



С О В Р Е М Е Н Н А Я КАРДИОЛОГИЯ

№ 4 (28) 2023

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ РОССИИ И СТРАН СНГ

СЛОВО РЕДАКТОРА

ИНТЕРВЬЮ



Филипп
Николаевич
ПАЛЕЕВ

Д.м.н., проф., чл.-корр. РАН,
первый заместитель генерального директора
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России

Дорогие читатели!

Перед вами — новый выпуск газеты «Современная Кардиология», подготовленный совместно с нашими коллегами. В нем мы постарались отразить главные новости, проблемы и их решения, которые помогут практикующим кардиологам, терапевтам и другим специалистам.

Открывает номер интервью с руководителем отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России Т.В. Мартынюк, посвященное особенностям ведения пациентов с легочной гипертензией в отечественной клинической практике. Под рубрикой «Новости» — результаты интересного и перспективного исследования, демонстрирующего возможность обратимости начальных проявлений бессимптомного атеросклероза. Врач-кардиолог ЛРКЦ «Юдино» Н.М. Абду-жамалова рассмотрела применение колхицина при ишемической болезни сердца. В.Ю. Калашников — заведующий отделом кардиологии и сосудистой хирургии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России — рассказал о роли центральных симпатолитиков при артериальной гипертонии. Наконец, в разделе газеты «В фокусе» заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России Ю.А. Васюк представил одну из важных проблем лечения онкологических пациентов — кардиотоксичность.

Коллеги! Позвольте поздравить вас с наступающим, 2024 годом! От всего редакционного коллектива желаем вам крепкого здоровья, успехов, карьерного роста, благополучия вам и вашим родным.

Встретимся на страницах нашего издания в следующем году!

Легочная артериальная гипертензия: поиск в тандеме с другими заболеваниями

Отсутствие специфической клинической симптоматики в сочетании с высоким индексом коморбидности значительно затрудняют диагностику легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Между тем наиболее уязвимыми в плане инвалидизации и смертности от этого заболевания оказываются пациенты трудоспособного возраста. Настороженность врачей амбулаторного звена в отношении ЛАГ и реализация мультидисциплинарного подхода должны облегчить раннее ее выявление и существенно снизить соответствующее социально-диагностическое бремя. О факторах риска болезни и алгоритме обследования пациента рассказала руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, д.м.н., проф. Тамила Витальевна МАРТЫНЮК.



— Тамила Витальевна, легочную артериальную гипертензию выявить непросто. Скажите, пожалуйста, есть ли сведения по эпидемиологии этого заболевания в российском федеральном регистре и сравнимы ли они с зарубежными?

— В Российской Федерации мы, к сожалению, располагаем статистическими данными только по идиопатической форме болезни, которая вносит наиболее весомый вклад в общую структуру ЛАГ.

Согласно федеральному регистру за 2021 г., ее распространенность составляет 7,3 случая на 1 млн населения. Если же опираться на зарубежную статистику, то она дает довольно большой разброс — от 12,4 до 268,0 случаев на 1 млн в популяции. Экстраполируя эти цифры на нашу страну, можно говорить о довольно большой когорте пациентов — от 8 тыс. до десятков тысяч, причем значительная часть имеющих заболевание остается неучтенной.

— Кто чаще оказывается в группе риска?

— Если не учитывать идиопатическую и наследственную ЛАГ, то чаще всего рассматриваемая патология обнаруживается у пациентов, имеющих врожденные пороки сердца (с поражением его левых камер), заболевания соединительной ткани. ЛАГ ассоциируется также с портальной

Продолжение на с. 2 ▶

НОВОСТИ

Начальный субклинический атеросклероз может быть обратимым

Несмотря на достижения современной кардиологии, атеросклероз (АС) остается ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, одновременно лидируя по объему экономических затрат в здравоохранении. Как известно, течение атеросклеротического процесса на протяжении длительного времени бессимптомное, и нередко одним из первых проявлений болезни становится сердечно-сосудистая катастрофа — инфаркт или инсульт. Прервать реализацию этого сценария можно с помощью ранней диагностики и профилактики субклинических форм АС в молодом возрасте.

Субклинический АС — признанный модифицируемый фактор риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний. В силу системности поражения для выявления ранних атеросклеротических изменений у молодых пациентов может применяться УЗИ периферических (сонных и бедренных) артерий. Используемая в настоящее время оценка уровня коронарного кальция может быть недостаточно достоверной, учитывая ограничение области исследования только коронарными сосудами и вероятность начальных, не достигших необратимой стадии кальцификации форм АС, особенно у молодых людей с низким/средним 10-летним риском возникновения сердечно-сосудистой патологии.

В конце ноября 2023 г. *Journal of the American College of Cardiology* опубликовал результаты когортного исследования PESA, имевшего целью оценить вероятную динамику раннего субклинического АС у бессимптомных лиц среднего возраста. Участникам ($n = 3741$; исходный возраст 40–55 лет; 36% — женщины) трижды (1 раз в 3 года) выполняли 3D-УЗИ бедренных и сонных артерий с определением общего объема бляшек на обеих сонных и бедренных

артериях (в мм³). За 6 лет наблюдения прогрессирование произошло у 32,7% исследуемых (в 17,5% случаев признаки субклинического АС определены впервые, у 15,2% пациентов прогрессировало имеющееся распространенное поражение). Регресс патологического процесса установлен в 8% случаев раннего начала заболевания. Вероятность регресса отрицательно коррелировала с такими критериями, как мужской пол, активное курение, относительно высокие сывороточные уровни фибриногена и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), принадлежность к более старшей возрастной подгруппе на момент начала исследования. Авторы заключили также, что связь повышенных показателей ХС ЛНП и систолического АД с 6-летним риском прогрессирования субклинического АС была наиболее отчетливой у самых молодых участников. Это позволяет предположить, что профилактика возникновения и генерализации атеросклеротического поражения может быть реализована при более тщательном мониторинге ФР в раннем возрасте, что, вероятно, будет иметь долгосрочное влияние на снижение вероятности клинических событий.

Источник: *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(22):2069-83. DOI:10.1016/j.jacc.2023.09.814

И Н Т Е Р В Ю

Легочная артериальная гипертензия: поиск в тандеме с другими заболеваниями

◀ Продолжение, начало на с. 1

гипертензией, ВИЧ-инфекцией, приемом ряда лекарственных средств (ЛС), в первую очередь анорексигенных, и воздействием токсинов. Триггерами могут быть интерфероны, противоопухолевые и противовирусные препараты.

Традиционно считалось, что ЛАГ, особенно идиопатическая форма, выявляется в большей степени у молодых людей (чаще женщин), возраст которых составляет в среднем 42 года. Однако за последние годы «портрет» пациента несколько изменился: увеличилась доля пожилых, но при этом доля женщин по-прежнему сохраняется более высокой.

— Могут ли скрининговые исследования у пациентов из группы риска повысить выявляемость заболевания?

— Безусловно. И это подтверждается основными тезисами в новой версии рекомендаций Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по легочной гипертензии. Следует обратить внимание, что индекс коморбидности при наличии ЛАГ в 2–4 раза выше, чем у лиц, не имеющих этого вида патологии. В ходе диагностического процесса мы довольно часто сталкиваемся с больными, которые попадают в серую зону — у них есть устойчивые сосудистые, легочные проблемы, но их не направляют на скрининг. А между тем почти половина страдающих ЛАГ будут иметь сопутствующую системную артериальную гипертензию, около трети — заболевание легких, в том числе ХОБЛ, от 5 до 10 % — сахарный диабет. Это говорит о необходимости реализации мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении ЛАГ.

Настороженность по отношению к легочной гипертензии должна присутствовать и у ревматологов, и у кардиологов — даже у инфекционистов, учитывая возможность ВИЧ-ассоциированной формы. К тому же определенный вклад в общую структуру заболеваемости вносит ЛАГ, индуцированная приемом специфических ЛС, используемых при вирусных гепатитах В и С.

— Какие исследования рекомендуются в качестве скрининговых?

— В проекте российских клинических рекомендаций, которые должны быть утверждены в следующем году, мы, в отличие от зарубежных коллег, закрепили в качестве основного неинвазивного метода диагностики ЛАГ эхокардиографию, которая позволяет не только установить наличие заболевания, но и визуализировать структурно-функциональные изменения сердца, оценить давление в легочной артерии (ЛА).

ЭКГ также может подтвердить диагноз, но только уже при классических проявлениях ЛАГ, которые имеют место далеко не всегда. В обязательном порядке проводят рентгенографию органов грудной клетки, где у подавляющего числа больных мы можем увидеть дилатацию ствола ЛА, правых отделов сердца и обеднение легочного сосудистого рисунка.

И все же прежде всего важны тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр, которые врачи общей практики иногда игнорируют или проводят не в должном объеме. В действующих рекомендациях алгоритм физикального обследования прописан очень тщательно, и в совокупности с клиническими симптомами он позволяет

диагностировать основную патологию, приведшую к развитию ЛАГ. Один из основных ее признаков выявляется при аускультации — яркий акцент II тона над ЛА. Следует обращать внимание также на кожные проявления. Так, телеангиэктазии характерны, в частности, для системной склеродермии; крепитация на вдохе часто служит признаком интерстициального заболевания легких; в пользу поражения печени могут свидетельствовать сосудистые «звездочки» и характерное покраснение ладоней (пальмарная эритема).

“

Следует обратить внимание, что индекс коморбидности при наличии ЛАГ в 2–4 раза выше, чем у лиц, не имеющих этого вида патологии. Часть пациентов попадает в серую зону — у них есть устойчивые сосудистые, легочные проблемы, но их не направляют на скрининг

Если распрос и осмотр в сочетании с неинвазивными методами указывают на высокую вероятность ЛАГ, диагноз должен быть подтвержден с помощью чрезвенозной катетеризации сердца. Это позволяет верифицировать заболевание и оценить степень гемодинамических нарушений.

— Могут ли врачи пользоваться шкалами для оценки прогноза заболевания и определения группы риска?

— Да, стратификация риска очень важна, и с этой целью можно использовать шкалу оценки риска, адаптированную из рекомендаций ESC. Однако она, к сожалению, учитывает не баллы, а принцип «все или ничего». Тем не менее шкала помогает не только принимать взвешенные решения о назначении терапии пациентам с ЛАГ, но и оценивать ответ на лечение. Для нас самой важной задачей является достижение статуса низкого риска неблагоприятного исхода (смертность <5 % в год) с учетом клинических проявлений, функционального, гемодинамического статуса, ремоделирования сердца и показателей натрийуретического пептида (BNP) или его предшественника (NT-pro-BNP). Все эти параметры выполняют индикаторную функцию, причем не при однократном контроле, а в динамике.

В новой версии рекомендаций ESC по легочной гипертензии для оценки профиля риска предлагается неинвазивный подход, согласно которому при функциональном классе I–II, достижении дистанции >440 м в тесте 6-минутной ходьбы и нормальном уровне BNP/NT-pro-BNP можно сделать заключение о том, что на фоне лечения пациент достиг низкой степени риска, а значит, направление в экспертный центр не требуется. При отклонении хотя бы одного показателя от указанных значений такое направление должно быть незамедлительным для решения вопроса об эскалации специфической терапии. Эти положения будут учтены и в национальном документе.

— Тамила Витальевна, как стратифицировать риск при инициации терапии пациентам с ЛАГ? Что меняется в стратегии их лечения при наличии коморбидных заболеваний — легочных, сердечно-сосудистых?

— Конкретные лекарственные схемы назначаются сразу же после подтверждения диагноза в экспертном центре, и их

выбор основывается на группе риска. В российских клинических рекомендациях, в отличие от европейских, их 3 — низкого, промежуточного и высокого риска. Больному с низким риском, даже при наличии коморбидности, мы предпочитаем начинать лечение с монотерапии. Такой осторожный путь ставит во главу угла безопасность пациента. Ведь у человека с легочным заболеванием при интенсификации терапии можно вызвать ухудшение газообмена, а при патологии левых отделов сердца — спровоцировать венозный

застой. Тем не менее, назначая монотерапию, мы обязываем врача по истечении 3-месячного срока оценить ответ на лечение с учетом гемодинамического и функционального статуса и в случае отсутствия ожидаемого эффекта переходить на комбинации ЛС.

При промежуточном или высоком риске врачебная тактика предусматривает начальную комбинированную терапию с включением 2 или даже 3 препаратов, действующих на патогенетические мишени ЛАГ, — активацию системы эндотелина-1 и дефицит эндогенных вазодилаторов (простациклина и оксида азота NO).

К сожалению, отечественные рекомендательные документы 2020 г. не содержат четко прописанных комбинаций препаратов, но нам удалось это исправить в обновленной версии руководства, которая готовится к выходу уже в начале следующего года. Там вполне отчетливо сформулированы стартовые схемы лечения, в том числе и для ситуаций коморбидности. Хотя, конечно, невозможно в полной мере перенести на наших больных европейский опыт ввиду отсутствия у нас целого ряда ЛС. Зато в российской практике очень хорошо отработаны алгоритмы так называемой последовательной комбинированной терапии.

Сейчас мы располагаем мощными ресурсами в виде сочетаний антагониста рецепторов эндотелина с ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ5), стимулятором растворимой гуанилатциклазы с антагонистом рецепторов эндотелина, а также агониста IP-рецепторов простациклина с ингибитором ФДЭ5 и/или антагонистом рецепторов эндотелина в пероральных формах. В европейских рекомендациях 2015 г. эти препараты включены в приоритетную схему лечения больных со II–III функциональным классом ЛАГ. При хорошей переносимости такой терапии удается значительно улучшить прогноз заболевания даже у тяжелых коморбидных пациентов, о чем говорят результаты исследования GRIPHON.

— Какое место в лечении ЛАГ занимают ингаляционные средства?

— На сегодняшний день это направление представлено единственным препаратом — илопростом. При его назначении могут отмечаться феномен «ускользания» эффекта или возникать различные нежелательные явления, чаще всего кашель.

Тем не менее иногда этому средству не удается найти замену, например в блоках интенсивной терапии. Однако во многих реанимационных отделениях на начальном этапе применяют оксид азота, который затем заменяют пероральными препаратами.

При непереносимости ингаляционного лечения можно подобрать схемы, вполне сопоставимые с действием илопроста. Это двойные и тройные комбинации, включающие пероральный селекципаг — одно из инновационных орфанных ЛС, созданное адресно для пациентов с ЛАГ. Препарат обладает активностью селективного агониста IP-рецепторов и оказывает сосудорасширяющий эффект в отношении легочных артерий, позитивно влияет на структуру сосудистой стенки с уменьшением выраженности воспаления, фиброза, пролиферации клеток, не активируя другие рецепторы. Тем самым мы получаем «сверхэффект» при оптимальном профиле переносимости. В исследовании GRIPHON, о котором я уже говорила, назначение селекципага было ассоциировано со значительным снижением риска первичной комбинированной конечной точки в виде смерти или осложнений. Поэтому мы полагаем, что он внесет весомый вклад в лечение как «классических» пациентов с ЛАГ, так и коморбидных больных.

— Будем надеяться, что список доступных в России инновационных ЛАГ-специфических препаратов будет увеличиваться. Какие из них уже доказали свою эффективность?

— В РФ сейчас используется 5 групп ЛАГ-специфических средств, которые при ранней диагностике позволяют успешно бороться с болезнью. Но все же нам, конечно, не хватает парентеральных простаноидов, которые включены в актуальные европейские рекомендации и обеспечивают большую вероятность снижения легочного сосудистого сопротивления при комбинированной терапии. Хотелось отметить еще один препарат класса ингибиторов ФДЭ5 — тадалафил, который пришел на смену силденафилу и может применяться в том числе и в детской практике. К сожалению, в проект отечественных рекомендаций он не вошел, поскольку на момент их составления не до конца прошел процедуру официальной регистрации.

— ЛАГ занимает лидирующее место среди орфанных заболеваний по смертности и инвалидизации. Насколько отработана у нас в стране маршрутизация пациентов?

— В действующих российских рекомендациях 2020 г. маршрутизация таких больных хорошо прописана; обозначены методы инструментального и лабораторного обследования, которые должны быть выполнены при первичной диагностике, на уровне регионального и федерального экспертных центров. Однако в рутинной практике неспецифичные симптомы заболевания, недостаточная информированность и инерция врачей первичного звена приводят к поздней диагностике ЛАГ и ее прогрессированию, что затрудняет лечение. Поэтому мы призываем коллег на этапах динамического наблюдения за пациентами устанавливать контакты с федеральными экспертами — теперь это доступно с помощью телемедицинских технологий.

Беседовала Татьяна Шишкина

ПРЕПАРАТ

Колхицин в кардиологии – второе дыхание

Последние два десятилетия отмечены поиском новых терапевтических мишеней для ряда лекарственных средств (ЛС). Это становится возможным благодаря уточнению особенностей механизма их действия и направленности лечебного эффекта. Одним из таких препаратов является колхицин.



Наргиз
Магомедгусеновна
АБДУЖАМАЛОВА

К.м.н., врач-кардиолог отделения медицинской реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями ЛРКЦ «Юдино» — филиал «НМИЦ реабилитации и курортологии» Минздрава России, Одинцово, Россия

болезнь сердца (ИБС). Имеются данные о том, что даже в малых дозах препарат способен подавлять воспалительный ответ за счет угнетения экспрессии селектинов E и P, тем самым ослабляя адгезию полиморфноядерных нейтрофилов к эндотелию и ингибируя миграцию нейтрофилов.

Еще одним установленным фактом стало то, что противовоспалительное действие колхицина на иммунные клетки

способствует стабилизации атеросклеротических бляшек и снижает риск их разрыва. W. Li и соавт. (2023) в экспериментах на мышах показали, что вещество улучшает параметры стабильности бляшек, повышая в том числе толщину фиброзной крышки и уменьшая размеры некротического ядра бляшки. Аналогичные данные получены группой австралийских ученых. Кроме того, выявлено, что колхицин снижал глико-

зилирование и поверхностную экспрессию рецепторов CD36, ответственных за поглощение окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП). В результате наблюдалось подавление образования пенистых клеток и воспаления.

Перечисленные свойства позволяют рассматривать колхицин как перспективное средство в арсенале лечения АС и ИБС.

Окончание на с. 8 ▶

Сегодня все большее значение в патогенезе атеросклероза (АС) придается иммуновоспалительным реакциям. Признаки локального неспецифического воспаления прослеживаются с ранних стадий поражения стенки сосуда до момента дестабилизации и повреждения стабильной атеромы с тромботической окклюзией и последующим развитием сердечно-сосудистых (СС) осложнений.

Существенная роль воспаления подтверждается обнаружением в крови при кардиоваскулярных заболеваниях маркеров системного воспалительного ответа. Это С-реактивный белок (СРБ), интерлейкины (IL) 1β, 6, 8, фактор некроза опухоли и др.), повышенные сывороточные уровни которых ассоциированы с увеличением риска коронарных событий. С этим связано особое внимание к возможностям использования для терапии АС противовоспалительных препаратов. В частности, сравнительно недавно появились убедительные доказательства эффективности колхицина в отношении более широкого спектра СС патологии, чем считалось ранее. Это достаточно эффективное и недорогое ЛС широко назначается при таких ревматологических и аутоиммунных болезнях, как подагра, семейная средиземноморская лихорадка, постперикардиотомный синдром и других, а в кардиологии применяется в лечении перикардитов.

Наиболее известный источник колхицина — безвременник осенний (*Colchicum autumnale* Stev.). Основной механизм действия соединения заключается в ингибировании полимеризации тубулина (белка стенки микротрубочек, являющихся ключевой составляющей цитоскелета) и инактивации NALP3-инфламмосомы — протеинового комплекса с функцией индуцирования воспалительного ответа. Вследствие этого подавляется высвобождение IL-1β и IL-18. Как известно, оба цитокина могут стимулировать выработку макрофагами, гладкомышечными и эпителиальными клетками большого количества IL-6, который индуцирует синтез СРБ в печени (рис.). Можно считать, что при отсутствии очевидных причин небольшое (≥ 2 мг/л) увеличение концентрации высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) отражает именно субклиническое воспаление в сосудистой стенке, связанное с атеросклеротическим процессом. Результаты ряда работ подтверждено, что лечение колхицином сопровождалось снижением уровня вЧСРБ в сыворотке пациентов с ишемической

57% ЖИТЕЛЕЙ СТРАНЫ ИСПЫТАЛИ СТРЕСС ЗА ПОСЛЕДНИЕ ПОЛГОДА, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСА ВЦИОМ¹

ПРИ ЭТОМ 53% РОССИЯН ИСПЫТЫВАЮТ ПРОБЛЕМЫ СО СНОМ И НЕДОСЫПАЮТ²



НАЧАЛО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ (ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ) ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗНАЧЕНИЯХ АД, ИЗМЕРЕННОГО В МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ³



ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ АД ДЛЯ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ^{3,4}:

- АД <130/80 мм рт. ст. — у пациентов 18–65 лет без ХБП*;
- АД ~130–139/70–79 мм рт. ст. >65 лет или с ХБП в любом возрасте;
- Каждый шаг терапии 2–4 недели, необходимо обеспечить достижение целевого АД в течение 3 месяцев.

* при хорошей переносимости

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ПОМ — поражение органов-мишеней, опосредованное артериальной гипертензией. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/687>.

1. Электронный источник данных: <https://lenta.ru/news/2022/07/25/stress/?ysclid=ldvlulcc9k413234358> (дата обращения 05.12.2023). 2. Электронный источник данных: <https://lenta.ru/news/2019/11/>. 3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62_2. Дата доступа 05.12.2023. 4. 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension European Heart Journal (2018) 00, 1–98. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»
Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников

RUS2297902 (v1.0)

А К Т У А Л Ь Н О

Роль центральных симпатолитиков в лечении артериальной гипертензии



Известно, что гиперактивация симпатoadреналовой системы способствует не только повышению артериального давления (АД), но и усугублению сахарного диабета (СД) 2 типа, ожирения и других составляющих метаболического синдрома (МС). Поэтому медикаментозная блокада такого состояния у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и проявлениями МС патогенетически обоснована. Подробнее о современных алгоритмах подобного лечения рассказал Виктор Юрьевич КАЛАШНИКОВ, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий отделом кардиологии и сосудистой хирургии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

— Виктор Юрьевич, насколько связаны артериальная гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет 2 типа в патогенетическом отношении?

— Хроническое повышение АД при гипертензии обусловлено тремя основными механизмами: ростом общего периферического сосудистого сопротивления, увеличением сердечного выброса и объема циркулирующей крови. Патогенез этих нарушений очень разнообразен. Есть много факторов, влияющих на развитие АГ. Это повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и почечной реабсорбции натрия, а также эндотелиальная дисфункция и структурные изменения сосудистой стенки, повышенная жесткость крупных сосудов и многое другое. Но одна из главных причин — гиперактивация симпатoadреналовой системы (САС). Доказана ведущая роль САС в регуляции сердечной деятельности и АД. Это осуществляется через поддержание сосудистого тонуса, частоты и силы сердечных сокращений, функционирование РААС и иные механизмы.

Патогенез таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), дислипидемия (ДЛП) и ее последствие — атеросклероз, неразрывно связан с симпатической гиперактивностью. Такое расстройство, наблюдаемое почти у 30 % пациентов с АГ, достаточно быстро приводит к гипертрофии миокарда левого желудочка, прогрессирующему поражению почек, инсулинорезистентности (ИР) тканей. Последняя же в свою очередь вызывает дальнейшую стимуляцию инсулином САС, прогрессирующие макро- и микрососудистые нарушения. Так образуется замкнутый порочный круг с множеством взаимоусиливающих патологических процессов. Все это ведет к драматическому росту риска кардио- и цереброваскулярных катастроф.

— Доказано ли существование такого порочного круга и названных вами взаимонегативных влияний?

— Оба положения подтверждены большим массивом данных. Позвольте привести лишь несколько цифр. Например, МС выявляется у 71 % пациентов с гипертензией, а 26 % больных АГ страдают ожирением. На каждые 4,5 кг прибавки массы тела

систолическое АД увеличивается на 4,5 мм рт. ст. С другой стороны, даже небольшое снижение АД приводит к выраженному уменьшению сердечно-сосудистого риска. Так, понижение систолического АД всего на 5 мм рт. ст. уменьшает смертность от инсульта на 14 %, а от ИБС — на 9 %.

Но вернемся к симпатической гиперактивности. Мои учителя рассказывали мне, как много лет назад, когда, по сути, отсутствовали эффективные и безопасные антигипертензивные препараты, применялись специальные затемненные комнаты, максимально изолированные от посторонних звуков. Там больные проводили несколько часов в тишине и покое. В результате АД снижалось, поскольку уменьшалась гиперактивация САС.

“ Моксонидин является универсальным пероральным препаратом длительного действия: он позволяет контролировать артериальное давление в ходе плановой длительной терапии и при резких его повышениях

— Но сегодня такие комнаты не нужны...

— Конечно! Зато идея остается той же. Если мы хотим добиться контроля АД, то необходимо воздействовать в том числе и на САС, чтобы нивелировать ее гиперактивацию, ведущую не только к АГ и другим проявлениям МС, но и к хроническому психоэмоциональному напряжению. Одним из ключевых инструментов влияния на САС сегодня стали симпатолитики центрального действия.

— Каковы алгоритмы их применения?

— Я бы начал с того, что при лечении пациента с АГ и коморбидностью, например ожирением, СД 2 типа, наряду со стандартными целями антигипертензивной терапии (достижение целевого АД, улучшение прогноза, органопротекция) появляются цели специфические:

- уменьшение ИР,
- положительное воздействие на адипоциты,
- стабилизация или снижение массы тела,

- коррекция углеводного и липидного обмена,
- снижение гиперактивации САС и РААС,
- положительное влияние на протромботический статус и воспаление.

Сегодня бесспорно доказано — и это отражено, как в международных, так и в отечественных клинических рекомендациях (КР), утвержденных Минздравом РФ (2020 г.), — что большинству пациентов с АГ необходимо раннее и интенсивное начало лечения, подразумевающее в подавляющем большинстве случаев не монотерапию, а двойную комбинацию гипотензивных препаратов. На этапе такой стартовой 2-компонентной схемы нужно

Еще в 2007 г. продемонстрировано, что препарат этого класса — оригинальный моксонидин — в комбинации с блокатором РААС и диуретиком позволяет достичь целевых величин АД у 90 % пациентов, и этот результат сохраняется при продолжении приема медикамента.

Моксонидин разрывает порочный круг, о котором я уже сказал, влияя сразу на несколько компонентов повышения АД. Ключевые среди них — гиперактивность САС, ИР, ожирение. Важно также подчеркнуть, что профиль эффективности/безопасности моксонидина нисколько не меняется при добавлении его к любой комбинации гипотензивных средств, причем в ситуации гипертензии любой степени: от легкой до наиболее тяжелой.

— Виктор Юрьевич, расскажите, пожалуйста, подробнее о молекулярно-клеточных механизмах действия моксонидина.

— Начну с его основного эффекта. Установлено, что за регуляцию тонуса САС в продолговатом мозге ответственны два вида рецепторов — α_2 -адренергические и имидазолиновые (ИмР). Их стимуляция уменьшает активацию САС, что ведет к понижению АД за счет одновременного уменьшения выброса адреналина и норадреналина, снижения концентрации кортизола в крови, минутного объема крови и периферического сопротивления сосудов.

Моксонидин — это центральный симпатолитик последнего, 3 поколения. Препараты первых двух поколений практически выведены из клинической практики из-за серьезных побочных эффектов, обусловленных как выраженным действием этих средств на α_2 -адренергические рецепторы, так и неселективным влиянием на ИмР. Среди трех видов последних преимущественно рецепторы 1 типа участвуют в регуляции не только сердечно-сосудистой деятельности, но и углеводного и жирового обмена, а также чувствительности тканей к инсулину. Эти рецепторы помимо головного мозга есть в поджелудочной железе, печени, мышцах, почках и жировой ткани. Именно через них реализуются такие эффекты моксонидина, как, например, улучшение передачи инсулиновых сигналов за счет усиления экспрессии β -субъединиц белка Rс в составе инсулина.

обеспечить достижение целевого АД (<130/80 мм рт. ст. у пациентов 18–65 лет без хронической болезни почек (ХБП)) в срок не более 3 мес с шагом титрации дозы 4 нед.

— Но у части пациентов в этот период целевое давление не достигается.

— И, к сожалению, их доля очень велика. Для 75 % больных с АГ и МС двойная антигипертензивная терапия не приводит к контролю АД, и в современном мире это десятки миллионов людей.

Оптимальным третьим препаратом в дополнение к начальной двойной комбинации в таких ситуациях, как правило, становится центральный симпатолитик. Причем очень важно назначить его именно на 2 шаге лечения. То есть, если у больного с СД 2 типа, ожирением не достигнуто целевое АД на фоне приема блокаторов РААС — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина (иАПФ/БРА) — и антагонистов кальция (АК), то целесообразно использовать средство центрального симпатолитического действия.

Моксонидин отличается от других центральных гипотензивных средств низким сродством к α_2 -адренорецепторам, что объясняет меньшую вероятность появления седативного эффекта и сухости во рту, а с другой стороны — высокой селективностью по отношению к ИмР 1 типа, благодаря чему проявляются выраженные кардиоваскулярные и плейотропные метаболические эффекты препарата. За счет прочного связывания действующего вещества с такими рецепторами антигипертензивное действие доз 0,2 и 0,4 мг 1 раз в сутки длится более 24 ч.

— С 1 января 2024 г. врачи обязаны лечить только по клиническим рекомендациям. Как отражены в этих документах позиции моксонидина в терапии коморбидной гипертензии, в том числе при наличии сахарного диабета 2 типа и ожирения?

— В КР Минздрава России по артериальной гипертензии 2022 г. говорится о целесообразности назначения моксонидина пациентам с МС или ожирением при недостаточной эффективности классических комбинаций. Что же касается алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД от 2023 г., то в них сказано, что моксонидин обладает благоприятным метаболическим профилем, уменьшает ИР и снижает гипергликемию. Препарат рекомендуется назначать в составе комбинированной терапии у пациентов с отсутствием контроля АД и ожирением. В подобных клинических ситуациях алгоритмы предлагают применять комбинации, включающие блокатор РААС, моксонидин и АК либо диуретик.

В то же время у многих больных с СД, в том числе в моей практике, стандартное гипотензивное лечение оказывается неэффективным из-за повышенной жесткости крупных сосудов и ХБП. Именно у этой категории лиц назначение моксонидина, как правило, более оправданно и рационально, чем диуретика. И мне неоднократно доводилось наблюдать на примерах собственных пациентов эффективность такой комбинации. Подчеркну, что смысл комбинированной терапии — использование не максимальных, а среднетерапевтических доз, достаточных для достижения целевого АД за счет присоединения лекарственного средства другого механизма действия.

Моксонидин не следует назначать изолированно. Есть единственное исключение, когда сам больной отмечает стойкий и достаточный эффект от приема этого препарата, — тогда возможна монотерапия или ее попытка.

— Кому может быть назначен моксонидин для длительной комбинированной гипотензивной терапии, кроме больных с сахарным диабетом 2 типа?

— Как я уже говорил, это прежде всего ожирение — причем абдоминальное, со значительно более высокой липотоксичностью, чем при висцеральном. Ключевой механизм снижения массы тела на фоне приема моксонидина — торможение через ИмР 1 типа на мембранах адипоцитов выработки ими лептина. Этот пептидный гормон подавляет чувство голода. И кстати, доказано, что чем выше исходная масса тела, тем в большей степени она снижалась при наличии оригинального моксонидина в составе тройной комбинированной терапии.

Кроме того, целесообразно включение моксонидина в комплексное лечение пациентов с сочетанием АГ и ХБП. На фоне такой терапии отмечалось меньшее количество новых случаев терминальной стадии ХБП по сравнению с назначением АК,

а выраженность микроальбуминурии спустя 6 мес лечения уменьшилась на 50 %.

Выраженные органопротективные свойства моксонидина объясняют подтвержденную исследованиями эффективность препарата у женщин, страдающих АГ и МС в пери- и постменопаузе, при стресс-индуцированной и высокорезистентной гипертензии.

При выборе антигипертензивных препаратов необходимо учитывать еще один момент. В российских и европейских рекомендациях по АГ четко указано, что диуретики могут способствовать повышению ИР и риска развития СД. Моксонидин же, наоборот, показан при этих состояниях, сочетающихся с АГ.

— Проводились ли исследования, подтверждающие целесообразность назначения моксонидина на более ранних этапах лечения гипертензии?

— Несомненно. Причем если в исследованиях начала века моксонидин использовался в виде монотерапии и в составе двойных комбинаций, то сегодня актуальнее всего данные по более сложному комбинированному лечению.



В целом же оригинальному моксонидину на протяжении его уже 20-летнего присутствия на рынке 50 стран мира посвящено свыше 50 клинических исследований с участием более 20 тыс. пациентов. Препарат и сегодня продолжает изучаться в России, поскольку существует интерес к его антигипертензивному действию и устанавливаемым новым плейотропным свойствам. Еще в исследовании ALMAZ от 2007 г. сравнивалось влияние оригинального моксонидина и метформина на показатели гликемического контроля у пациентов с ожирением, АГ, ИР и нарушением толерантности к глюкозе или бессимптомным СД. Показано, что повышение чувствительности к инсулину при применении обоих лекарственных средств было сопоставимым, составляя примерно 21 %.

Обратимся теперь к исследованиям 2018–2021 гг. В работе С.В. Недогоды и соавт. (2021) ($n = 75$) установлено, что при переводе больных с МС и недостаточным контролем АД со стандартной двойной терапии на комбинацию оригинальный моксонидин + периндоприл наблюдались следующие достоверные эффекты:

- снижение показателей АД в течение уже 1 сут лечения, а через 24 нед — достижение стабильного целевого давления в 65 % случаев,
- уменьшение сывороточных концентраций адреналина и норадреналина, а также содержания лептина, общего холестерина (ХС), мочевой кислоты,

- снижение ИР,
- улучшение эластических свойств артериальной стенки и центральной гемодинамики, что указывает на уменьшение сосудистого возраста пациентов с АГ и МС.

В.В. Скибицкий и соавт. (2021) ($n = 120$) подтвердили преимущества оригинального моксонидина: антигипертензивную эффективность, позитивное влияние на ИР, органопротективные свойства. Так, у пациентов с АГ и предиабетом эффективность двойной антигипертензивной терапии, включавшей оригинальный моксонидин + блокатор РААС + метформин, была достоверно выше, чем при назначении диуретика в сочетании с блокатором РААС и метформинном; она оказалась сопоставимой с действием тройной комбинации — диуретик + блокатор РААС + амлодипин по показателям:

- достижения контроля АД,
- жесткости артериальной стенки.

Наконец, в исследовании О.Н. Ткачёвой и соавт. (2018), где участвовали 114 пациенток с АГ в период постменопаузы, добавление к комбинированной терапии моксонидина

приводило к усилению процессов костеобразования с повышением концентраций кардиомаркеров остеокальцина и остеопротегерина. Согласно выводам авторов, ими были доказаны плейотропный эффект моксонидина на костный метаболизм и как результат — возможность снижения прогрессирования остеопении/остеопороза у пациенток с АГ в постменопаузе. Необходимо подчеркнуть, что все эти исследования были выполнены с оригинальным препаратом.

— Вы не доверяете любым дженерикам?

— При выборе между оригинальным и дженерическим медикаментами я ориентируюсь на результаты сравнительных исследований. Например, в работе В.В. Руксина и соавт. (2015) ($n = 179$) продемонстрировано, что у пациентов с резким повышением АД оригинальный моксонидин начинает действовать на 42 % быстрее и на 25 % эффективнее по сравнению с воспроизведенными аналогами.

— Виктор Юрьевич, не могли бы вы поделиться своим опытом назначения препаратов центрального действия при гипертензии?

— В моей практике много больных с СД и ожирением, у которых не удается достичь целевых значений АД с помощью стандартных схем. Добавление к ним

моксонидина решает проблему в большинстве случаев, причем в долгосрочной перспективе. У меня уже есть пациенты, принимающие этот препарат на протяжении многих лет.

Большое преимущество оригинального моксонидина — отсутствие явных побочных явлений, он очень хорошо переносится. Сухость во рту и диарея — вот, согласно инструкции, самые частые побочные действия. На практике же я очень редко встречал какие-либо нежелательные эффекты, тем более приводящие к отмене лекарства. Таким образом, я бы оценил мой уже более чем 20-летний опыт применения моксонидина как позитивный.

— Что нового на сегодняшний день появилось в терапии дислипотеинемии?

— В борьбе с ДЛП сегодня все больше внимания уделяется не только снижению уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), хотя его значение неоспоримо, но и показателям триглицеридов (ТГ) и ХС, не связанного с ЛВП высокой плотности (липопротеинов не высокой плотности) (ХС не-ЛВП). Мне кажется, что вопрос с ХС ЛНП клинически к настоящему времени в основном решен. Существующие методы лечения — статины, эзетимиб, при необходимости ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) или инклисиран — во всех случаях, которые я видел, позволяли достичь целевых значений ЛНП. Другой серьезной проблемой остается высокая триглицеридемия несмотря на достижение целевого уровня ХС ЛНП.

— Что в клинических рекомендациях 2023 г. говорится о борьбе с гипертриглицеридемией?

— Высокая концентрация ТГ в плазме крови в сочетании с пониженными значениями «плохого» холестерина, даже после достижения целевого уровня ХС ЛНП, считается существенным фактором кардиологического риска. По данным Фремингемского исследования, уровень ТГ $>1,7$ ммоль/л приводил к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений.

Согласно КР 2023 г., пациентам высоко- и очень высокого риска, у которых содержание ТГ повышено до 1,7–2,3 ммоль/л, на фоне статинотерапии рекомендуется добавить препарат омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).

— А если не удастся снизить этот показатель?

— Лицам с гипертриглицеридемией $>2,3$ ммоль/л, находящимся на терапии статинами, рекомендовано дополнить лечение фенофибратом. Кстати говоря, оригинальный моксонидин также может влиять на уровень ТГ.

В многоцентровом международном исследовании IV фазы MERSY, руководимом академиком РАН М.Е. Чазовой (2013) ($n = 5603$), показано, что на фоне 6-месячной терапии оригинальным моксонидином отмечалось улучшение гликемического профиля, липидного обмена и функции почек. Концентрация же ТГ достоверно снизилась в среднем на 0,6 ммоль/л.

Способность моксонидина уменьшать триглицеридемию у пациентов с тяжелой ДЛП и другими проявлениями МС я бы рассматривал как дополнительный довод в пользу применения этого препарата исходя из его многочисленных плейотропных эффектов.

Внимание: кардиотоксичность!

Кардиотоксичность у онкологических пациентов — чрезвычайно актуальная междисциплинарная проблема. Контингент таких больных непрерывно увеличивается, а их лечение, в том числе инновационными препаратами (зачастую весьма агрессивными), сопряжено с увеличением исходно высокого риска различных кардиоваскулярных осложнений. Об особенностях ранней диагностики, коррекции и профилактики этого состояния рассказывает д.м.н., профессор Юрий Александрович ВАСЮК.



Юрий Александрович ВАСЮК

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный врач РФ, заслуженный работник высшей школы РФ

гипертензия, инсульты, перикардиты, поражения клапанного аппарата, аритмии, тромбозы/тромбоэмболии, атеросклеротические и неатеросклеротические поражения периферических артерий нижних конечностей. Иными словами, это почти полный перечень известных органических болезней сердечно-сосудистой системы.

“ Согласно прогнозам, в 2040 г. диагноз ЗНО будет впервые установлен у 26 млн человек, а потребность в ХТ возникнет у 15 млн из них

ДВЕ СТОРОНЫ МЕДАЛИ

Безусловно, все проявления кардиотоксичности крайне неблагоприятно влияют на прогноз онкологических больных. Так, в 2019 г. заболеваемость ЗНО в РФ составила 640 тыс. человек; у 44 % из них выявлены II и III стадии процесса, требовавшие медикаментозной терапии. В свою очередь, ХТ получали большинство (70 %) нуждавшихся в ней; при этом ассоциированные с кардиотоксичностью ССО развивались почти у половины — в 48 % случаев. Этим побочным действием обладают все классы противоопухолевых препаратов и подавляющее большинство их представителей, причем внутри одной группы степень кардиотоксичности заметно различается. Например, таргетное ЛС — ингибитор тирозинкиназы (ИТК) сунитиниб вызывает ССО в 10–28 % случаев, в то время как идентичный по механизму действия лапатиниб — в 0,2–3,0 %. До 48 % получающих химиопрепарат доксорубин страдают от кардиотоксичности, на фоне же назначения доцетаксела эта величина не превышает 8 %. В целом, к сожалению, нельзя утверждать, что препараты предыдущих групп/поколений были и остаются весьма токсичными, а новые генно-инженерные средства намного безопаснее.

Лекарственная терапия ЗНО становится все разнообразнее и эффективнее, но это лишь одна сторона медали. Есть, увы, и другая: все больше онкобольных неизбежно подвергаются токсическому воздействию противоопухолевых агентов. Не в последнюю очередь поэтому среди таких пациентов неуклонно возрастает смертность, непосредственно не связанная с развитием и прогрессией новообразования. Только с 2009 по 2017 г. этот показатель увеличился на 5 % — с 16,4 до 21,4 %. Согласно более позднему 7-летнему наблюдению за 1,8 тыс. пациентов с различными опухолями, ССО стали причиной смерти в 33 % случаев, тогда как непосредственно от онкозаболевания умерли 51 % больных.

Особая опасность кардиотоксичности, как и основная трудность борьбы с ней, связана с тем, что большинство противо-

опухолевых препаратов оказывают сразу несколько разнонаправленных токсических эффектов кардиотропного характера. В частности, фибрилляция предсердий — частое побочное действие для алкилирующих агентов, антрациклинов, ИТК. Но представители двух последних групп приводят также к удлинению интервала QTc;

аналогичное осложнение наблюдается у ингибиторов гена BRAF/киназа CDK4/6. Развитие АГ способны вызвать ИТК, ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) и антимагниты, например децитабин. В то же время при назначении флуоропиримидинов, соединений платины, таксанов, ингибиторов фактора VEGF, этопозида и блеомицина часто возникает ИБС, а другие кардиотоксические эффекты у этих препаратов встречаются заметно реже.

МОЗАИКА ПОРАЖЕНИЙ

Наиболее частые и серьезные кардиоваскулярные осложнения противоопухолевого лечения, приводящие к необратимым

последствиям и росту смертности, — это дисфункция миокарда и сердечная недостаточность. Выделяют два классических типа наиболее опасной кардиотоксичности. Первый — это необратимая, связанная в основном с применением антрациклинов; второй — обратимая, но также жизнеугрожающая кардиотоксичность, например поражение сердца при использовании трастузумаба (препарат моноклональных антител). В ситуациях, относящихся к первому типу, происходят прогрессирующее ремоделирование миокарда и — как отдаленное последствие — повреждение клеток сердечной мышцы с развитием кардиомиопатии.

Однако такое деление достаточно условно; клинический результат во многом зависит от того, насколько рано выявлены изменения и начато лечение ССО. Весьма существенное препятствие на пути борьбы с кардиотоксичностью состоит еще и в том, что пациенты часто получают несколько противоопухолевых препаратов одновременно с ЛТ. В результате кардиотоксический эффект развивается при потенцирующем друг друга взаимодействии различных лечебных методик. Образуется сложнейшая мозаика поражений, и кардиолог вынужден бороться не с каждым из них, а прежде всего с наиболее жизнеугрожающим.

Итак, в преодолении кардиотоксичности существует множество проблем,

Таблица 1. Стратификация факторов риска кардиотоксичности при терапии антрациклинами

Фактор риска	Уровень опасности	Уровень доказательности	<p>Расчет риска кардиотоксичности</p> <p>низкий: 1 фактор промежуточного риска или отсутствие факторов риска</p> <p>промежуточный: 2–4 фактора промежуточного риска</p> <p>высокий: ≥5 факторов промежуточного риска или 1 фактор высокого риска</p> <p>очень высокий: ≥1 фактора очень высокого риска</p>
Наличие ХСН или ДКМП	Очень высокий	B	
Предшествующий тяжелый клапанный порок сердца	Высокий	C	
Перенесенный ИМ и/или реваскуляризация миокарда	Высокий	C	
Стабильная стенокардия	Высокий	C	
Исходная ФВЛЖ <50 %	Высокий	B	
Исходная ФВЛЖ 50–54 %	Промежуточный	C	
Исходно повышенный уровень сТп	Промежуточный	C	
Исходно повышенный уровень NTproBNP и/или BNP	Промежуточный	C	
Возраст ≥80 лет	Высокий	B	
Возраст 65–79 лет	Промежуточный	B	
Артериальная гипертензия	Промежуточный	B	
Сахарный диабет	Промежуточный	C	
Хроническая болезнь почек	Промежуточный	C	
Предшествующее лечение антрациклинами	Высокий	B	
Предшествующая лучевая терапия	Высокий	C	
Предшествующая противоопухолевая терапия без антрациклинов	Промежуточный	C	
Длительный анамнез табакокурения	Промежуточный	C	
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Промежуточный	C	

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ИМ — инфаркт миокарда; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; сТп — кардиотропонин; NTproBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида; BNP — мозговой натрийуретический пептид

Источник: Lyon A.R., Dent S., Stanway S., et al. Eur J Heart Fail. 2020;22(15):1–16. DOI: 10.1002/ehf.1920

На сегодняшний день злокачественные новообразования (ЗНО) — вторая после сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) причина смертности в развитых странах, показатели которой быстро растут. Если в 2015 г., по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от онкопатологии умерли 8,2 млн человек, то 3 года спустя это значение достигло уже 9,6 млн. В этих же государствах повышается и онкозаболеваемость, главным образом на фоне старения населения. При этом скачок здесь настолько резкий, что за последние 2 десятилетия ежегодная величина роста этого показателя превысила аналогичные значения прироста населения. Так, в 2018 г. глобальная заболеваемость ЗНО достигла 17 млн человек, из которых 9,8 млн нуждались в лечении, а в 2020 г. выявлено свыше 19 млн новых случаев онкологической патологии. В соответствии с прогнозами, в 2040 г. злокачественные опухоли будут вновь диагностированы у 26 млн человек, необходимость же в тех или иных лечебных мероприятиях возникнет у 15 млн из них. Таким образом, относительный рост востребованности специализированного медикаментозного вмешательства в ближайшее 20-летие составит 53 %. Подобное лечение, включающее химиотерапию (ХТ), а также лучевую (ЛТ), таргетную и иммуноонкологическую/биологическую терапию, позволяет помимо продления жизни поддерживать ее качество и социальную адаптацию многие годы. Однако применение многих противоопухолевых лекарственных средств (ЛС) ограничено из-за их сердечно-сосудистых осложнений (ССО), известных как кардиотоксичность.

Когда в 1970-х гг. изучение ССО только начиналось, под этим термином понимали лишь ХТ-индуцированное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) с появлением симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН). Сегодня данное понятие расширилось за счет многих других состояний и заболеваний, вызываемых уже не только ХТ, но и остальными видами противоопухолевого лечения. Сюда относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная (АГ) и легочная

а сами ССО настолько опасны, что, казалось бы, врач при их коррекции чаще всего должен терпеть неудачу. На самом же деле в наши дни такая коррекция оказывается все более успешной — прежде всего потому, что постоянно повышается действенность профилактики этих грозных осложнений.

УЧИМСЯ ПРЕДУПРЕЖДАТЬ

Согласно рекомендациям рабочей группы по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов (ESC) и Международного общества кардиоонкологов (ICOS), профилактика кардиотоксичности включает два обязательных этапа. На первом из них до начала лечения ЗНО оценивается исходный риск сердечно-сосудистой токсичности и по этим результатам заполняется чек-лист для определения базового кардиоваскулярного риска у пациента. При этом необходимо учитывать как медицинские, так и связанные с образом жизни факторы риска (ФР) ССЗ, а также имеющиеся кардиологические заболевания и анамнез противоопухолевой терапии, если она уже проводилась ранее. Обязательно измеряется артериальное давление, выполняются эхокардиография и электрокардиография в 12 отведениях с расчетом интервала QT. Из лабораторных показателей наиболее специфичными в отношении раннего выявления дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности считаются уровни высокочувствительного тропонина I (HsTnI), мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его предшественника — N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Кроме того, выполняется биохимический анализ крови с изучением липидного спектра, определением концентраций глюкозы,

Таблица 2. Медикаментозная профилактика ССО в зависимости от риска развития кардиотоксичности

Риск	Рекомендации
Очень высокий	Начать с иАПФ/БРА, карведилола, статинов в низких дозах за 1 нед до ХТ. На ее фоне при стабильном состоянии титровать дозы по переносимости
Высокий	Начать с иАПФ/БРА, карведилола и/или статинов
Промежуточный	Обсудить риски и преимущества медикаментозной профилактики
Низкий	Только мониторинг

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II

Источник: Larsen C.M., Mulvagh S.L. Echo Res Pract. 2017;4(1):R33–41. DOI: 10.1530/ERP-17-0013

гликированного гемоглобина (HbA1c), креатинина (подсчет его клиренса и/или скорости клубочковой фильтрации), калия, натрия, а также активности аспартатамино-трансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и креатинфосфокиназы (КФК).

При минимальном ожидаемом риске кардиотоксичности планируемого лечения — например, если выявляется лишь подозрение на какое-либо ССЗ, — необходима консультация кардиолога. Средний уровень риска (неконтролируемые ФР ССЗ

либо предсуществующее заболевание) требует активного контроля влияния таких факторов и мониторинга сердечно-сосудистой патологии. В случаях же наивысшего риска (ХСН с деформацией ЛЖ, когда ХТ-ассоциированная кардиоваскулярная токсичность может значительно ускорить прогрессирование сердечной недостаточности) терапия ЗНО может быть начата только после совместной разработки онкологом и кардиологом оптимальной профилактической стратегии с выбором

наиболее безопасных противоопухолевых средств.

В ходе второго этапа независимо от того, какой уровень базового риска определен по чек-листу, для каждого больного заново рассчитывается индивидуальная степень риска кардиоваскулярной токсичности с учетом двух основных моментов: показателей общего состояния и характеристик назначенного онкологом препарата. Эксперты рабочей группы по кардиоонкологии ESC совместно с представителями ICOS в 2020 г. предложили стратификацию ФР кардиотоксичности для наиболее распространенных онкологических ЛС. Пример подобной стратификации для антрациклинов приведен в табл. 1.

Риск кардиотоксичности <2 % считается низким, 2–9 % — промежуточным, 10–19 % — высоким и ≥20 % — очень высоким. В зависимости от того, к какой группе риска отнесен пациент, лекарственная профилактика проводится разными средствами (табл. 2).

Рассмотренная схема значительно упрощена и отражает лишь самые общие превентивные алгоритмы. Уже разработаны и применяются методы специализированной профилактики для страдающих на момент постановки онкологического диагноза, в частности, такими заболеваниями, как ХСН, АГ или ИБС, тромбоэмболия или перикардит. Динамическое наблюдение онкобольного кардиологом, как и профилактика кардиотоксичности, должны проводиться индивидуализированно — с разной интенсивностью в зависимости от определенной для каждого больного степени риска (табл. 3). В соответствии с общемировым опытом

Таблица 3. Мониторинг пациентов в зависимости от риска развития кардиотоксичности

Риск	Рекомендации
Очень высокий	ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда ЛЖ перед началом ХТ, перед каждым последующим курсом, в конце лечения, на 3-й, 6-й и 12-й мес после него. Желательны выполнение ЭКГ, оценка уровня сТп и ЭхоКГ во время ХТ
Высокий	ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда ЛЖ после каждого третьего курса ХТ, в конце лечения, через 3, 6 и 12 мес после него
Промежуточный	ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда ЛЖ в середине и в конце лечения, через 3 и 12 мес после него. Желательны выполнение ЭКГ, ЭхоКГ и определение сТп во время ХТ
Низкий	По возможности ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда ЛЖ и/или ЭКГ, оценка уровня сТп и ЭхоКГ во время ХТ

Примечание: сТп — кардиотропонин; ЭхоКГ — эхокардиография; ЭКГ — электрокардиография; ЛЖ — левый желудочек; ХТ — химиотерапия

Источник: Larsen C.M., Mulvagh S.L. Echo Res Pract. 2017;4(1):R33–41. DOI: 10.1530/ERP-17-0013

Окончание на с. 8 ▶

7 из 10

пациентов не достигают целевых показателей ХС ЛНП^{1–3}



Снижение холестерина вносит наибольший вклад* в снижение смертности от ССЗ⁴

* По сравнению с коррекцией других факторов СС-риска в популяции взрослых людей в возрасте от 25 до 84 лет в США.

1. Ежов М.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020. 2. Руководство ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска (European Heart Journal. 2019 – DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455). 3. Де Бакер Г. и др. Управление дислипидемией у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты исследования EUROASPIRE V в 27 странах. Atherosclerosis. 2019 Jun.; 285: 135–146. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014. 4. Форд Е.С., Аджани Ю.А, Крофт Д.Б, Критчлей Д.А, Лабарт Д.Р, Коттке Т.Е., Джилс В.Х., Кейпвелл С. Объяснение снижения смертности в США от ишемической болезни сердца, 1980–2000. Мед. ж. Нов. Англ. 2007 Июнь 7; 356 (23): 2388–98. DOI: 10.1056/NEJMs053935. PMID:17554120.

Информация предназначена исключительно для работников здравоохранения.

АО «Санофи Россия»
125009, Россия, Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: +7 (495) 721-14-00
www.sanofi.ru

В Ф О К У С Е

Внимание: кардиотоксичность!

◀ Окончание, начало на с. 6

мониторинг в группах высокого и очень высокого риска следует осуществлять пожизненно.

КАК ПОСТАВИТЬ ДИАГНОЗ

Самое частое и опасное (как и наиболее изученное) проявление кардиотоксичности — это ХСН с основным симптомом в виде дисфункции миокарда. В 2014 г. экспертами Американского общества эхокардиографии (ASE) и Европейской ассоциации кардиоваскулярной визуализации (EACVI) принят консенсус по алгоритму диагностики кардиотоксичности. О ее присутствии говорят в случаях уменьшения ФВЛЖ на >10 % или до уровня <53 % от референсного значения для 2D-ЭхоКГ. Такое снижение следует подтвердить повторными измерениями через 2–3 нед после первого исследования, выявившего начальную редукцию ФВЛЖ. Деформацию миокарда можно измерить с помощью тканевой доплерографии или 2D-спекл-трекинг (2D-speckle-tracking) ЭхоКГ (спеклы — точки изображения, обра-

зуемые взаимодействием ультразвукового луча с волокнами миокарда. — Прим. ред.). Последняя методика предпочтительнее из-за отсутствия зависимости ее результатов от угла наклона луча. Оптимальный параметр раннего выявления субклинической дисфункции — глобальная продольная деформация (GLS). Ее уменьшение на $\geq 15\%$ от исходного показателя считается значимым, а на <8 % — напротив, незначимым. При недостаточной информативности ЭхоКГ назначают МРТ сердца и равновесную радиоизотопную вентрикулографию. Эти методы широко используются в европейских странах; в России же их применение желателно, но пока не рассматривается как обязательное.

Внедрение в широкую практику современной лучевой/лабораторной диагностики ХТ-ассоциированной кардиотоксичности может выявить ранние потенциально обратимые сердечно-сосудистые расстройства, что существенно улучшает прогноз у таких пациентов. Не меньшие надежды связывают с клиническими испытаниями новых препаратов для предотвращения и лечения этого побочного

действия. В целях успешной разработки единой стратегии контроля ССО, обусловленных противоопухолевой терапией, и выбора наиболее рациональной тактики ведения больных необходим комплексный подход при командном взаимодействии кардиолога, онколога/химиотерапевта, радиолога и специалиста по визуализирующим технологиям. Как показывает мировой опыт, в снижении смертности от таких осложнений важно и создание специализированных кардиоонкологических клиник и/или отделений в стационарах онкологического профиля. Тщательный мониторинг пациентов с риском кардиотоксичности во многих случаях позволяет замедлить или даже предотвратить ее развитие.

БАЗОВЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Перечень наиболее часто встречающихся кардиотоксических осложнений на фоне терапии более чем 60 противоопухолевыми ЛС, а также алгоритмы первичной и вторичной профилактики, диагностики и лечения основных видов ССО (дисфунк-

кция ЛЖ, артериальная/легочная гипертензия, ИБС, аритмии, ЗНО-ассоциированные венозные и артериальные тромбозы, миокардиты, заболевания перикарда и некоторые другие ССЗ) содержатся в двух документах, разработанных на базе последних отечественных рекомендаций:

«Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии» (руководители группы Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е.). Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4703.

«Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли». Виценя М.В. и соавт. Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021(т. 11):41.

Подготовил Александр Раскин, к.м.н.

Материал представлен в рамках выступления на Российском национальном конгрессе кардиологов (Россия, г. Казань, сентябрь–октябрь 2022 г.)

П Р Е П А Р А Т

Колхицин в кардиологии — второе дыхание

◀ Окончание, начало на с. 3

В исследовании LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine), которое включало 5522 участника, продемонстрировано снижение частоты развития кардиоваскулярных осложнений (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, СС-смерть) у пациентов со стабильной ИБС, получавших в дополнение к стандартному лечению колхицин в дозе 0,5 мг/сут, в сравнении с назначением плацебо. Преимущества подобной низкодозной терапии подтверждены и результатами исследовательского протокола COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) с участием 4745 пациентов, перенесших ИМ в течение 30 дней (медиана — 13,5 дней) до момента включения. В обоих случаях положительный эффект проявлялся в уменьшении частоты ишемических осложнений и потребности в коронарной реваскуляризации, но вместе с тем не было установлено влияния препарата на общую смертность.

Что касается проблем безопасности, то в рамках исследования LoDoCo2 оценивалось влияние длительной терапии колхицином на функцию печени и почек, включая определение ключевых биохимических показателей крови. Имело место незначительное повышение активности АЛТ и КФК, при этом не зарегистрировано значимых изменений уровня креатинина.

В то же время следует охарактеризовать итоги рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования COPS (Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndrome), проведенного в 2020 г. Пациенты ($n = 795$) с острым коронарным синдромом (ОКС) после поступ-

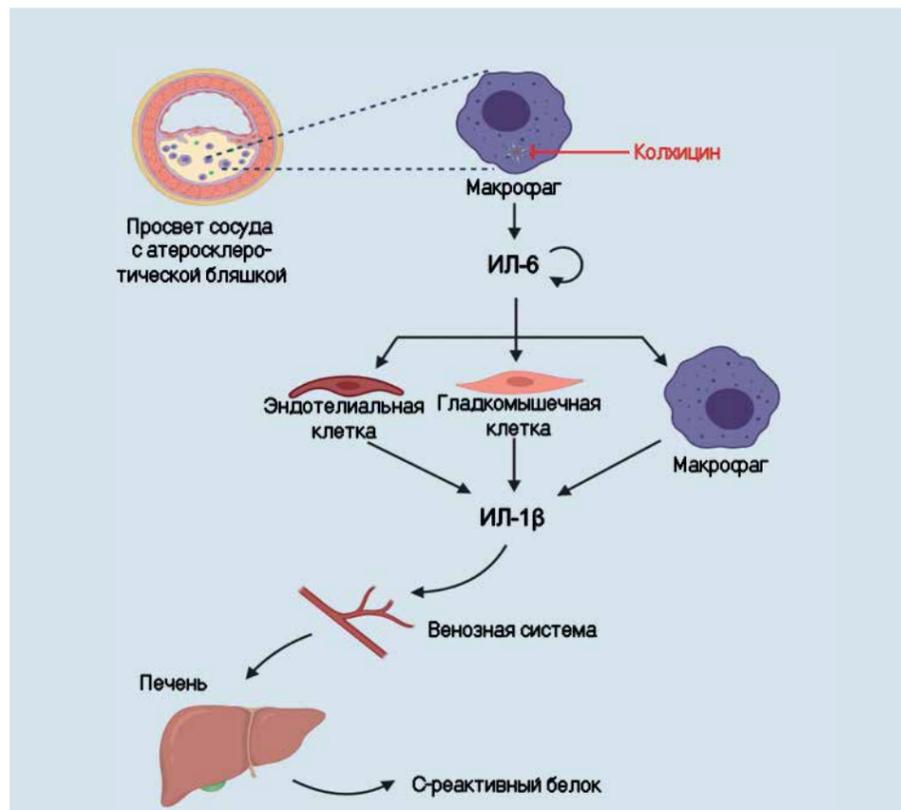


Рисунок. Механизм противовоспалительного действия колхицина

ления в стационар были рандомизированы в группы колхицина (0,5 мг 2 раза/сут в течение 1 мес, затем 0,5 мг/сут ежедневно в последующие 11 мес) и плацебо. По данным 1 года наблюдения низкие дозы препарата достоверно не влияли на частоту СС-событий, оказавшись ассоциированными с высоким уровнем смертности. Авторы

работы отмечают, что полученные результаты могли быть обусловлены длительностью приема ЛС, а также назначением суточной дозы 1 мг на протяжении первого месяца.

Для колхицина характерны и некоторые побочные эффекты, практически всегда имеющие дозозависимый характер.

К ним относятся расстройства со стороны пищеварительной системы, миотоксичность, гематологические реакции, инфекционные заболевания. В частности, в исследовании COLCOT пневмония как серьезное нежелательное явление достоверно чаще регистрировалась у получавших колхицин (0,9 %) по сравнению с пациентами, которым его не назначали (0,4 %). Важно подчеркнуть, что риск этого осложнения также тесно связан с кумулятивной дозой и продолжительностью терапии. При длительном назначении препарата требуется контроль показателей крови. На фоне лечения колхицином необходимо отказаться от употребления алкоголя, при взаимодействии с которым значительно возрастают риск побочных реакций и их выраженность.

Таким образом, в ряде исследовательских протоколов продемонстрированы разнонаправленные положительные эффекты колхицина на фоне приемлемой безопасности и удовлетворительной переносимости при стабильной ИБС и АС. Уже в рекомендательных документах Европейского общества кардиологов (ESC) по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний от 2021 г. предлагается рассматривать низкие дозы препарата в качестве вторичной кардиоваскулярной профилактики у пациентов высокого риска (класс рекомендаций IIb). Можно предположить, что с расширением соответствующей доказательной базы это ЛС будет более широко использоваться в повседневной клинической практике.

С О В Р Е М Е Н Н А Я
КАРДИОЛОГИЯ

№ 4 (28) 2023

УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «ИД «АВВ-пресс»

Генеральный директор:

Наумов Леонид Маркович

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор:

Палеев Филипп Николаевич

Шеф-редактор:

Гаспарян Арменуи Жораевна

Директор по рекламе: Петренко К.Ю.

Руководитель проекта и выпускающий редактор: Строковская О.А.

Редактор-корректор: Никулин Ю.А.

Дизайн и верстка: Степанова Е.В.

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ

115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15;

тел.: +7 (499) 929-96-19;

e-mail: avb@abvpress.ru

www.abvpress.ru

ПЕЧАТЬ. Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт», г. Нижний Новгород,

Окский съезд, д. 2, корп. 1. Заказ № 233621.

Тираж 9000 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ. По подписке. Бесплатно.

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-66671 от 27.07.2016. Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.