременности из-за уменьшения приступов головной боли; мониторинг показателей уровня АД, его суточного ритма и данных лабораторного исследования способствовало своевременному выявлению гестационных осложнений, своевременной госпитализации и проведению адекватной комплексной антигипертензивной и магниевой терапии.

Цефалгический синдром у женщин при беременности отмечается достаточно часто, сопровождается гипертензивными нарушениями, синдромом вегето-сосудистой дистонии, депрессии и считается ведущим проявлением мигрени. Частые и интенсивные головные боли снижают работоспособность, значительно ухудшают качество жизни. Трудности дифференциальной диагностики диктуют необходимость в поиске эффективных и безопасных методов превентивной терапии головной боли у беременных. У нашей пациентки предшествующая беременности мигренозная головная боль рецидивировала во время беременности, что послужило основанием для проведения профилактического лечения. Определенные трудности вызвал выбор лекарственного средства. Мы отдали предпочтение препаратам магния.

### **Мигрень – болезнь дефицита магния**

Клинические и экспериментальные данные позволяют рассматривать мигрень как болезнь дефицита магния [5]. У пациентов, страдающих мигренью, по сравнению со здоровыми людьми чаще выявляется более низкая концентрация магния в сыворотке и клетках крови, слюне и спинномозговой жидкости [6]. Магний – второй после калия внутриклеточный катион, участ-



вует в качестве кофактора более чем в 300 метаболических реакциях в организме, включая синтез белков, энергетический внутриклеточный обмен, воспроизводство ДНК и РНК, а также стабилизацию мембран митохондрий. Магний играет важную роль в передаче нервного импульса, сердечной возбудимости, нервно-мышечной проводимости, мышечном сокращении, вазомоторном тоне, а также в регуляции метаболизма глюкозы и инсулина. Низкие уровни магния в организме связывают с развитием АГ, сахарного диабета 2-го типа, болезни Альцгеймера, а также мигрени. Высказывается предположение о том, что одним из механизмов развития головной боли при мигрени может быть нарушение внутриклеточного взаимодействия магния и кальция. Измененная активность ионных каналов выполняет роль триггера в развитии распространяющейся корковой депрессии [7].

Дефицит магния способствует гиперагрегации тромбоцитов, отрицательно влияет на функцию рецепторов серотонина, синтез и высвобождение различных нейротрансмиттеров, что обуславливает развитие сосудистого спазма [8]. Магний участвует в модулировании уровня оксида азота в клетке [9], снижение которого отмечается при мигрени, особенно у женщин с мигренозной болью, потенциально опосредованной половыми гормонами [10].

Дефицит магния у страдающих мигренью людей может быть обусловлен генетическими причинами нарушения его всасывания или увеличением выведения [11].

### **Митохондриальная теория мигрени: лекарственные препараты**

Исследования последних лет показали, что некоторые подтипы мигрени связаны с митохондриальными повреждениями нейронов и астроцитов вследствие накопления внутриклеточного кальция, свободных радикалов и дефицита окислительного фосфорилирования. Маркерами этих нарушений

являются низкая активность супероксиддисмутазы, активация цитохромоксидазы и оксида азота, высокий уровень лактата и пирувата и низкого соотношения фосфокреатина-неорганических фосфатов и N-ацетиласпартата-холина у пациентов с мигренью. Митохондриальные дисфункции генетически детерминированы, описаны полиморфизмы митохондриальных ДНК при мигрени с рвотой в педиатрической практике [12]. Терапевтическим доказательством митохондриальной теории мигрени можно признать эффективность ряда лекарственных препаратов с положительным воздействием на метаболизм митохондрий. К этим препаратам относятся прежде всего препараты магния, а также рибофлавин, коэнзим Q10, карнитин, топирамат, липоевая кислота, ниацин.

Эмпирическая терапия препаратами магния представляется оправданной у всех пациентов с мигренью, поскольку половина из них имеет дефицит магния, а рутинное определение уровня магния в крови не отражает его реальный статус. Вместе с тем препараты магния доступны, безопасны и недороги [11]. Эффективность терапии препаратами магния у пациентов с мигренью была доказана в ряде клинических исследований [13].

Для пациентов с эпизодической мигренью (головная боль  $\leq 14$  дней в месяц) на основании анализа результатов рандомизированных исследований и кокрановских обзоров были разработаны рекомендации для профилактической терапии. Препараты магния наряду с некоторыми другими препаратами (топираматом, пропранололом, надололом, метопрололом, амитриптилином, габапентином, кандесартаном, белокопытником, рибофлавином, коэнзимом Q10) были признаны эффективными и рекомендованы к применению для профилактики мигрени [14].

### **Магнерот при беременности**

При беременности назначение препаратов магния позволяет достичь удовлетворительного

эффекта без опасений эмбриотоксического и тератогенного воздействия в отличие от многих лекарственных средств, традиционно используемых для лечения головной боли [15].

Нашей пациентке мы рекомендовали прием Магнерота в среднетерапевтических дозах длительно (не менее 8 недель). Коррекция магнийдефицитного состояния при беременности необходима, поскольку недостаток магния сопряжен с широким спектром осложнений беременности и родов. Как известно, снижение содержания магния приводит к повышению тонуса миометрия и лежит в основе преждевременной родовой деятельности [16, 17]. Низкий уровень внутриклеточного магния способствует развитию АГ беременных [18, 19]. Дефицит магния при беременности может привести к задержке внутриутробного развития плода (ЗВРП) [20] и ухудшению выживаемости потомства [21]. Вместе с тем экспериментальные данные по изучению методов лечения ЗВРП у беременных крыс демонстрируют возможности терапии обогащенной магнием диетой, которая на 64% уменьшала индуцированную задержку развития плода, а также снижала уровень провоспалительных цитокинов в амниотической жидкости и плаценте [22].

Кроме того, доказано, что магний тормозит агрегацию тромбоцитов, снижает вероятность тромбоза коронарных артерий, предотвращает ишемию миокарда и, как следствие, снижает риск развития аритмий [23].

Представляется, что приведенные аргументы позволяют признать обоснованным применение препаратов магния (Магнерота) у беременных с мигренью. На примере описанного клинического случая мы попытались рассмотреть тактику ведения пациентки на разных сроках беременности, дифференциальный диагноз при цефалгиях и значимость в оценке состояния пациентки показателей сосудистого тонуса и суточного ритма АД. ☺



## Литература

1. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) // Cephalalgia. 2013. Vol. 33. № 9. P. 629–808.*
2. *MacGregor E.A., Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle // Neurology. 2004. Vol. 63. № 2. P. 351–353.*
3. *Sances G., Granella F., Nappi R.E. et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study // Cephalalgia. 2003. Vol. 23. № 3. P. 197–205.*
4. *Шефер К., Шпильманн Х., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации. Пер. с нем. М.: Логосфера, 2010.*
5. *Samaie A., Asghari N., Ghorbani R., Arda J. Blood Magnesium levels in migraineurs within and between the headache attacks: a case control study // Pan. Afr. Med. J. 2012. Vol. 11. № 46.*
6. *Wang F., Van Den Eeden S.K., Ackerson L.M. et al. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Headache. 2003. Vol. 43. № 6. P. 601–610. 5.*
7. *Bussone G. Pathophysiology of migraine // Neurol. Sci. 2004. Vol. 25. Suppl 3. P. S239–241.*
8. *Tepper S.J., Rapoport A., Sheftell F. The pathophysiology of migraine // Neurologist. 2001. Vol. 7. № 5. P. 279–286.*
9. *Dhillon K.S., Singh J., Lyall J.S. A new horizon into the pathobiology, etiology and treatment of migraine // Med. Hypotheses. 2011. Vol. 77. № 1. P. 147–151.*
10. *Gupta S., Mehrotra S., Villalón C.M. et al. Potential role of female sex hormones in the pathophysiology of migraine // Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 113. № 2. P. 321–340.*
11. *Mauskop A., Varughese J. Why all migraine patients should be treated with magnesium // J. Neural. Transm. 2012. Vol. 119. № 5. P. 575–579.*
12. *Yorns W.R.Jr., Hardison H.H. Mitochondrial dysfunction in migraine // Semin. Pediatr. Neurol. 2013. Vol. 20. № 3. P. 188–193.*
13. *Tarighat Esfanjani A., Mahdavi R., Ebrahimi Mam-eghani M. et al. The effects of magnesium, L-carnitine, and concurrent magnesium-L-carnitine supplementation in migraine prophylaxis // Biol. Trace Elem. Res. 2012. Vol. 150. № 1–3. P. 42–48.*
14. *Pringsheim T., Davenport W., Mackie G. et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis // Can. J. Neurol. Sci. 2012. Vol. 39. № 2. Suppl 2. P. S1–59.*
15. *Airola G., Allais G., Castagnoli Gabellari I. et al. Non-pharmacological management of migraine during pregnancy // Neurol. Sci. 2010. Vol. 31. Suppl 1. P. S63–65.*
16. *Lemancewicz A., Ludańska H., Ludański T. et al. Permeability of fetal membranes to calcium and magnesium: possible role in preterm labour // Hum. Reprod. 2000. Vol. 15. № 9. P. 2018–2022.*
17. *Wojcicka-Jagodzincka J., Romejko E., Piekarski P. et al. Second trimester calcium-phosphorus-magnesium homeostasis in women with threatened preterm delivery // Int. J. Gynaecol. Obstet. 1998. Vol. 61. № 2. P. 121–125.*
18. *Dawson E.B., Evans D.R., Kelly R., Van Hook J.W. Blood cell lead, calcium, and magnesium levels associated with pregnancy-induced hypertension and preeclampsia // Biol. Trace Elem. Res. 2000. Vol. 74. № 2. P. 107–116.*
19. *Kisters K., Barenbrock M., Louwen F. et al. Membrane, intracellular, and plasma magnesium and calcium concentrations in preeclampsia // Am. J. Hypertens. 2000. Vol. 13. № 7. P. 765–769.*
20. *Tan Y., Zhang W., Lu B. Treatment of intrauterine growth retardation with magnesium sulfate // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2000. Vol. 35. № 11. P. 664–666.*
21. *Caddell J.L. The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS) // Magnes. Res. 2001. Vol. 14. № 4. P. 291–303.*
22. *Roman A., Desai N., Rochelson B. et al. Maternal magnesium supplementation reduces intrauterine growth restriction and suppresses inflammation in a rat model // Am. J. Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 208. Suppl. 5. № 383. P. e1–7.*
23. *Sheu J.R., Hsiao G., Shen M.Y. et al. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of magnesium in human platelets // Br. J. Haematol. 2002. Vol. 119. № 4. P. 1033–1041.*

## Migraine and pregnancy: a particular case of the disease flow

N.K. Runikhina, A.B. Orekhov

*Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia*

Contact person: Nadezhda Konstantinovna Runikhina, runishi@rambler.ru

*Migraine is one of the most common forms of head ache. Magnesium deficiency has been proved to play an important role in the pathogenesis of migraine. Migraine is most prevalent in women of reproductive age. In pregnancy, frequency of migraine attacks usually decreases. Though, in some patients, migraine persists during the whole period of pregnancy. In such cases, therapy choice may be complicated. Magnesium preparations (e.g. Magnerot) are effective and safe medications which may be recommended for the prevention of migraine attacks in pregnant women.*

**Key words:** *migraine, pregnancy, magnesium deficiency, magnesium preparations, arterial hypertension*

Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»  
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ  
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ



## Научно-практическая конференция КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ «МАСКИ» нарушения функций щитовидной железы

**29 мая 2014 г.**

с 9.00 до 16.00

Здание Правительства Москвы,  
Москва, ул. Новый Арбат, 36/9

**Руководитель:** Н.А. Петунина, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

**В программе конференции:** состояние сердечно-сосудистой системы при синдроме гипотиреоза, йоддефицитные состояния, влияние тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему, роль гормонов щитовидной железы в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы в условиях физиологии

**Приглашаются** эндокринологи, кардиологи, терапевты, врачи общей практики

Конференция включена в пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

**Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru)**

**Координатор:** МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup> +7 (495) 614 43 63, 614 40 61 [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru) [info@medQ.ru](mailto:info@medQ.ru)

Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»  
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ  
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ



## Научно-практическая конференция СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: общие пути и клинические перекрестки

**9 апреля 2014 г.**

С 9.00 до 17.00

Центральный Дом ученых РАН  
Москва, ул. Пречистенка, 16

**Руководители:** А.И. Мартынов, д.м.н., профессор, академик РАН, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, кафедра госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ; А.М. Мкртумян, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

**В программе конференции:** сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет как острейшая социальная проблема мира, гормональная регуляция сосудистой системы, роль хронической гипергликемии в развитии кардиоваскулярных осложнений, дисфункция эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа, сахарный диабет и острый коронарный синдром, липотоксичность и глюкозотоксичность, нарушение системы «ренин – ангиотензин» в развитии сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа

**Приглашаются** эндокринологи, кардиологи, терапевты, врачи общей практики

Конференция включена в пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

**Подробная информация о конференции и регистрация участников на сайте [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru)**

**Координатор:** МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup> +7(495) 614 43 63, 614 40 61 [www.medQ.ru](http://www.medQ.ru) [info@medQ.ru](mailto:info@medQ.ru)

21 апреля 2014, Москва

Научно-практическая конференция

# Новые возможности в лечении сердечной недостаточности



**Председатели конференции:**

Заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ, доктор медицинских наук, профессор Сидоренко Борис Алексеевич.

Руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор Терещенко Сергей Николаевич.

**В программе конференции:**

Доклады ведущих специалистов научных, клинических и учебных центров РАН, ФГБУ «УНМЦ» УДП РФ, МЗ РФ и Департамента здравоохранения г. Москвы.

**Место проведения:**

Здание Правительства Москвы, конференц-зал.

Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9 (ст. метро Краснопресненская, Смоленская, Баррикадная).

Начало работы конференции в 9.00.

**Регистрация и более подробная информация**

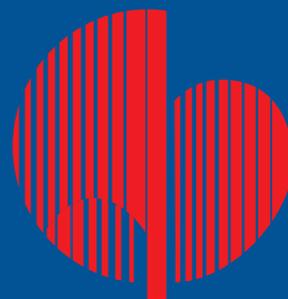
на сайте [www.eestmedical.ru](http://www.eestmedical.ru), по эл. почте: [info@eestmedical.ru](mailto:info@eestmedical.ru)

или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29.

**Участие в конференции бесплатное,  
по предварительной регистрации.**

Технический организатор  
**EEC Medical**  
Educational Event Coordinator

Министерство здравоохранения РФ  
ФГБУ Российский кардиологический  
научно-производственный комплекс Минздрава РФ

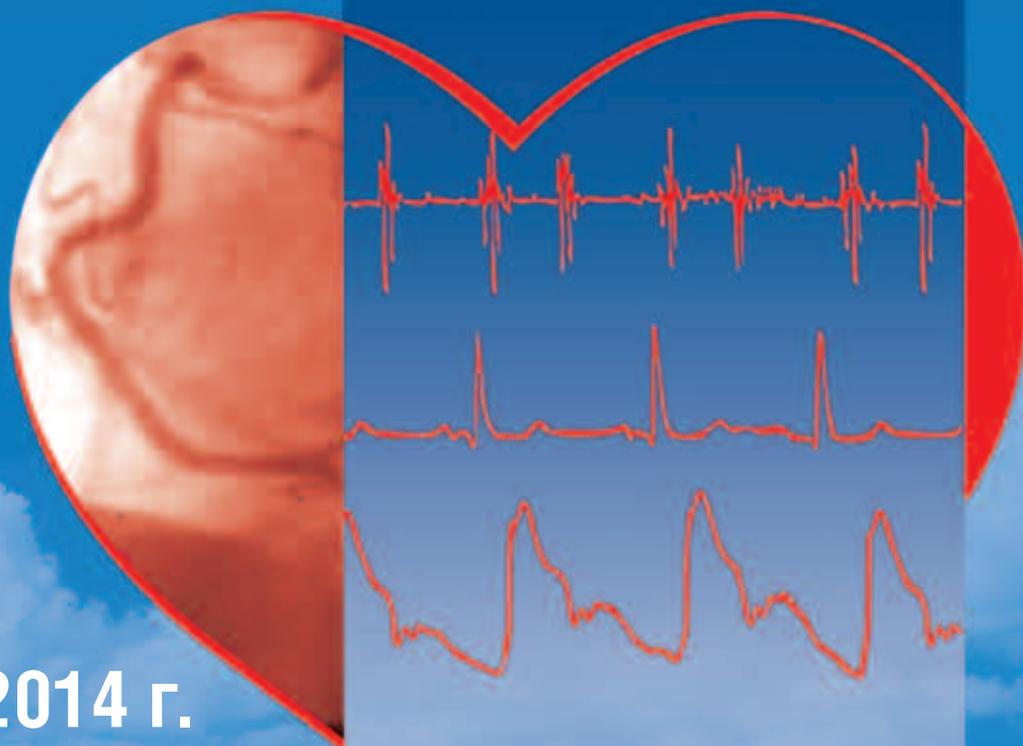


# Достижения в современной кардиологии

*Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция  
(54 ежегодная сессия Российского кардиологического  
научно-производственного комплекса)*

Прием тезисов до 1 мая 2014 г. [www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru)

9-10 июня 2014 г.  
г. Москва



# МИЛДРОНАТ®

## мельдоний

Обладает мультифакторным действием:

**КАРДИОПРОТЕКТИВНЫМ**  
**ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНЫМ**  
**АНГИОПРОТЕКТИВНЫМ**



- ★ Доказанная эффективность и безопасность
- ★ Регресс функционального класса стенокардии<sup>1,2</sup>
- ★ Уменьшение неврологического дефицита<sup>3</sup>
- ★ Доступная стоимость курсового лечения и удобный режим дозирования

# Молекулярная программа защиты СЕРДЦА, МОЗГА, СОСУДОВ

[www.mildronat.ru](http://www.mildronat.ru)

Grindex

phs Фармстандарт

<sup>1</sup> Дзерве В.Я., Поздняков Ю.М. Эффективность Милдроната при лечении стенокардии в комбинации со стандартной терапией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10. № 6. С. 138–139.

<sup>2</sup> Кутишенко Р.П., Дмитриева Н.А., Лукина Ю.В. и др. Влияние Милдроната на эффективность антиангинальной терапии у больных стабильной стенокардией напряжения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005. Т. 1. № 2. С. 37–42.

<sup>3</sup> Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистнев Б.А. и др. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната // Фарматека. 2005. № 13. С. 99–104.

Р-р д/инъекций 500 мг/5 мл: амп. 10 – Рег. Уд. №П  
N016028/02  
Капс. 250 мг: 40 – Рег. Уд. №П N016028/01  
Капс. 500 мг: 20 или 60 – Рег. Уд. №ЛС-001115

**ОАО «Фармстандарт»**  
Московская обл., г. Долгопрудный,  
Лихачевский проезд, д. 5Б  
Тел./факс: (495) 970-00-30,32