



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2016 | № 13

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



КАРДИОЛОГИЯ

Розулип

Розувастатин

ЛЕГКО НА СЕРДЦЕ
ОТ ЧИСТЫХ СОСУДОВ

Розулип®

5 мг
Розувастатин

5

EGIS

28 таблеток покрытых пленочной оболочкой

Розулип®

10 мг
Розувастатин

10

EGIS

28 таблеток покрытых пленочной оболочкой

Розулип®

20 мг
Розувастатин

20

EGIS

28 таблеток покрытых пленочной оболочкой

Краткая инструкция по медицинскому препарату Розулип®

Регистрационное удостоверение: ЛП-000799. **Торговое название препарата:** Розулип®. **Международное непатентованное название:** розувастатин. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. Каждая таблетка содержит 5 мг, 10 мг, 20 мг или 40 мг розувастатина. **Фармакотерапевтическая группа:** гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор. **Показания к применению:** Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксону, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения оказываются недостаточными. Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, в том числе, которым показана терапия для снижения уровня общего Хс и ЛПНП. Профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт миокарда, артериальная реваскуляция) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая начальная доза препарата Розулип для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг один раз в сутки. В случае необходимости через 4 недели доза может быть увеличена. Для лечения пациентов старше 65 лет и пациентов азиатской расы, рекомендуемая начальная доза 5 мг. После 2-4 недель терапии и/или при повышении дозы препарата Розулип необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости требуется коррекция дозы. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период лактации, а также отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией; предрасположенность к развитию миотоксических осложнений; детский возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Особые указания:** При применении препарата Розулип в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели функции почек. При применении препарата Розулип во всех дозах, особенно более 20 мг, сообщалось о развитии миалгии, миопатии и в редких случаях рабдомиолиза. Следует информировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. Терапию следует прекратить, если активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК в 5 раз меньше по сравнению с ВГН). Для ознакомления со всеми особыми указаниями см. полную инструкцию по медицинскому препарату. **Взаимодействие:** Циклоспорин. При одновременном применении розувастатина и циклоспорина АУС розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев. Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз, плазменная концентрация циклоспорина при этом не меняется. Эритромицин. Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению АУС розувастатина на 20 % и С_{max} розувастатина на 30 %, вероятно, в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина. По взаимодействию с другими лекарственными препаратами см. полную инструкцию по медицинскому препарату. **Побочные действия:** Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение; очень редко - полинейропатия, потеря памяти. Со стороны пищеварительной системы: часто - запор, тошнота, боль в животе; нечасто - незначительное, бессимптомное, транзитное повышение активности «печеночных» трансаминаз; редко - панкреатит; неутраченная частота - диарея; очень редко - желтуха, гепатит. Со стороны кожи и подкожных структур: нечасто - кожный зуд, сыпь и крапивница; неутраченная частота - синдром Стивенса-Джонсона. Со стороны костно-мышечной системы: часто - миалгия; редко - миопатия (включая миозит) и рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее. Дозозависимое повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) наблюдается у небольшого числа пациентов. В случае повышения концентрации КФК более чем в 5 раз выше ВГН терапию следует приостановить. Очень редко - артралгия. Со стороны мочевыделительной системы: протеинурия. Очень редко - гематурия. Со стороны органов дыхания: кашель, одышка. Со стороны лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы. Прочие: часто - астенический синдром; возможны нарушения функции щитовидной железы. **Код АТХ:** C10A A07. **Срок годности:** 3 года.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.



3АО «Фармацевтический завод «ЕГИС» (Венгрия). Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

Двойная
уверенность



Сотосъемка проведена
в конном парке братьев Лазар
Lázár Lovaspark
Адрес: 1121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8



08.2014
Реклама

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭГИПРЕС® (амлодипин + рамиприл)
Форма выпуска. По 30 капсул в упаковке, содержащих амлодипина безилат+рамиприл 5+5 мг, 5+10 мг, 10+5 мг, 10+10 мг, соответственно. **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** По 1 капс. 1 р./сут. **Противопоказания.** Артериальная гипотензия, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная ХСН, стеноз клапанов сердца и обструктивные кардиомиопатии, стеноз почечных артерий, ангионевротический отек в анамнезе, тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 20 мл/мин), беременность, лактация; детский возраст. **С осторожностью** применять при любом риске гипотензии, тяжелой ХСН, гиперкалиемии, гипонатриемии, единственной почке. **Побочные эффекты.** Отеки лодыжек и стоп, сердцебиение, гипотензия (в т.ч. ортостатическая), ощущение жара, утомляемость, сонливость, головокружение, головная боль, диспепсия, сухой кашель, кожная сыпь, миалгия, гиперкалиемия. Рег. номер. ЛП-002402 от 18.03.2014. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия).
Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



медицинский совет

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ



НОВИНКА

Превосходя стандарты*



Без
кодирования

multi
pulse

Горячая линия:
8 (800) 200-44-43
www.diabetes.ascensia.com.ru

*Система Контур Плюс превосходит требования действующего стандарта ISO 15197:2013, предъявляемые к точности.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Контур Плюс (Contour Plus)

Точность системы мониторинга гликемии Contour Plus (Контур Плюс) помогает принимать более правильные решения

Инновации облегчают самостоятельное тестирование

- **Мультиимпульсная технология** повышает точность измерения за счет многократной оценки одного образца крови¹
- **Передовая технология «Второй Шанс»** позволяет дополнительно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недозаполнения
- **Возможность выбора режима работы (основного или расширенного)** удовлетворяет потребности каждого пациента в области измерения уровня гликемии

Точность, сравнимая с лабораторной^{2,3}

Технология «Без кодирования» предотвращает ошибки, связанные с введением неправильного кода

Программное обеспечение ГлюкоКонтро⁴ предоставляет возможность современного подхода к ведению дневника самоконтроля

¹ Мультиимпульсная технология – разработанная компанией Bayer* технология измерения уровня глюкозы в крови, основанная на многократном анализе образца крови для повышения точности результатов.

² Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. Caswell M. et al. Diabetes Technol Ther 2015;3:1-7.

³ Does Technology allow for more? Analytical Evaluation of the CONTOUR® PLUS Glucose Meter. K. Slowinska-Solnica et al. Poster Abstracts, IFCC WorldLab, Istanbul, 22-26 June 2014.

⁴ Программное обеспечение ГлюкоКонтро не входит в комплект.

* В 2016 г. в результате приобретения подразделения Bayer Diabetes Care компанией Panasonic Healthcare Holdings была образована компания Ascensia Diabetes Care.

Горячая линия: 8 (800) 200-44-43
www.diabetes.ascensia.com.ru

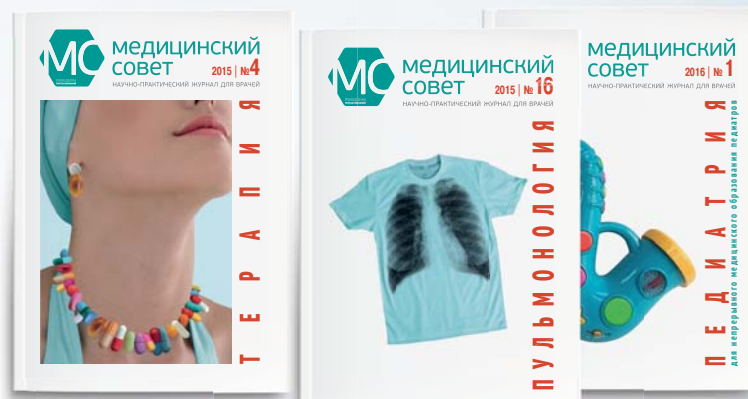


РУ № РЗН 2015/2602 от 28.04.2015 г.
№ РЗН 2015/2584 от 28.04.2015 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

РЕКЛАМА

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2016 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2016 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2016 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ
ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ
ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ
РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать» индексы **48562, 70223**
«Пресса России» индекс **27871**
«Каталог российской прессы Почта России» индекс **35610**

у официальных дилеров:

Ремедиум Северо-Запад
тел. в г. Санкт-Петербурге:
(812) 971-72-13,
РМВС-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com
ООО «Деловые издания»,
тел. (495) 685-59-78
ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-03

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89
ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52
регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ЗАО «Руспресса»,
тел. (495) 729-47-00, тел. (495)
651-82-19

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ

☎ (495) 780-34-25 ☎ (495) 780-34-26 ✉ podpiska@remedium.ru

Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

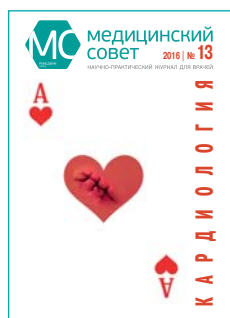
СЧЕТ № МС/900-16				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1-18 (январь – декабрь) 2016 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			Без налога (НДС)	–
			Сумма к оплате	6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
		Руководитель предприятия  (Косарева Т.В.)		



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН7718825272\771801001 ООО «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO



№13 2016

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ. 4**■ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ****И.Н. ДЬЯКОВ**

Лечение пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Фармакоэкономическая эффективность тройной комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента, блокатора кальциевых каналов и статина 6

А.И. МАРТЫНОВ, В.Л. ЮН, Г.Н. ГОРОХОВСКАЯ, Е.Ю. МАЙЧУК, Д.А. МАРТЫНОВ

Состояние окислительного стресса при гипертонической болезни, осложненной транзиторными ишемическими атаками 13

О.Д. ОСТРОУМОВА, А.А. ЗЫКОВА

Эффективность фиксированной комбинации рамиприл/амлодипин в лечении артериальной гипертонии, хронической болезни почек и сахарного диабета 16

И.И. ЧУКАЕВА, Ф.Д. АХМАТОВА, Я.Г. СПИРЯКИНА

Трехкомпонентная антигипертензивная терапия. Перспективы применения 24

А.Г. ЕВДОКИМОВА, Г.В. АРКАДЬЕВА, В.В. ЕВДОКИМОВ, А.Н. ДОБАШИНА

Комбинированная и органопротективная антигипертензивная терапия: возможности фиксированной комбинации нитрендипина и эналаприла. 28

М.П. САВЕНКОВ, С.Н. ИВАНОВ, З.В. ПОСТНИКОВА, М.Н. ПАЛКИН, С.В. ИВАНОВА, М.В. БОРЩЕВСКАЯ, И.Н. ОКУНЕВА, Л.А. СОЛОМОНОВА, А.М. САВЕНКОВА

Применение бета-блокатора бисопролол для предупреждения повышения артериального давления у женщин на фоне идиопатической артериальной гипотонии 34

■ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**Ж.М. СИЗОВА, С.К. ВЛАДИМИРОВ**

Современные возможности миокардиальной цитопroteкции в лечении больных ишемической болезнью сердца 38

С.К. ЗЫРЯНОВ, Е.А. УШКАЛОВА, Э.А. КОРОВЯКОВА, Д.А. ДИМИТРОВА, К.О. ЦУКАНОВА

Клопидогрел – историческая и современная основа антиагрегантной терапии ОКС 44

В.П. ЛУПАНОВ

Влияние кардиоселективного бета-блокатора бисопролол на предупреждение эффектов бета-адренергической стимуляции и препятствие реализации кардиотоксического влияния катехоламинов при лечении больных с ССЗ. 48

В.П. МИХИН, П.Ю. ТЮРИКОВ

Противоишемическая и антиоксидантная активность мельдония у больных ИБС со стабильной стенокардией 56

■ ДИСЛИПИДЕМИЯ**Р.Н. ШЕПЕЛЬ**

«Парадокс холестерина» у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Современное состояние проблемы 61

М.В. ЕЖОВ

Актуальность применения высоких доз статинов до и после реваскуляризации миокарда 66

И.А. ЛИБОВ, А.В. ТИМОФЕЕВА, Ю.Н. МОИСЕЕВА

Современные аспекты гиполлипидемической терапии: фокус на воспаление 70

■ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ, М.В. ГОЛШМИД, И.М. КУЗЬМИНА**

Терапевтическое воздействие на частоту сердечных сокращений: видимая простота и реальная сложность 74

Е.Е. АВЕРИН

Безопасность торасемида в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного перекрестного исследования 81

■ НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА**А.Ю. РЫЧКОВ, Н.Ю. ХОРЬКОВА, А.В. МИНУЛИНА**

Адекватность антитромботической терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике . . . 85

■ ПРАКТИКА**В.А. САНДРИКОВ, Т.Ю. КУЛАГИНА, Е.Ю. ВАН, Е.В. БЕРЕЗИНА, А.А. ЕРЕМЕНКО, М.А. БАБАЕВ**

Новые возможности эхокардиографического метода в оценке поциклового анализа механики сердца у кардиохирургических больных 90

М.Н. МАМЕДОВ

Самоконтроль при сахарном диабете: применение современных технологий в домашних условиях . . 95

■ ДИССЕРТАНТ**В.А. АХМЕДОВ, О.В. ГАУС**

Участие микроорганизма *Helicobacter pylori* в развитии сердечно-сосудистой патологии 99

С.О. МЕДВЕДЕВА, С.В. КОЛБАСНИКОВ

Организация углубленного профилактического консультирования и оценка его эффективности у больных артериальной гипертонией на участке врача общей практики 102



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: Е.В. ШЛЯХТО, д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

Ишмухаметов А.А., д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии

Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

Маев И.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Прилеская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последиplomного образования

Шестакова М.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, д.м.н., профессор

Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»

Генеральный директор: Татьяна Косарева

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Наталия Марченко

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).

Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru,

med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

ISSN 2079-701X

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.

Номер подписан в печать 7 сентября 2016 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2016

Автор обложки: Владимир Цеслер©

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунок, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.



Глубокоуважаемые коллеги!

Представляем вам очередной номер научно-практического журнала «Медицинский совет. Кардиология». Он приурочен к Российскому национальному конгрессу кардиологов, который в этом году пройдет в Екатеринбурге 20–23 сентября. Этот конгресс проводится ежегодно с целью реализации государственной политики по модернизации здравоохранения, содействию повышению качества оказания специализированной помощи населению, снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и является самым крупным и значимым событием для российских кардиологов и врачей смежных с кардиологией специальностей.

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из наиболее значимых проблем для здравоохранения Российской Федерации. Они все еще остаются наиболее распространенной причиной смерти среди населения нашей страны. Именно поэтому нам необходимо прикладывать максимум усилий в борьбе с этим недугом.

Один из подходов в такой борьбе – повышение доступности информации по проблеме сердечно-сосудистой патологии для специалистов-кардиологов и врачей других специальностей, особенно терапевтов и работников первичного звена. Журнал «Медицинский совет» принимает в этом активное участие, и данный номер не исключение. В нем опубликованы актуальные работы ведущих кардиологов России по основным направлениям кардиологии: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, атеросклерозу и другим.

Мы надеемся, что в этом номере журнала «Медицинский совет» смогут найти для себя интересную информацию широкий круг специалистов в области медицины, особенно кардиологии. Мы считаем, что этот номер станет важным дополнением к материалам, представленным на Российском национальном конгрессе кардиологов.

Евгений Владимирович Шляхто,
академик Российской академии наук,
президент Российского кардиологического общества

КАРДИОЛОГИ ОБЪЯВИЛИ ВОЙНУ САХАРУ

По рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, опубликованным в журнале *Circulation*, ребенок не должен потреблять больше 25 г добавленных сахаров в день. 25 г – это 6 чайных ложек сахара. Добавленные сахара – это все разновидности сахара, которые добавляются в еду или напитки специально. Например, в шоколад, булочки, прохладительные напитки. «То есть под это определение не подпадает сахар во фруктах или в молоке, например», – говорится в статье. По словам автора, употребление в пищу еды и напитков с рафинированным сахаром связывают с развитием метаболического синдрома, который может вызывать ожирение, увеличение брюшной полости, повышение артериального давления, уровня глюкозы и триглицеридов, а также снижать уровень «хорошего» холестерина. Ограничение добавления сахара рекомендовано в особенности детям и подросткам в возрасте 2–18 лет.

Американская ассоциация кардиологов разъясняет: вероятность заболеваний у детей прямо пропорциональна объемам добавочного сахара, который они потребляют. У детей с избыточным весом, которые продолжают потреблять добавочные сахара, есть склонность к развитию инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, – первый шаг к развитию диабета и всех сердечно-сосудистых заболеваний. Но выход не в том, чтобы вообще обходиться без сахара. «Мозгу нужно около 160 граммов сахара в день, но он получает его из других видов продуктов, особенно из медленн усвояемых углеводов», – поясняет Сусана Моренео, секретарь Испанского общества исследований ожирения. Можно ли использовать заменители сахара? «Они могут повлиять на метаболизм липидов, но этот механизм не очень ясен. В принципе, если вы хотите пить прохладительные напитки, лучше всего выбирать диетические, а кофе лучше всего пить с сахарином», – говорит Хуанетей. Еще одна проблема состоит в том, что сахар вызывает воспалительные процессы во рту, которые могут усилить инсулинорезистентность. «Вдобавок люди, у которых проблемы с деснами, например периодонтит, чаще страдают сердечно-сосудистыми болезнями», – утверждает Моренео.



К 2060 ГОДУ ЧИСЛО ИНФАРКТОВ СТАНЕТ ВТРОЕ БОЛЬШЕ

Члены Европейского кардиологического общества пришли к выводу, что к 2060 году количество пожилых людей, страдающих от проблем с сердцем и сосудами, утроится. Исландские медики пояснили, что сердечную недостаточность способны вызвать коронарная болезнь сердца, гипертензия, ожирение и диабет, которые все чаще встречаются у пожилых людей, пишет РИА «Новости».

К середине столетия, когда население Земли постареет, почти все человечество ждут проблемы с сердечной недостаточностью. Если не предпринять меры заранее, нагрузка на системы здравоохранения непомерно возрастет, что повлечет за собой серьезные социальноэкономические последствия.



УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА В ВОЛОСАХ МОЖЕТ РАССКАЗАТЬ О СКЛОННОСТИ К ИНФАРКТУ

Человеческие волосы за 30 дней вырастают примерно на 1 см. В образце волоса длиной 5 см может быть заключена информация об уровне кортизола в организме в течение 5 месяцев. Это предположение было проверено экспериментально. В исследовании приняли участие 2 группы мужчин по 56 человек в каждой. У участников первой группы, перенесших сердечный приступ, были взяты 3-сантиметровые образцы волосков. Оказалось, что в них содержание кортизола было повышено. Другие факторы, влияющие на появления сердечного приступа, в обеих группах были примерно одинаковыми. Таким образом, высокий уровень кортизола в волосах может свидетельствовать о склонности к инфаркту.



УЧЕНЫЕ РАБОТАЮТ НАД РЕГЕНЕРАЦИЕЙ ТКАНЕЙ СЕРДЦА

Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смертей в США, которая уносит жизнь каждого четвертого человека. Пятилетняя выживаемость после инфаркта меньше, чем после большинства видов рака. Человеческое сердце не способно регенерировать после таких повреждений, и этой проблемой сейчас занимаются многие ученые, в т. ч. и специалисты из Университета Хьюстона (University of Houston).

Исследователи ищут способы, применение которых помогло бы восстанавливаться клеткам сердечных мышц. Количество этих клеток снижается в процессе старения организма.

Поврежденные ткани сердца замещаются соединительной тканью. Из-за этого сердце уже не может так же эффективно, как раньше, перекачивать кровь, и именно по этой причине сердечно-сосудистые заболевания не менее опасны, чем рак.

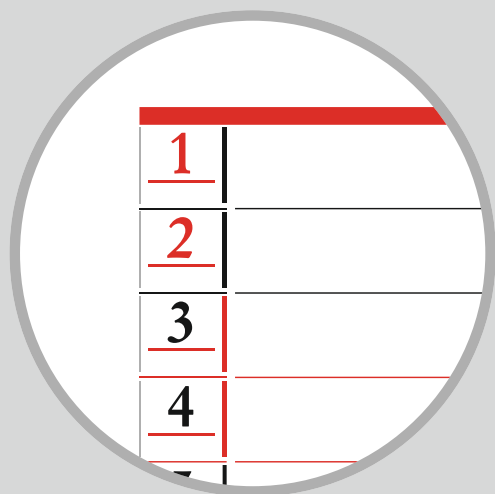
Один из ведущих авторов исследования – биохимик Ю Лю (Yu Liu) рассказал, что его группе удалось обнаружить новые регуляторы, работающие при формировании тканей сердца. Эти регуляторы, принадлежащие к одному из видов микроРНК, действуют на ранних этапах образования сердца, и их несложно доставить в нужную часть человеческого тела, что в будущем может быть полезным при непосредственной клинической работе.

В поисках решения Лю и его коллеги обратились к самым началам – они изучили, каким образом сердце формируется у эмбриона. Одной из задач ученых было выяснить, какие именно регуляторы превращают человеческие фибробласты в мышечную ткань этого органа. Профессор биохимии Роберт Шварц (Robert Schwartz), которому в составе другой группы удалось впервые создать из фибробластов кардиомиоциты, также участвовал в этом исследовании. Он заявил, что выявленные им, Ю Лю, и другими учеными регуляторы могут оказаться очень эффективными как при самостоятельном действии, так и при совместной работе с другими уже известными агентами влияния.

Научной группе удалось отследить процесс формирования тканей сердца в лабораторных условиях. Они идентифицировали около 140 видов микроРНК, присутствовавших в тех клетках, из которых росла ткань, а затем проверили, какие микроРНК запускают рост. В обоих случаях на первый план вышел кластер miR-322/503. Именно с ним исследователи планируют работать дальше. Ю Лю предположил, что результаты их работы уже через 5–10 лет можно будет использовать для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Сейчас он и его коллеги продолжают свои изыскания.



ДВАДЦАТЬ ВТОРАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ



Октябрь
2016



30	
1	
2	Уважаемые коллеги!
3	Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА)
4	приглашает вас принять участие в работе очередного
5	съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать
6	второй Объединенной Российской гастроэнтерологиче-
7	ской недели. Гастронеделя состоится в Москве
8	с 3 по 5 октября 2016 года в Российской академии
9	народного хозяйства и государственной службы при
10	Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84
11	(ст. метро «Юго-Западная»).
12	Программа Недели включает в себя обсуждение широ-
13	кого круга теоретических и практических проблем совре-
14	менной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии,
15	педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастро-
16	энтерологией дисциплин. Большинство приглашенных
17	докладчиков – признанные отечественные и зарубеж-
18	ные лидеры мнения.
19	В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологи-
20	ческой недели в нескольких залах будут проходить науч-
21	ные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях, будет
22	продолжено обсуждение стандартов и порядков оказа-
23	ния специализированной медицинской помощи и клини-
24	ческих рекомендаций по специальности «Гастро-
25	энтерология»; лучшие специалисты проведут клиниче-
26	ские симпозиумы Российской гастроэнтерологической
27	ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса.
28	Планируется представление коллективов и школ, в тече-
29	ние многих лет развивающих отечественную медицину.
30	В период проведения Гастронедели будет работать
31	выставка современных лекарственных препаратов, меди-
	цинской техники и технологий, применяемых в гастро-
	энтерологии и лечебном питании, и специализирован-
	ных изданий.
	Перед Неделей с 30 сентября по 2 октября 2016 года
	будет проведена Международная Осенняя сессия Нацио-
	нальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.
	Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефоны для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net, rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru, www.liver.ru.

И.Н. ДЬЯКОВ, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, «Ремедиум»

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРОЙНОЙ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА, БЛОКАТОРА КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ И СТАТИНА

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Она служит частой причиной сердечно-сосудистых осложнений и ранней инвалидизации. В России АГ различной степени тяжести могут иметь примерно 30% населения [1]. При развитии сердечно-сосудистых событий АГ выступает причинным фактором в 27% случаев у женщин и в 37% – у мужчин [2]. С АГ связаны порядка 14% инфарктов миокарда у мужчин и 30% – у женщин [3], 35% ишемических инсультов, 39% случаев хронической сердечной недостаточности у мужчин и 59% – у женщин, а также 56% случаев хронического поражения почек [4–6].

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, статины, фармакоэкономическая эффективность.

I.N. DYAKOV, I. I. MECHNIKOV Research Institute of Vaccines and Sera, Remedium
TREATMENT OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH HIGH OR VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK. PHARMACOECONOMIC EFFICIENCY OF A TRIPLE COMBINATION THERAPY CONTAINING ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR, CALCIUM CHANNEL BLOCKER AND STATIN

Arterial hypertension (AH) is one of the most common cardiovascular diseases and a frequent cause of cardiovascular complications and early disability. In Russia, AH of varying severity may affect about 30% of the population. [1] Hypertension is the causal factor for 27% of cardiovascular events in women and 37% in men. [2] AH accounts for about 14% of myocardial infarctions in men and 30% in women [3], 35% of ischemic strokes, 39% of chronic heart failures in men and 59% in women, and 56% of cases of chronic renal disease. [4–6]

Keywords: hypertension, ACE inhibitors, calcium channel blockers, statins, pharmacoeconomic efficiency.

Антигипертензивная терапия уменьшает риск общей смертности, развитие инсульта, ИБС, сердечной недостаточности и хронического поражения почек [7]. Длительное время при лечении артериальной гипертензии (АГ) в качестве основы применяют 4 класса препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов (БКК) и тиазидные диуретики [8, 9].

Важный фактор сердечно-сосудистого риска при АГ – уровень холестерина (особенно холестерина липопротеинов низкой плотности) в крови пациентов. Он определяет до 70% атрибутивного риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [10, 11]. Таким образом, одновременная гиполипидемическая и антигипертензивная терапия может оказать существенное влияние на снижения частоты развития сердечно-сосудистых

осложнений по сравнению с применением только антигипертензивного лечения [12]. Это обусловило возрастание в последние годы интереса к применению статинов – основного класса гиполипидемических препаратов – у пациентов с АГ [13]. Хотя приходится отметить, что данные клинических исследований эффективности добавления статинов к антигипертензивной терапии, представленные в литературе, весьма ограничены.

Другой важный подход к совершенствованию антигипертензивной терапии – применение фиксированных комбинаций препаратов. Результаты множества проспективных клинических исследований антигипертензивной терапии показывают, что в большинстве случаев монотерапия не позволяет достичь целевых значений АД (только в 30–40% случаев). Это обусловлено в первую очередь сложностью патогенеза АГ, в который вовлечены: активность симпатической нервной системы

и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, объем-зависимые механизмы [7, 9]. Например, в исследовании НОТ для достижения диастолического артериального давления (ДАД) <90 мм рт. ст. комбинированная терапия потребовалась в 63% случаев, ДАД < 85 мм рт. ст. – в 68%, а для ДАД < 80 мм рт. ст. – в 74% (причем среднее ДАД в этой группе составило 81 мм рт. ст., т. е. цель так и не была достигнута) [7, 14]. Кроме того, применение комбинированных препаратов повышает приверженность пациентов к терапии.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирована единственная тройная комбинация антигипертензивных препаратов и статина – препарат Эквамер (лизиноприл + амлодипин + розувастатин), выпускаемый компанией «Гедеон Рихтер». Ингибитор АПФ лизиноприл и БКК амлодипин активно применяются при лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями как в виде монопрепаратов, так и в комбинациях. Другой иАПФ, часто комбинируемый с амлодипином, – периндоприл. Однако фиксированные комбинации периндоприла и амлодипина со статином на фармацевтическом рынке России отсутствуют. Тем не менее выбор комбинации антигипертензивных и гиполипидемических препаратов для лечения пациентов с АГ, особенно пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, является важным медицинским вопросом.

Помимо эффективности терапии одним из ключевых факторов, влияющих на выбор медицинских технологий, являются затраты на их применение. В связи с этим представляется актуальным сопоставить затраты на применение комбинаций иАПФ + БКК со статинами при лечении АГ с целью минимизации расходования финансовых средств в условиях ограниченного финансирования системы здравоохранения.

ЦЕЛЬ

Оценить фармакоэкономическую эффективность применения комбинаций иАПФ, БКК и статинов при лечении пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поскольку данные об эффективности применения статинов в комбинации с иАПФ и БКК при АГ весьма ограничены, для основного сравнения подбирали комбинации препаратов, для которых опубликованы результаты клинических исследований. Данные по эффективности ком-

Одновременная гиполипидемическая и антигипертензивная терапия может оказать существенное влияние на снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с применением только антигипертензивного лечения

бинации амлодипин + лизиноприл + розувастатин были взяты из опубликованной в 2016 г. работы Kónyi A. et al. [15]. Это единственное исследование с сочетанным применением лизиноприла, амлодипина и статина. Для комбинации периндоприл + амлодипин в процессе информационного поиска были обнаружены данные по эффективности лечения АГ при совместном назначении atorvastatina – субанализ исследования EUROPA [16]. Кроме того, при проведении расчетов представлялось интересным оценить фармакоэкономическую эффективность добавления к комбинации амлодипин + периндоприл другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы – розувастатина. В связи с этим в качестве препаратов сравнения были выбраны комбинации препаратов, указанные в *таблице 1*. При выборе дополнительного статина к препаратам амлодипин + периндоприл использовали оригинальный препарат и наиболее продаваемый дженерик.

Данные о стоимости препаратов были взяты из базы данных IMS Health оптовый сектор за период январь – июнь 2016 г. Данные о стоимости препаратов приведены в *таблице 2*. Поскольку в указанных исследованиях применялись различные дозировки препаратов, для проведения расчетов определяли среднюю стоимость таблетки.

Ниже указаны режимы применения препаратов согласно официальным инструкциям о применении лекарственных

Таблица 1. Схема сравнения препаратов

Торговое название	Производитель комбинированного препарата	Компоненты			Дополнительный статин
		иАПФ	БКК	Статин	
Эквамер	Гедеон Рихтер	Лизиноприл	Амлодипин	Розувастатин	-
Престанс	Сервье	Периндоприл	Амлодипин	-	Аторвастатин*
					Розувастатин**
Дальнева	КРКА-РУС	Периндоприл	Амлодипин	-	Аторвастатин*
					Розувастатин**

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БКК – блокатор кальциевых каналов, * – в качестве дополнительного аторвастатина использовали оригинальный препарат Липримар (Пфайзер) либо наиболее продаваемый дженерик Аторис (КРКА-РУС); **8 – в качестве дополнительного розувастатина использовали оригинальный препарат Крестор (АстраЗенека) либо наиболее продаваемый дженерик Роксера (КРКА-РУС).

Таблица 2. Стоимость анализируемых препаратов

Торговое название	Упаковка	Стоимость упаковки, руб.
Эквимер	капс. 5 мг + 10 мг + 10 мг №30	609,22
	капс. 5 мг + 10 мг + 20 мг №30	686,94
	капс. 10 мг + 20 мг + 10 мг №30	710,62
Престанс	таб. 5 мг + 5 мг №30	499,85
	таб. 10 мг + 5 мг №30	634,99
	таб. 5 мг + 10 мг №30	665,32
	таб. 10 мг + 10 мг №30	662,89
Дальнева	таб. 5 мг + 4 мг №30	330,07
	таб. 5 мг + 8 мг №30	428,09
	таб. 10 мг + 4 мг №30	388,59
	таб. 10 мг + 8 мг №30	445,74
Липримар	таб. п/обол. 10 мг №100	1 473,94
	таб. п/обол. 10 мг №30	653,40
	таб. п/обол. 20 мг №14	790,85
	таб. п/обол. 20 мг №30	920,03
	таб. п/обол. 40 мг №30	967,13
	таб. п/обол. 80 мг №30	1 065,32
	таб. п/обол. 20 мг №100	2 175,95
Аторис	таб. п/обол. 20 мг №30	398,88
	таб. п/обол. 10 мг №30	313,64
	таб. п/обол. 10 мг №90	587,20
	таб. п/обол. 20 мг №90	997,83
	таб. п/обол. 40 мг №30	530,27
	таб. п/обол. 30 мг №30	393,78
	таб. п/обол. 20 мг №10	389,41
	таб. п/обол. 10 мг №10	273,53
	таб. п/обол. 40 мг №10	528,10
Крестор	таб. п/обол. 40 мг №28	3 971,46
	таб. п/обол. 5 мг №98	3 485,98
	таб. п/обол. 10 мг №7	485,57
	таб. п/обол. 20 мг №126	4 677,74
	таб. п/обол. 10 мг №98	4 569,53
	таб. п/обол. 10 мг №28	1 778,57
	таб. п/обол. 20 мг №28	2 818,79
	таб. п/обол. 10 мг №126	4 082,25
	таб. п/обол. 5 мг №28	1 275,35
Роксера	таб. п/обол. 15 мг 90	961,86
	таб. п/обол. 10 мг 90	1 022,35
	таб. п/обол. 5 мг 30	359,36
	таб. п/обол. 15 мг 30	579,22
	таб. п/обол. 10 мг 28	442,65
	таб. п/обол. 20 мг 30	674,77
	таб. п/обол. 10 мг 30	449,21
	таб. п/обол. 20 мг 90	1 539,05
	таб. п/обол. 20 мг 10	161,48
	таб. п/обол. 20 мг 14	146,00
	таб. п/обол. 5 мг 90	828,64

ных средств. Использование этих режимов при проведении расчетов возможно, поскольку анализируемые препараты статинов представлены в различных дозировках, что позволяет подобрать суточную дозу препарата, достаточную для достижения целей липидснижающей терапии, для приема в виде 1 таблетки. Перечисленные режимы дозирования учитывали при определении лекарственных затрат:

- Схема 1: Эквимер – 1 таб/сут ежедневно.
- Схема 2: Престанс 1 таб/сутки + Аторвастатин 1 таб/сут ежедневно
- Схема 3: Престанс 1 таб/сутки + Розувастатин 1 таб/сут ежедневно
- Схема 4: Дальнева 1 таб/сутки + Аторвастатин 1 таб/сут ежедневно
- Схема 5: Дальнева 1 таб/сутки + Розувастатин 1 таб/сут ежедневно

Объем затрат на лекарственную терапию рассчитывали для горизонта исследования 6 мес. (28 нед.), ограниченного длительностью исследования Kónyi A. et al. [15]. Общая продолжительность исследования EUROPA составляла 4,2 года, однако пациенты включались в него неодновременно, и средняя длительность терапии каждого пациента в анализируемом субанализе не указана [16]. При проведении расчетов было сделано допущение, что указанной эффективности пациенты достигают в течение 24-недельной терапии.

Поскольку анализируемые лекарственные средства обладают разным составом и, соответственно, различной эффективностью, прямое сравнение затрат на терапию не позволит провести точное сопоставление фармакоэкономической эффективности их применения. В этом случае целесообразно применение анализа «затраты – эффективность» с определением показателя CER (Cost-Effectiveness Ratio). Данный показатель определяется по формуле:

$$CER = DC/E,$$

где CER – показатель «затраты-эффективность», DC – прямые медицинские затраты (в данном случае – на лечение анализируемым препаратом), E – эффективность, выражаемая в единицах эффективности.

Основной целью добавления статинов к антигипертензивной терапии является снижение сердечно-сосудистого риска за счет достижения целевых уровней липидов крови. Достижение таких уровней не требует максимального гиполипидемического эффекта и возможно при использовании как аторвастатина, так и розувастатина

Показатель CER позволяет определить объем затрат, необходимых для достижения единицы эффективности. В представленной работе за единицу эффективности при расчете CER было принято снижение риска сердечно-сосудистой смерти на 1%.

Разницу в затратах на проводимую терапию рассчитывали по показателю «минимизации затрат» (CMR – Cost Minimisation Ratio), позволяющему оценить финансовую выгоду, получаемую при переходе с более затратной медицинской технологии на менее затратную. В классическом варианте CMR рассчитывается по формуле: $CMR = DC1 - DC2$, DC1 и DC2 – прямые затраты при применении более затратной и менее затратной медицинской технологии соответственно. Поскольку в данной работе сравниваются не прямые затраты, а CER, то формула для расчета разницы затрат будет выглядеть следующим образом:

$$CMR = CER1 - CER2,$$

где CMR – показатель разницы затрат; CER1 – затраты на единицу эффективности при применении более затратной медицинской технологии; CER2 – затраты на единицу эффективности при применении менее затратной медицинской технологии.

Для расчета дополнительных выгод, которые можно будет получить при переходе на менее затратную технологию, определяли показатель «упущенных возможностей», который показывает, сколько дополнительных пациентов могли бы получить лечение за счет перераспределения средств при переходе на менее затратный вариант терапии. Упущенные возможности рассчитывали по формуле:

$$Q = CMR / CER2,$$

где Q – показатель упущенных возможностей; CMR – показатель разницы затрат; CER2 – затраты на единицу эффективности при применении менее затратной медицинской технологии.

Данные по снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин взяты из результатов субанализа исследования EUROPA [16]. Расчет эффективности терапии комбинацией лизиноприл + амлодипин + розувастатин в отношении снижения риска сердечно-сосудистой смерти проводили по шкале SCORE для стран с высоким риском развития ИБС [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Лизиноприл + амлодипин + розувастатин (Эквимер) – единственная тройная фиксированная комбинация иАПФ, БКК и статина, зарегистрированная в нашей стране. Для оценки фармакоэкономической эффективности этой комбинации при лечении пациентов с АГ высокого и очень высокого риска в качестве препаратов сравнения использовали комбинированные препараты других иАПФ с амлодипином – Престанс (Сервье) и Дальнева (КРКА-РУС). К сожалению, данные об эффективности сочетанного применения комбинации амлодипин + периндоприл с розувастатином отсутствуют. В процессе информационного поиска была найдена одна работа – субанализ исследования EUROPA, в котором оценивалась эффективность

одновременного применения амлодипина, периндоприла и аторвастатина. В связи с этим в качестве основы для проведения расчетов в качестве компараторов для препарата Эквимер использовали комбинации Престанс + аторвастатин и Дальнева + аторвастатин. По данным базы данных IMS Health, аторвастатин оказался наиболее продаваемым статином за период январь – июнь 2016 г. – было реализовано более 5,6 млн упаковок. Вторым препаратом этой группы является розувастатин, который был реализован в первые 6 мес. 2016 г. в количестве почти 2,2 млн упаковок. В связи с этим представлялось актуальным оценить также фармакоэкономическую эффективность добавления к комбинации амлодипин + периндоприл ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы розувастатина. Как уже упоминалось, данные клинических исследований для тройной комбинации амлодипин + периндоприл + розувастатин отсутствуют. Однако следует учесть, что основной целью добавления статинов к антигипертензивной терапии является снижение сердечно-сосудистого риска за счет достижения целевых уровней липидов крови. Достижение таких уровней не требует максимального гиполипидемического эффекта и возможно при использовании как аторвастатина, так и розувастатина, для которых определены миллиграмм-эквивалентные концентрации, позволяющие добиться одинаковой эффективности.

По данным субанализа исследования EUROPA, у пациентов, получавших комбинацию иАПФ + БКК + статин, риск сердечно-сосудистой смерти снижался на 71%

Кроме того, наличие большого числа дозировок в лекарственных формах аторвастатина и розувастатина позволяет подобрать оптимальные суточные дозы для достижения целевых уровней липидов крови при однократном приеме в одной таблетке. Все это позволяет нам при проведении расчетов сделать допущение, что добавление розувастатина к комбинации амлодипин + периндоприл будет также эффективно, как и добавление аторвастатина. Таким образом, мы можем экстраполировать данные субанализа исследования EUROPA на комбинацию амлодипин + периндоприл + розувастатин для определения показателя CER.

В качестве ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы использовали оригинальные лекарственные средства и лидеры продаж по числу упаковок за первые 6 мес. 2016 г. среди дженериков, по данным IMS Health: для аторвастатина, соответственно, Липримар (Пфайзер) и Аторис (КРКА-РУС), для розувастатина, соответственно, Крестор (АстраЗенека) и Роксера (КРКА-РУС). Выше (табл. 1) были приведены комбинации препаратов, использованные для анализа.

В клинических исследованиях, на основании которых проводился расчет, анализируемые препараты применялись в различных дозировках. При этом, как видно из данных таблицы 2, стоимость упаковок препаратов изменяется непропорционально дозировке. Поскольку,

Таблица 3. Стоимость 1 таблетки анализируемых препаратов

Торговое название	Упаковка	Стоимость 1 табл., руб.	Средняя стоимость 1 табл., руб.
Эквимер	капс. 5 мг + 10 мг + 10 мг №30	20,31	22,30
	капс. 5 мг + 10 мг + 20 мг №30	22,90	
	капс. 10 мг + 20 мг + 10 мг №30	23,69	
Престанс	таб. 5 мг + 5 мг №30	16,66	20,53
	таб. 10 мг + 5 мг №30	21,17	
	таб. 5 мг + 10 мг №30	22,18	
	таб. 10 мг + 10 мг №30	22,10	
Дальнева	таб. 5 мг + 4 мг №30	11,00	13,27
	таб. 5 мг + 8 мг №30	14,27	
	таб. 10 мг + 4 мг №30	12,95	
	таб. 10 мг + 8 мг №30	14,86	
Липримар	таб. п/обол. 10 мг №100	14,74	30,45
	таб. п/обол. 10 мг №30	21,78	
	таб. п/обол. 20 мг №14	56,49	
	таб. п/обол. 20 мг №30	30,67	
	таб. п/обол. 40 мг №30	32,24	
	таб. п/обол. 80 мг №30	35,51	
	таб. п/обол. 20 мг №100	21,76	
Аторис	таб. п/обол. 20 мг №30	13,30	21,25
	таб. п/обол. 10 мг №30	10,45	
	таб. п/обол. 10 мг №90	6,52	
	таб. п/обол. 20 мг №90	11,09	
	таб. п/обол. 40 мг №30	17,68	
	таб. п/обол. 30 мг №30	13,13	
	таб. п/обол. 20 мг №10	38,94	
	таб. п/обол. 10 мг №10	27,35	
	таб. п/обол. 40 мг №10	52,81	
Крестор	таб. п/обол. 40 мг №28	141,84	63,63
	таб. п/обол. 5 мг №98	35,57	
	таб. п/обол. 10 мг №7	69,37	
	таб. п/обол. 20 мг №126	37,12	
	таб. п/обол. 10 мг №98	46,63	
	таб. п/обол. 10 мг №28	63,52	
	таб. п/обол. 20 мг №28	100,67	
	таб. п/обол. 10 мг №126	32,40	
	таб. п/обол. 5 мг №28	45,55	
Роксера	таб. п/обол. 15 мг 90	10,69	14,50
	таб. п/обол. 10 мг 90	11,36	
	таб. п/обол. 5 мг 30	11,98	
	таб. п/обол. 15 мг 30	19,31	
	таб. п/обол. 10 мг 28	15,81	
	таб. п/обол. 20 мг 30	22,49	
	таб. п/обол. 10 мг 30	14,97	
	таб. п/обол. 20 мг 90	17,10	
	таб. п/обол. 20 мг 10	16,15	
	таб. п/обол. 20 мг 14	10,43	
	таб. п/обол. 5 мг 90	9,21	

согласно инструкциям по применению, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы принимают 1 р/сут, было сделано допущение, что пациентам титровали суточную дозу статинов до минимальной эффективной с таким расчетом, чтобы они принимали ее в 1 таблетке. В связи с этим для проведения расчетов определяли среднюю стоимость 1 таблетки независимо от дозировки. Эту стоимость использовали для определения затрат на 6-месячный курс терапии. Результаты расчета представлены в *таблице 3*.

Поскольку анализируемые препараты имеют разное МНН, прямое использование анализа затрат для проведения сравнения их фармакоэкономической эффективности неприменимо. В связи с этим использовали анализ «затраты – эффективность». В качестве критерия эффективности было взято снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов; за единицу эффективности приняли снижение риска на 1%. По данным субанализа исследования EUROPA [16], у пациентов, получавших комбинацию иАПФ + БКК + статин, риск сердечно-сосудистой смерти снижался на 71%. В исследовании Kónyi A. et al. [15] этот показатель не определялся, однако было показано, что через 6 мес. терапии комбинацией лизиноприл + амлодипин + розувастатин в различных дозировках артериальное давление пациентов снизилось с 159,9 мм рт. ст. на момент начала исследования до 129,5 мм рт. ст. к его окончанию; уровень холестерина при этом снизился с 6,4 ммоль/л до 4,8 ммоль/л. Это позволило нам рассчитать снижение сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE для стран с высоким риском развития ИБС, рекомендованной Европейскими клиническими рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.) [17]. При таком изменении давления и уровня холестерина среднее снижение сердечно-сосудистого риска составит 70,5%. Используя эти данные, был проведен расчет показателя CER (*табл. 4*).

Таблица 4. Затраты на 6-месячный курс терапии и значение показателя CER из расчета на 1 человека

Схема терапии	Снижение риска сердечно-сосудистой смерти	Затраты на 24 нед. терапии, руб	CER, руб
Эквимер	70,5%	3 745,99	53,13
Престанс + Липримар	71%	8 564,69	120,63
Престанс + Аторис		7 018,60	98,85
Престанс + Крестор		14 138,06	199,13
Престанс + Роксера		5 884,15	82,88
Дальнева + Липримар		7 345,91	103,46
Дальнева + Аторис		5 799,82	81,69
Дальнева + Крестор		12 919,28	181,96
Дальнева + Роксера		4 665,36	65,71

Как видно из представленных данных, затраты на снижение риска сердечно-сосудистой смерти при применении препарата Эквамер в 1,2–3,8 раза ниже, чем при использовании анализируемых компараторов. Анализ чувствительности показывает, что Эквамер будет наиболее фармакоэкономически выгодным препаратом среди анализируемых комбинаций при возрастании цены на него вплоть до 23% при сравнении с комбинацией амлодипин + периндоприл + розувастатин и до 53% при сравнении с комбинацией амлодипин + периндоприл + аторвастатин.

Применение препарата Эквамер вместо комбинаций препаратов Дальнева и Престанс с аторвастатином и розувастатином позволяет в 1,2–3,8 раза снизить затраты на снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска

Для того чтобы оценить дополнительные выгоды, которые можно будет получить при переходе на применение препарата Эквамер вместо комбинаций Престанс + Липримар, Престанс + Аторис, Престанс + Крестор, Престанс + Роксера, Дальнева + Липримар, Дальнева + Аторис, Дальнева + Крестор, Дальнева + Роксера, применяли анализ «минимизации затрат» (CMR) и «упущенных возможностей» (Q). Поскольку в нашем анализе мы будем

Таблица 5. Минимизация затрат на достижение единицы эффективности и упущенные возможности из расчета на 1 человека

Схема терапии	CMR, руб.	Q, %
Эквамер vs Престанс + Липримар	67,21	125,8
Эквамер vs Престанс + Аторис	45,43	85,0
Эквамер vs Престанс + Крестор	145,71	272,8
Эквамер vs Престанс + Роксера	29,46	55,1
Эквамер vs Дальнева + Липримар	50,04	93,7
Эквамер vs Дальнева + Аторис	28,27	52,9
Эквамер vs Дальнева + Крестор	128,54	240,6
Эквамер vs Дальнева + Роксера	12,29	23,0

учитывать не прямые затраты, а значения CER, этот подход позволит определить размер экономии средств на достижение 1 единицы эффективности и определить, сколько дополнительно пациентов могли бы получить лечение за счет перераспределения средств при переходе на применение только Эквамера. Результаты расчетов представлены в таблице 5.

Таким образом, переход на применение препарата Эквамер при тех же затратах позволит добиться одинако-

ЭКВАМЕР®
АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

1 капсула 1 раз в день
УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!

Эквамер® – единственная тройная фиксированная комбинация для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией^{1,2}

ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- **24-часовая эффективная терапия** артериальной гипертензии и дислипидемии со статистически значимым снижением уровня АД, ОХС^{2,3,4}
- **Благоприятный профиль безопасности** с планомерным снижением АД и отсутствием клинически значимого отклонения уровня печеночных ферментов и креатинина крови⁴
- **Улучшение приверженности терапии** благодаря однократному приему⁵

1. <http://grfs.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%D0%90%D0%BC%D0%BB%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%BF%D0%88%D0%BD%2b%D0%98%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BB+%D1%80%D0%BE%D0%B7%D1%83%D0%B2%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%BD&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=1®type=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>. 2. См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквамер®. 3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10–15. 4. Карпов Ю.А. РМЖ № 27, 2015, стр. 1581–1583. 5. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34: 2194.

ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедон Рихтер» (Венгрия): Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 8. Тел.: +7 (495) 987 15 55, факс: +7 (495) 987 15 56. www.g-richter.ru

На правах рекламы

Для медицинских и фармацевтических работников.

вого снижения риска сердечно-сосудистой смертности дополнительно у 22,9–272,7% пациентов. Соотношение пациентов при этом составит:

- Эквамер : Престанс + Липримар = 100:44;
- Эквамер : Престанс + Аторис = 100:54;
- Эквамер : Престанс + Крестор = 100:27;
- Эквамер : Престанс + Роксера = 100:64;
- Эквамер : Дальнева + Липримар = 100:52;
- Эквамер : Дальнева + Аторис = 100:65;
- Эквамер : Дальнева + Аторис = 100:29;
- Эквамер : Дальнева + Аторис = 100:81.

Из проведенных расчетов становится очевидно, что комбинированный препарат Эквамер (лизиноприл + амлодипин + розувастатин) является фармакоэкономически наиболее выгодным лекарственным средством по сравнению с комбинациями препаратов Престанс + Липримар, Престанс + Аторис, Дальнева + Липримар, Дальнева + Аторис (периндоприл + амлодипин + аторвастатин) и Престанс + Крестор, Престанс + Роксера, Дальнева + Крестор, Дальнева + Роксера периндоприл + амлодипин + розувастатин). В условиях ограниченности финансирования системы здравоохранения в настоящее время снижение затрат на лекарственную терапию в 1,2–3,8 раза при той же эффективности делает Эквамер препаратом выбора для лечения пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

ВЫВОДЫ

- Добавление статинов к комбинации антигипертензивных препаратов амлодипина и иАПФ у пациентов высокого риска значительно снижает риск смерти от сердечно-сосудистых причин на 70,5–71%.
- Применение фиксированной комбинации амлодипин + лизиноприл + розувастатин (Эквамер) является фармакоэкономически более эффективным в сравнении с комбинациями препаратов амлодипин + периндоприл (Престанс или Дальнева) с оригинальными препаратами Липримар (аторвастатин) и Крестор (розувастатин) либо лидерами продаж среди дженериков Аторис (аторвастатин) и Роксера (розувастатин).
- Применение препарата Эквамер вместо комбинаций препаратов Дальнева и Престанс с аторвастатином и розувастатином позволяет в 1,2–3,8 раза снизить затраты на снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска. Это позволит обеспечить терапией дополнительно 22,9–272,7% пациентов.
- Тройная фиксированная комбинация амлодипин + лизиноприл + розувастатин (Эквамер) является фармакоэкономически наиболее эффективной, чем иАПФ + БКК + статин, для лечения пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска.



ЛИТЕРАТУРА

- Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J. Am. Soc. nephrol.*, 2003, 14: 2934–2941.
- Kesselheim A et al. *JAMA*, 2003, 300: 2514–2526.
- Laguna-Goya N, Blazquez-Perez A, Pozo-Hernandez C. Regulation about generics approval. *Farm Hosp*, 2006 novDec, 30(6): 379–384.
- Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD et al. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*, 2006, 37: 2493–2498.
- Rabbani A, Alexander GC. Out-of-pocket and total costs of fixed-dose combination antihypertensives and their components. *Am. J. Hypertens.*, 2008, 21(5): 509–513.
- Saleh SS, Szebenyi S, Carter JA, Zacher C, Belletti D. Patterns and associated health services costs of antihypertensive drug modifications. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 2008, 10(1): 43–50.
- Олейникова Г.Л. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. *ПМЖ*, 2008, 21: 1470. / Oleinikova G.L. Combination therapy of hypertension. *RMZ*, 2008, 21: 1470.
- Глезер М.Г. Отдадут ли первенство β-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертонии? Материалы образовательного мастер-курса по артериальной гипертонии и сердечно-сосудистому риску. Консилиум (экстравыпуск), 2007, 11. / Glezer M.G. Will β-blockers yield precedence in the treatment of hypertension? Proceedings of the educational master course on hypertension and cardiovascular risk. *Consilium (extra issue)*, 2007, 11.
- Кондейевский Ж.М. Карманные рекомендации для врачей по ведению пациентов с гипертонией. Под ред. С.В. Недогода, А.О. Конради. М.: Ремедиум, 2015. / Kondeyevski D.M. Pocket guidelines for the management of patients with hypertension. Ed. by S.V. Nedogoda, S.A. Conradi. M.: Remedium, 2015.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002 Dec 14, 360(9349): 1903–13.
- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*, 2015 Apr 2, 372(14): 1333–41.
- SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*, 2015 Nov 26, 373(22): 2103–16.
- Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. и др. «Новейшая история» лекарственной терапии больных артериальной гипертонией: только ли антигипертензивная терапия? *Consilium Medicum*, 2016, 18(5). / Gilyarevsky S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. et al. "The contemporary history" of drug therapy in patients with hypertension: is it only antihypertensive therapy? *Consilium Medicum*, 2016, 18(5).
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*, 1998, 351: 1755–62.
- Kónyi A, Sárszegi Z, Hild G, Gaszner B. Safety and effectiveness of combined antihypertensive and cholesterol-lowering therapy in high-/very high-risk patients. *J Comp Eff Res*, 2016 Jul, 5(4): 355–64.
- Bertrand ME, Vlachopoulos C, Mourad JJ. Triple Combination Therapy for Global Cardiovascular Risk: Atorvastatin, Perindopril, and Amlodipine. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2016 Aug, 16(4): 241–53.
- Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.). *Российский кардиологический журнал*, 2012, 4(96), приложение 2. / The 2012 European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*, 2012, 4(96), supplement 2.

СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАНЗИТОРНЫМИ ИШЕМИЧЕСКИМИ АТАКАМИ

Данная статья посвящена актуальной проблеме кардиологии – оптимизации диагностического подхода к больным гипертонической болезнью (ГБ), осложненной цереброваскулярной патологией в виде транзиторных ишемических атак (ТИА). Определена патогенетическая роль окислительного стресса в развитии ТИА при ГБ. В статье представлены данные о диагностической значимости метода определения карбонильных групп белков как о новом тесте по определению продуктов окисления белков у больных ГБ с вероятностью возникновения ТИА.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, транзиторные ишемические атаки, окислительный стресс.

A.I. MARTYNOV, MD, Prof., RAS academician, V.L. YUN, G.N. GOROKHOVSKAYA, MD, Prof., E.Y. MAYCHUK, MD, Prof., D.A. MARTYNOV
SBEI HPE Evdokimov MSMSU of the Ministry of Health of Russia
STATE OF OXYDATIVE STRESS IN HYPERTONIC DISEASE COMPLICATED BY TRANSITORY ISCHEMIC ATTACKS

This article is devoted to actual problem of cardiology – optimization of the diagnostic approach to patients with essential hypertension (EH) complicated by cerebrovascular pathology in the form of transient ischemic attack (TIA). Defined pathogenetic role of oxidative stress (OS) in the development of TIA in GB. The article presents data about the diagnostic value of the determination method of CARB-PR, as a new test for determination of protein oxidation products in patients with GB with a probability of occurrence of TIA.

Keywords: hypertension, transient ischemic attack, oxidative stress.

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является одной из приоритетных проблем современной медицины ввиду увеличения с каждым годом процента смертности и инвалидизации населения. Так, в 2011 году в России было признано инвалидами 349 700 больных [1]. Гипертоническая болезнь (ГБ) – самое распространенное ССЗ во многих странах мира. Несмотря на современные возможности интенсивного лечения ГБ, отмечен рост ее осложнений, в т. ч. цереброваскулярной сосудистой патологии, одной из форм которой являются транзиторные ишемические атаки (ТИА) головного мозга. Лекарственная терапия ГБ с резким снижением артериального давления (АД) на поздних этапах цереброваскулярной болезни может способствовать дестабилизации мозгового кровообращения. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) занимают второе место в структуре смертности. Повторное нарушение мозгового кровообращения в течение 5 лет развивается у каждого пятого больного, перенесшего ТИА. Общее число больных с ТИА в анамнезе в мире превышает 50 млн [2].

Проблема ГБ и ТИА остается весьма актуальной. Неконтролируемое повышенное АД приводит к риску возникновения ТИА и другим сосудистым катастрофам. Контроль АД является необходимым звеном в профилактике всех сосудистых осложнений (инсультов, инфарктов), при этом ключевым моментом является своевременная диагностика патологических нарушений [3, 4]. На данный момент имеющиеся в арсенале практикующих врачей методы обследования больного, в т. ч. методы нейровизуализации и др., помогают определить данные патологического состояния, при этом необходимость в понимании и верификации изменений в системе кровообращения,

характерных как для ГБ с ТИА, так и для других заболеваний, приводивших к тяжелым и необратимым последствиям, только возрастает.

Сомнений по поводу своевременной диагностики патологических отклонений в случае ГБ с ТИА (как, в принципе, и в других случаях тяжелых состояний с необратимыми последствиями) не остается. В связи с чем необходимость в развитии новых современных методов диагностики возрастает с каждым годом, при этом сохраняется прямая зависимость с ростом подобных заболеваний во всем мире.

В последнее время уделяется внимание новой концепции роли окислительного стресса (ОС) в повреждении клеток, обусловленных ишемией [5, 6].

ОС – это резкое усиление окислительных процессов (свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов (ПОЛ)) при недостаточности системы антиоксидантной защиты. Определение ОС ввел Sies в своей книге Oxidative Stress. Образующиеся в процессе ПОЛ гидроперекиси представляют собой высокотоксичные соединения, которые действуют разрушающе на мембрану и внутриклеточные структуры клетки. Разрушение липидной основы мембраны, выход большого количества жирных кислот активируют образование эйкозаноидов, способствующих агрегации форменных элементов крови, образованию фактора активации тромбоцитов и вазоконстрикции, что создает дополнительные нарушения микроциркуляции и усугубляет ишемический процесс [7].

Состояние проантиоксидантной системы в процессе старения является одним из патогенетических факторов, определяющих вероятность развития различных патологических состояний, которые обусловлены снижением мозго-

Таблица. Показатели окислительного стресса

Показатель	I группа (ГБ с ТИА) (n=37)	II группа (ГБ без ТИА) (n=34)	III группа (n=30)
КАРБ-ПР, нмоль/мл	0,89±0,27	0,75±0,23*#	0,5±0,04
КСС-Б, нмоль/мл	0,61±0,12	0,59±0,13*	0,304±0,14

*p<0,001 – различия достоверны по сравнению с контрольной группой;
#p<0,05 – различия достоверны по сравнению с I группой (p=0,037).

вого кровотока и, соответственно, возникновением гипоксии тканей, приводящей к развитию ОС [6–8]. В связи с этим актуальность разработки методов диагностики ОС для клинической неврологии, кардиологии очевидна. С целью оптимизации профилактических мероприятий, направленных на предупреждение цереброваскулярных осложнений ГБ (ТИА и инсульта), необходим поиск диагностических критериев данного заболевания с риском неблагоприятного течения и прогрессирования этого процесса.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явился 101 больной. Все обследованные больные были разделены на 3 группы: основную, группу сравнения, группу контроля. Основную группу (I) составили 37 больных ГБ с ТИА, группу сравнения (II) – 34 больных ГБ без ТИА, группу контроля (III) – 30 условно здоровых лиц.

Больные, входящие в основную группу, ввиду остро развившейся ситуации, были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом ТИА, верифицированный клинически и результатами компьютерной и магнитно-резонансной томографии, что позволило исключить из исследования пациентов с ОНМК и другими поражениями головного мозга. Больные группы сравнения были госпитализированы в отделение кардиологии. При поступлении в соответствующие отделения осуществлялся забор крови из локтевой вены в подготовленную пробирку для исследования ОС по двум маркерам: кобальт-связывающей способности белков сыворотки крови (КСС-Б) и содержанию карбонильных групп белков (КАРБ-ПР).

Группы были сопоставимы по полу – основная группа состояла из 37 больных, из них 78% (n=29) женщин и 22% (n=8) мужчин, средний возраст которых составил 63,34±2,47 и 58,75±5,27 лет соответственно. В группе сравнения из 34 больных 73% (n=25) составили женщины и 27% (n=9) мужчины, средний возраст составил 67,76±2,37 и 60,78±3,61 лет соответственно.

Возраст обследованных больных в I группе был в диапазоне от 35 до 95 лет, во II группе – от 44–90 лет. Различия по возрасту между группами оказались статистически не значимыми (p>0,05).

Контрольную группу составили 30 условно здоровых лиц, из них 13 мужчин и 17 женщин, средний возраст 51,3±1,53 года, у которых в анамнезе отсутствовали эпизоды ГБ с ТИА. При визитах цифры АД находились в пределах референсных значений (до 139/89 мм рт. ст.).

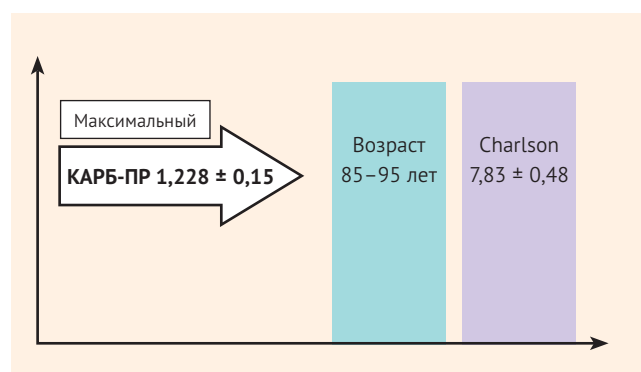
Результаты и обсуждение. В результате исследования ОС у больных ГБ с ТИА при сравнении с контрольной группой выявлены статистически достоверные различия

по маркерам КАРБ-ПР и КСС-Б: 0,89±0,27 и 0,61±0,12 соответственно. При сравнении I и II групп между собой статистически значимым оказался показатель КАРБ-ПР 0,89±0,27 против 0,75±0,23, показатель КСС-Б со значениями в I, II группах 0,61±0,12 против 0,59±0,13 оказался недостоверным (табл.).

При выявлении максимального различия показателей ОС I группы от контрольной и II группы отмечены резкие изменения ОС в виде повышения КАРБ-ПР максимально в 3,6 раза, КСС-Б – в 2,8 раза при сравнении со средними значениями контрольной группы, и в 2,4 и 1,5 раза при сравнении со средними значениями II группы.

Случаи нарастания отклонений показателя КАРБ-ПР у больных ГБ с ТИА соответствовали случаям увеличения возраста пациентов. Так, максимальные отклонения КАРБ-ПР 1,228±0,15 с прямой корреляцией средней силы соответствовали возрасту 85–95 лет и наиболее высокому индексу коморбидности по Charlson 7,83±0,48 (r=0,39, r=0,35, p<0,05), включая случай трансформации ГБ с ТИА в ишемический инсульт за время пребывания больных в стационаре с дальнейшим летальным исходом (рис.).

Рисунок. Максимальный показатель КАРБ-ПР, нмоль/мл



Также было отмечено наличие достоверных корреляционных связей КАРБ-ПР с длительностью клинических проявлений, и выявление максимальных значений именно в острый период позволяет маркер КАРБ-ПР рассматривать как диагностический метод определения стадии ТИА: начальной, острой, стихания.

Наряду с изменениями показателей КАРБ-ПР, было отмечено повышение и КСС-Б у больных ГБ с ТИА. Так, при выявлении максимального различия показателей ОС I группы от контрольной и II группы отмечены резкие изменения ОС в виде повышения КСС-Б в 2,8 раз и в 1,5 раза при сравнении со средними значениями II группы, но эти данные не являлись диагностически значимыми в случае развития ТИА у больных ГБ.

Возможно, полученные данные свидетельствуют о сохранении защитно-приспособительной эндогенной антиоксидантной системы у пациентов с ГБ, позволяющей предотвратить развитие постишемических повреждений вещества мозга, которые у больных с ТИА останавливаются на стадии кратковременной функциональной недостаточности, обусловленной транзиторным энергетическим дисбалансом.

Заключение. Выраженное повышение свободно-радикального окисления при истощении антиоксидантных защитных механизмов влияет на дестабилизацию ГБ и прогрессирование системного атеросклероза различной локализации, тем самым нарушая биологически активные компоненты гомеостаза, приводя к развитию цереброваскулярных осложнений в виде ТИА. Нарушение окислительного метаболизма, нарушение коагуляционного гемостаза, возраст, патологическая вариабельность АД, ПАД, негативное влияние на сосудистую стенку через дислипидемию, гипергликемию на фоне ухудшения клинической картины и выраженной коморбидности усугубляет течение ГБ, подавляя синтез эндогенного оксида азота, вызывая повреждение ткани мозга. Указанные механизмы в комплексе формируют условия для истощения антиоксидантного потенциала клетки, способствуя прогрессированию атерогенеза и развитию цереброваскулярных осложнений ГБ в виде ТИА [9–11].

ОС лежит в основе многих заболеваний, в т. ч. сердечно-сосудистой системы. Несомненно, что ОС связан с прогрессированием атеросклероза [9, 10]. В нашей работе показано, что при ГБ с ТИА происходит значительное повышение интенсивности процессов ОС. Это может являться причиной нестабильности атеросклеротической

бляшки с одной стороны, а с другой – приводить к осложненному течению заболевания.

В настоящее время существует достаточно данных об активации и особенностях процессов ПОЛ при различных видах патологии [12–14], значительно меньше внимания уделяется вопросу о возможности и наличии в условиях ОС свободно-радикальной модификации белковых структур [11]. Проведенные исследования в этом направлении доказывают, что влияние активных форм кислорода, наряду с липидами, может распространяться и на белки, в т. ч. на белковые компоненты ферментов, рецепторов, ионных каналов плазматических мембран, определяющих возможность нормального функционирования различных клеток и тканей в целостном организме.

Мы оценили два показателя этого процесса КАРБ-ПР и КСС-Б для стратификации риска у категории больных ГБ с целью выявления диагностического предиктора ТИА, в результате чего диагностически значимым верифицирован маркер ОС КАРБ-ПР со значением $0,89 \pm 0,27$ нмоль/мл, в связи с чем целесообразно его включить в обследование больных ГБ с целью своевременной диагностики прогрессирования заболевания и развития осложнений, что представляет собой высокую практическую значимость в системе здравоохранения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев С.А., Оганов Р.Г., Ступин В.А. Проблемы и перспективы коррекции промежуточного метаболизма у больных с сосудистой коморбидностью // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9. – № 3. – С. 317–322./Rumyantseva S.A., Oganov R.G., Stupin V.A. Problems and prospects of correction of intermediary metabolism in coronary comorbidity patients // Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii. – 2013. – V. 9. – No. 3. – P. 317–322.
2. Суслина З.А., Фоякин А.В., Пирадов М.А. Современное состояние и перспективы кардионеврологии // Анн клин и экспер неврол. – 2009. – Vol. 1. – P. 51–7. /Suslina Z.A., Fonyakin A.V., Piradov M.A. Modern state and prospects of cardioneurology // Ann Klin I Exper Neurol. – 2009. – Vol.1. – P. 51–7.
3. Hata Y., Muratani H., Kimura Y. et al. Offic ce BP variability as a predictor of acute myocardial infarction in elderly patients receiving antihypertensive therapy // J. Hum. Hypertens. – 2002. – Vol. 16, № 2. – P. 141–146.
4. Kannel W. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study // Am. J. Hyper- 2000. – Vol. 13 (Pt. 2). – P. 3–10.
5. Чернадчук С.С., Федорко Н.Л., Захариевой З.Е. Методы оценки состояния оксидантной и антиоксидантной систем биологических объектов. – М.: Одесса, 2010. – 53с./Chernadchuk S.S., Fedorko N.L., Zakharievoy Z.E. Methods of evaluation of the state of oxidant and anti-oxidant systems of biological objects. – M.: Odessa, 2010. – 53 p.
6. Э.Ю. Соловьева, О.А. Азизова, А.В. Асейчев с соавт. Взаимосвязь маркеров окислительного стресса с клиническим течением хронической ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – 9. – С. 21–27./E.Y. Solovieva, O.A. Azizova, A.V. Aseychev et al. Interrelation of oxidative stress markers with clinical course of the chronic brain ischemia // Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii. – 2013. – 9. – P. 21–27.
7. Скворцова В.И., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К. с соавт. Оксидантный стресс и кислородный статус при ишемическом инсульте // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – № 1. – С. 30–36./Skvortsova V.I., Nartsissov Y.R., Bodykhov M.K. et al. Oxydative stress and oxygene status at ischemic stroke // Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii. – 2007. – No.1. – P. 30–36.
8. Азизова О.А., Гао. Л.Н., Думикян А.Ш. и др. Прогностическое значение динамики показателей оксидантного стресса у больных со стабильной ишемической болезнью сердца // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 4. – № 1. – С. 4–9./Azizova O.A., Gao L.N., Dumikyan A.S. et al. Prognostic value of dynamics of oxidative stress values in patients with stable ischemic heart disease // Kardiologia I Serdechno-Sosudistaya Khirurgia. – 2011. – Vol. 4. – No.1. – P. 4–9.
9. Крайдашенко О.В., Абрамов А.В., Шальмина М.А. Проявления процессов оксидантного стресса у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с ишемией миокарда // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 5. – С. 32–35./Kraydashenko O.V., Abramov A.V., Shalmina M.A. Manifestations of oxidative stress processes in patients of elderly and old age with ischemic heart disease: interrelation with myocardium ischemia // Zaporozhsky Meditsinsky Zhurnal. – 2012. – No.5. – P. 32–35.
10. Е.В. Оскола, А.Т. Тихазе, А.Т. Шубина с соавт. Окислительный стресс вызывает увеличение жесткости артерий у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом 2 типа // Кардиологический вестник. – 2014. – 1. – С. 58–67./E.V. Oskola, A.T. Tikhaze, A.T. Shubina et al. Oxydative stress causes increase of artery rigidity in patients with diseases of the cardiovascular system and diabetes mellitus of Type 2 // Kardiologicheskyy Vestnik. – 2014. – 1. – P. 58–67.
11. Габитова Д.М., Рыжикова В.О., Рыжикова М.А. Влияние антиоксидантных веществ на процессы свободно-радикального окисления // Башкирский химический журнал. – 2006. – Т. 13. – № 4. – С. 120–122./Gabitova D.M., Ryzhikova V.O., Ryzhikova M.A. Effect of antioxidant substances on processes of free radical oxydation // Bashkirsky Khimichesky Zhurnal. – 2006. – Vol. 13. No. 4. – P. 120–122.
12. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Роль окислительного стресса в прогрессировании атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 2. – С. 69–72./Grigorieva N.Y., Kuznetsov A.N., Sharabrin E.G. Role of oxidative stress in progression of atherosclerosis in patients with ischemic heart disease in a combination with chronic obstructive pulmonary disease // Sovremennyye Tekhnologii v Meditsine. – 2011. – No.2. – P. 69–72.
13. Пчелинцев В.П., Симагина И.В. Перикисное окисление липидов и вариабельность сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной фибрилляцией предсердий // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 5. – С. 96–98./Pchelintsev V.P., Simagina I.V. Peroxide oxidation of lipids and variability of cardiac rhythm in patients with ischemic heart disease with paroxysmal atrial fibrillation // Fundamentalniye Issledovaniya. – 2009. – No.5. – P. 96–98.
14. Туркина С.В., Стаценко М.Е., Шалаева С.С. Перекисное окисление липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты у пациентов с диабетической автономной кардиальной нейропатией и хронической сердечной недостаточностью // Кардиология в Белоруси. – 2011. – № 5. – С. 171–173./Turkina S.V., Statsenko M.E., Shalaeva S.S. Lipid peroxidation and activity of antioxidant protection enzymes in patients with diabetic autonomous cardiac neuropathy and chronic cardiac insufficiency // Kardiologia v Belorusi. – 2011. – No.5. – P. 171–173.

О.Д. ОСТРОУМОВА^{1,2}, д.м.н., профессор, А.А. ЗЫКОВА¹, к.м.н.

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ РАМИПРИЛ/АМЛОДИПИН В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНии, ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И САХАРНОГО ДИАБЕТА

Обзор посвящен проблеме поражения почек как органа-мишени артериальной гипертензии. Представлены данные о распространенности хронической болезни почек при артериальной гипертензии (АГ), диагностике и подходах к лечению. С позиций современных рекомендаций по лечению АГ рассмотрены вопросы о целевых уровнях артериального давления у больных с сочетанным поражением почек и/или сахарным диабетом, выборе антигипертензивных препаратов в данных клинических ситуациях, прежде всего рациональных комбинаций антигипертензивных средств. Обсуждаются результаты исследований, свидетельствующие о преимуществах комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с антагонистом кальция для лечения больных с АГ, сахарным диабетом и поражением почек. Подчеркиваются преимущества рамиприла для лечения данной категории больных. Приведены данные крупного исследования RAMONA, в котором выявлена высокая эффективность и безопасность, а также положительные метаболические эффекты фиксированной комбинации рамиприла с амлодипином.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, рамиприл, амлодипин.

O.D. OSTROUMOVA^{1,2}, MD, Prof., A.A. ZYKOV¹, PhD in medicine

¹Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University

²Sechenov First Moscow State Medical University

EFFECTIVENESS OF FIXED COMBINATION OF RAMIPIL/AMLODIPINE IN THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION, CHRONIC KIDNEY DISEASE AND DIABETES MELLITUS

The review is devoted to the problem of kidney damage as the arterial hypertension target organ. The data on prevalence of chronic renal disease at arterial hypertension, diagnostics and on approaches to therapy are provided. From positions of modern recommendations on therapy of arterial hypertension issues of target levels of arterial pressure in patients with combined kidney damage and/or diabetes mellitus, selection of antihypertensive drugs in these clinical situations, first of all, rational combinations of antihypertensive drugs are provided. Results of studies evidencing advantages of a combination of the angiotensin-converting ferment with calcium antagonist for therapy of drugs with arterial hypertension, diabetes mellitus and kidney damage are discussed. Advantages of ramipril for therapy of this category of patients are highlighted. The article provides data on the large RAMONA study that identified its high effectiveness and safety as well as positive metabolic effects of the fixed combination of ramipril with amlodipine.

Keywords: arterial hypertension, chronic renal disease, diabetes mellitus, glomerular filtration rate, antihypertensive therapy, fixed combinations of antihypertensive drugs, ramipril, amlodipine

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска развития как сердечно-сосудистых, так и почечных осложнений [1–3]. По результатам регистра NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), хронической почечной недостаточностью различной степени тяжести страдают до 20% лиц с АГ [4, 5]. Гипертензивный нефроангиосклероз среди причин диализной стадии хронической болезни почек (ХБП) занимает в США второе место, в Японии – третье. У европейцев ХБП при гипертонической болезни развивается реже и прогрессирует медленнее, чем у гипертоников афроамериканцев. Однако за последние 10 лет наблюдения за больными-европейцами с морфологически подтвержденным диагнозом гипертензивного нефроангиосклероза частота ХБП IV–V стадий увеличилась почти в 2 раза [6]. Связь между уровнем артериального давления (АД) и сердечно-сосудистыми и

почечными осложнениями и смертностью изучалась в большом числе обсервационных (наблюдательных) исследований [2]. Офисное АД находится в независимой непрерывной связи с частотой ряда сердечно-сосудистых событий (инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти, сердечной недостаточности и периферическим поражением артерий), а также с терминальной стадией болезни почек (ТСБП) [3, 7, 8] во всех возрастных и этнических группах [7–11]. Данная взаимосвязь выявлена начиная с высоких значений АД и продолжается до относительно низких значений – 110–115 мм рт. ст. для систолического АД (САД) и 70–75 мм рт. ст. для диастолического АД (ДАД) [2, 9, 11].

В связи с важностью бессимптомного поражения органов-мишеней (ПОМ) как промежуточного этапа детерминанты общего сердечно-сосудистого риска, сердечно-сосудистого и кардио-ренального континуумов,

необходимо со всей тщательностью выявлять признаки поражения ПОМ, используя, по показаниям, соответствующие методики. Следует отметить, что в настоящее время накоплено очень много доказательств важнейшей роли бессимптомного ПОМ в определении риска у лиц с повышенным АД и без него [1–3]. Важным аргументом за целесообразность выявления ПОМ в повседневной клинической практике является тот факт, что любой из четырех маркеров органного поражения (микроальбуминурия, повышение скорости пульсовой волны, гипертрофия миокарда левого желудочка и наличие бляшек в сонных артериях) являются независимыми от стратификации по SCORE предикторами сердечно-сосудистой смертности [12–14].

Одним из органов-мишеней АД являются почки [1–3]. Диагноз обусловленного АД поражения почек основывается на обнаружении сниженной функции почек и/или повышенной экскреции альбумина с мочой [15]. Сразу же при выявлении ХБП ее классифицируют в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), которую рассчитывают по формуле сотрудничающей группы по эпидемиологии ХБП (CKD-EPI) [16]. При рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² выделяют три стадии ХБП: 3 стадию (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) и 4 и 5 стадии (СКФ менее 30 и 15 мл/мин/1,73 м² соответственно) [17]. Эти формулы помогают выявить легкую степень нарушения функции почек, когда показатели креатинина все еще остаются в пределах нормы [18]. В то время как повышение концентрации креатинина в сыворотке или снижение рСКФ указывают на ухудшение функции почек, повышение мочевого экскреции альбумина или белка указывает, как правило, на поражение фильтрационного барьера клубочков. Показано, что микроальбуминурия служит предиктором развития явной диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов [19], в то время как наличие явной протеинурии в целом указывает на уже сформировавшееся поражение паренхимы почек [20]. Было показано, что у больных АД с наличием и отсутствием СД микроальбуминурия, даже не превышающая обычные пороговые значения, является предиктором сердечно-сосудистых событий [21–28]. В нескольких исследованиях описана непрерывная связь между сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертностью, с одной стороны, и отношением альбумина к креатинину мочи >3,9 мг/г у мужчин и >7,5 мг/г у женщин – с другой [28, 29]. Как в общей популяции, так и у больных СД одновременное увеличение экскреции белка с мочой и снижение рСКФ указывает на больший риск сердечно-сосудистых и почечных событий, чем каждая аномалия по отдельности; таким образом, эти факторы риска являются независимыми и кумулятивными [30, 31]. Пороговое значение микроальбуминурии выбрано произвольно на уровне 30 мг/г креатинина [31]. В заключение следует отметить, что обнаружение нарушенной функции почек у больного АД, выражающееся в виде любого из упомянутых выше нарушений, представляет собой очень мощный и часто встречающийся предиктор заболеваемости и смертности [23, 32–35]. По этой причине рассчитывать

СКФ и определять микроальбуминурию рекомендуется у всех больных АД [1, 2]. В этой связи в европейских рекомендациях по диагностике и лечению АД (2013 г.) констатируется, что всем больным АД рекомендуется определять уровень креатинина в сыворотке и рассчитывать СКФ, определять протеинурию (по тест-полоске) и микроальбуминурию и ее соотношение с мочевого экскрецией креатинина (уровень доказанности Ib) [2]. Эти же положения содержатся и в российских рекомендациях по АД [1].

Важнейшими задачами медикаментозной антигипертензивной терапии у больных с АД и поражением почек является достижение целевого АД и уменьшение микроальбуминурии и протеинурии, поскольку эти факторы являются предикторами неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий [1–3]. Поэтому при выборе антигипертензивных препаратов следует в обязательном порядке учитывать их влияние на прогноз таких пациентов (прежде всего, по данным рандомизированных клинических исследований) и их способность снижать уровень АД и экскрецию белка с мочой [1–3].

Было показано, что у больных АД с наличием и отсутствием СД микроальбуминурия, даже не превышающая обычные пороговые значения, является предиктором сердечно-сосудистых событий

В обсервационных исследованиях выявлена прямая связь между уровнем АД и прогрессированием ХБП вплоть до развития ТСБП [36]. С другой стороны, в мета-анализе интервенционных исследований у больных недиабетической нефропатией прогрессирование ХБП коррелировало с достигнутым АД, причем самое медленное прогрессирование отмечалось у больных с уровнем САД на фоне терапии в диапазоне 110–119 мм рт. ст. [37]. Однако эти обсервационные данные не подтверждаются результатами трех исследований, в которых больных ХБП рандомизировали на более низкие (<125–130 мм рт. ст.) или более высокие (< 140 мм рт. ст.) целевые значения АД [38–40]. Никакой разницы в частоте почечной недостаточности или смертности между двумя группами не было, за исключением периода последующего динамического наблюдения в одном из этих исследований, где в группе, изначально рандомизированной на достижение более низкого АД, было зарегистрировано меньше случаев ТСБП и смертей у больных с протеинурией [41–43]. Поэтому в рекомендациях по диагностике и лечению АД, как европейских, так и российских, подчеркивается, что у больных с диабетическим или недиабетическим поражением почек следует снижать САД до уровня < 140 мм рт. ст. (уровень доказанности IIa B) [1, 2]. При наличии явной протеинурии можно стремиться к значениям < 130 мм рт. ст. при условии регулярного контроля рСКФ (уровень доказанности IIb B) [2].

Недавно опубликованный метаанализ показал, что у больных ТСБП, находящихся на диализе, снижение САД и ДАД сопровождается уменьшением частоты сердечно-

сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности [44]. Однако информации по абсолютным значениям достигнутого АД в нем представлено не было, и снижение смертности отмечено только у больных с сердечной недостаточностью. Следовательно, к сожалению, дать рекомендацию по точному значению целевого АД у больных с ТСБП в настоящее время невозможно.

Как уже было сказано выше, одной из важнейших задач медикаментозной антигипертензивной терапии у больных с АГ и поражением почек является и уменьшение микроальбуминурии и протеинурии, поскольку эти факторы являются предикторами неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий [1–3]. Поэтому при выборе антигипертензивных препаратов следует в обязательном порядке учитывать их способность уменьшать микроальбуминурию/протеинурию или препятствовать их появлению [1–3]. Существуют ли различия между антигипертензивными лекарственными средствами в нефропротективном эффекте?

При ХБП нельзя рекомендовать антагонисты минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокатором РААС, из-за риска резкого ухудшения функции почек и гиперкалиемии. Поэтому наиболее целесообразны комбинации блокатора РААС либо с антагонистом кальция, либо с тиазидными диуретиками

Несколько рандомизированных клинических исследований четко показали, что блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) эффективнее уменьшает альбуминурию, чем плацебо или другие антигипертензивные препараты, как при диабетической, так и при недиабетической нефропатии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [45, 46], а также эффективно предотвращает первое появление микроальбуминурии [47, 48]. Поэтому блокаторы РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА)) являются препаратами первого выбора при лечении таких пациентов [1–3]. В рекомендациях по лечению АГ в этой связи записано, что блокаторы РААС более эффективно уменьшают альбуминурию, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны больным АГ с микроальбуминурией или протеинурией (уровень доказанности самый высокий – IA) [1, 2].

Для достижения целевого АД и максимального снижения риска пациентам с АГ и поражением почек требуется комбинированная терапия (уровень доказанности IA) [1–3], поэтому встает вопрос о втором антигипертензивном препарате в комбинацию к блокатору РААС. Здесь следует сразу напомнить, что комбинация двух блокаторов РААС не рекомендуется [1, 2]. Также при ХБП нельзя рекомендовать антагонисты минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокатором РААС, из-за риска резкого ухудшения функции почек и гиперкалиемии [1, 2].

Поэтому наиболее целесообразны комбинации блокатора РААС либо с антагонистом кальция (АК), либо с тиазидными диуретиками (ТД) [1, 3]. Если креатинин сыворотки достигает 1,5 мг/дл или рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², то ТД заменяют петлевыми [2]. Какой же антигипертензивный препарат более эффективен в снижении риска в комбинации с блокаторами РААС: АК или ТД? Раздел анализа исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) показал, что комбинация иАПФ с АК более эффективна, чем комбинация с ТД, что нашло отражение в европейских рекомендациях по лечению АГ [1, 2, 49].

Согласно результатам исследования ACCOMPLISH [49], комбинация иАПФ с амлодипином является приоритетной в лечении больных АГ высокого риска, в т. ч. и с наличием поражения почек. В этом исследовании у 11 506 больных АГ высокого риска (у 60% больных имел место СД) было выполнено прямое сравнение нефропротективных эффектов 2 фиксированных комбинаций иАПФ/дигидропиридинового АК амлодипин и иАПФ/ТД гидрохлортиазид. В группе пациентов, получавших фиксированную комбинацию иАПФ/амлодипин, частота первичной точки (комбинации сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности) была ниже на 19,6% по сравнению с группой, получавшей фиксированную комбинацию того же иАПФ с гидрохлортиазидом (относительный риск (ОР) 0,80, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,90; $p < 0,001$) [50]. Сравнительный анализ эффектов режимов терапии в отношении почечных исходов был определен протоколом исследования. Важно отметить, что статистическая сила исследования была в определенной мере снижена ввиду его досрочного прекращения в связи с достижением достоверных различий по первичной конечной точке. Кроме того, оценка функции почек основывалась преимущественно на динамике креатинина в сыворотке, а не СКФ. Прогрессирование ХБП (первичная конечная точка) было определено как удвоение сывороточного креатинина и развитие терминальной почечной недостаточности (расчетная СКФ по MDRD <15 мл/мин/1,73 м² или потребность в диализе). Исходная СКФ в популяции intention-to-treat была сопоставима: в группе иАПФ/амлодипина $79 \pm 21,2$ мл/мин/1,73 м², иАПФ/гидрохлортиазида $79,0 \pm 21,5$ мл/мин/1,73 м². Снижение АД и процент достижения целевого АД был сопоставим (достоверно не различался) в обеих группах [49, 50].

Снижение СКФ в течение 2,9 года наблюдения было достоверно меньше в группе блокатора РААС/амлодипина ($-0,88 \pm 15,6$ мл/мин/1,73 м²), чем в группе сравнения ($-4,22 \pm 16,3$ мл/мин/1,73 м²; $p = 0,01$). У пациентов с исходной ХБП различия в снижении СКФ носили такой же характер и составили $1,6 \pm 12,7$ мл/мин/1,73 м² и $-2,3 \pm 10,6$ мл/мин/1,73 м²; $p = 0,001$). При анализе intention-to-treat в группе, получавшей фиксированную комбинацию иАПФ/амлодипин, риск развития ХБП был на 48% ниже, чем в группе иАПФ/гидрохлортиазида. В группе пациентов с исходной ХБП частота диабетической нефропатии в группе иАПФ/амлодипина и иАПФ/

гидрохлоротиазида составила 59,7 и 58,1% соответственно [49, 50].

Следовательно, результаты исследования ACCOMPLISH показали, что использование комбинации иАПФ/дигидропиридиновый АК амлодипин может в большей степени замедлять прогрессирование снижения функции почек у больных АГ высокого риска, в т. ч. с СД и диабетической нефропатией, чем комбинация блокатор РААС/гидрохлоротиазид.

В настоящее время на российском рынке появилась фиксированная комбинация Эгипрес® («Эгис», Венгрия), представляющая комбинацию амлодипина с иАПФ рамиприлом. Это первая и единственная фиксированная комбинация подобного плана в нашей стране. Препарат Эгипрес® представлен 4 вариантами сочетания доз: рамиприл 5 мг/амлодипин 5 мг, рамиприл 5 мг/амлодипин 10 мг, рамиприл 10 мг/амлодипин 5 мг, рамиприл 10 мг/амлодипин 10 мг, что позволяет максимально индивидуализировать лечение. Изучению эффективности и безопасности данной фиксированной комбинации было посвящено специальное исследование RAMONA (Ramipril és Amlodipin kombináció vényomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatko zással Nem járó Adatgyűjtése) [51], в котором принимали участие пациенты с АГ. В ходе данного исследования проводилась оценка эффективности и безопасности различных фиксированных доз комбинации рамиприла и амлодипина у ранее леченых больных (n=6423) с мягкой или умеренной АГ, у которых не удалось достичь целевого уровня АД, несмотря на проводимую терапию. Первичной конечной точкой открытого проспективного многоцентрового исследования RAMONA была оценка эффективности препарата Эгипрес® в течение 4 мес. лечения пациентов с АГ, у которых не было достигнуто целевого уровня АД на фоне предшествующей антигипертензивной терапии [45]. Вторичной конечной точкой исследования была оценка влияния фиксированной комбинации рамиприла/амлодипина на метаболические показатели и приверженность

лечению. *Критерии исключения:* пациенты, не подписавшие информированного согласия, низкая приверженность лечению, известная повышенная чувствительность к блокаторам кальциевых каналов и/или иАПФ, вторичная гипертензия, беременность, рак с небольшой продолжительностью жизни, плохо контролируемый диабет, тяжелые пороки сердца, изменения в результатах лабораторных анализов, расцениваемые исследователем как значительные, особенно гиперкалиемия, а также другие известные противопоказания в характеристиках препаратов рамиприл и амлодипин. Измерение АД с помощью сертифицированных мониторов проводилось дважды с двухминутным интервалом. Были выполнены тощаковые лабораторные анализы (общий анализ крови, оценка функции почек, электролитного состава, глюкозы в крови, холестерина, мочевой кислоты, триглицеридов, ферментов печени, КФК и анализ средней порции мочи). Во время лечения препаратом Эгипрес® врач-исследователь определял дозы фиксированной комбинации (5/5 мг, 10/5 мг, 5/10 мг и 10/10 мг) рамиприла/амлодипина для каждого пациента в отдельности на основании результатов измерения АД пациента, проводимого трижды на трех визитах (1 день, 1 мес., 4 мес.) в течение 4 мес. наблюдения [51].

В общей сложности 9 169 пациентов были отобраны 923 врачами для исследования RAMONA, 6 423 пациентов выполнили протокол исследования [51]. В том числе протокол исследования завершили 194 пациента с хронической почечной недостаточностью (44% мужчин, 56% женщин, средний возраст $68,5 \pm 11,8$ года, средняя продолжительность АГ $15,6 \pm 9,9$ года). На фоне лечения препаратом Эгипрес® уже через 4 нед. отмечено высокодоверное ($p < 0,0001$) снижение АД (САД со 158,04 до 138,77 мм рт. ст. и ДАД с 90,46 до 82,12 мм рт. ст.) (рис. 1, 2). За период последующего наблюдения выявлено дальнейшее снижение АД, и в конце исследования (4 мес. лечения) среднее САД составило $130,40 \pm 7,65$ мм рт. ст., а среднее ДАД – $78,59 \pm 5,75$ мм рт. ст. (рис. 1, 2). В целом за период наблюдения САД снизилось в среднем на -28, а

Рисунок 1. Снижение САД на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприл/амлодипин у больных с АГ и ХБП в ходе исследования RAMONA

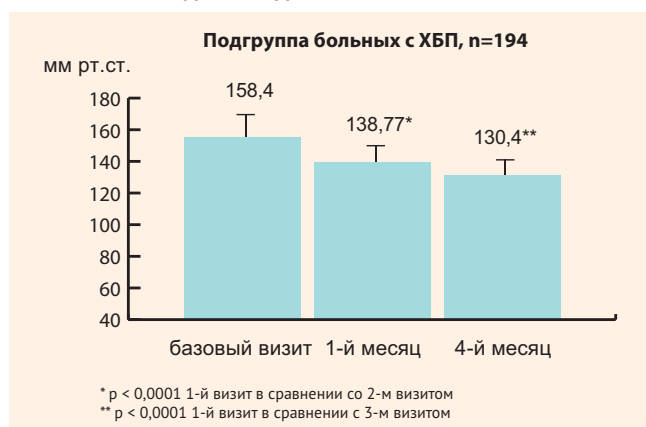
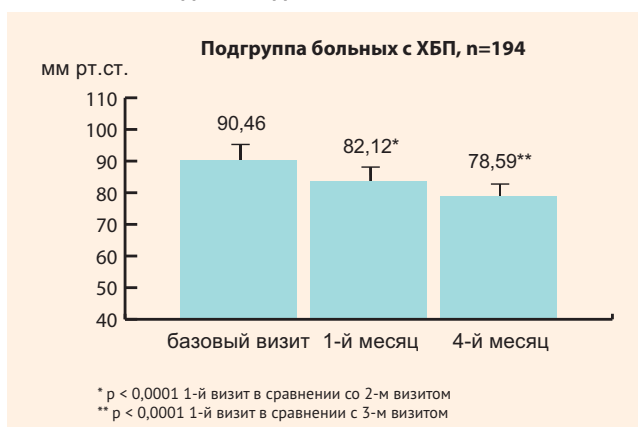


Рисунок 2. Снижение ДАД на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприл/амлодипин у больных с АГ и ХБП в ходе исследования RAMONA



ДАД на -12 мм рт. ст. При этом целевые уровни АД за 4 мес были достигнуты у 52,1% больных. Частота сердечных сокращений (ЧСС) также достоверно ($p < 0,0001$) уменьшилась с $77,94 \pm 9,70$ уд/мин в начале исследования до $72,48 \pm 5,93$ уд/мин через 4 мес.

Лечение в данной подгруппе сопровождалось рядом положительных влияний на метаболические параметры [51]. В отношении липидного обмена отмечено достоверное ($p < 0,0001$) снижение общего холестерина с $5,30 \pm 1,13$ до $5,10 \pm 0,83$ ммоль/л и достоверное ($p < 0,01$) повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) с $1,32 \pm 0,55$ до $1,46 \pm 0,61$ ммоль/л, в отношении уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) обнаружена сходная тенденция (исходно $3,13 \pm 0,93$ ммоль/л, через 4 мес. $2,98 \pm 0,93$ ммоль/л). В отношении углеводного обмена на фоне терапии препаратом Эгипрес® выявлено достоверное ($p < 0,0001$) снижение уровня глюкозы натощак: с $6,11 \pm 1,71$ до $6,11 \pm 1,71$ ммоль/л. Обращает на себя внимание достоверное ($p < 0,0001$) снижение уровня мочевой кислоты (с $360,20 \pm 94,98$ мкмоль/л в начале терапии до $349,70 \pm 97,58$ мкмоль/л через 4 мес. лечения препаратом Эгипрес®). Как известно, у нелеченых больных АГ часто отмечается гиперурикемия, которая коррелирует со снижением почечного кровотока и нефросклерозом [52]. Кроме того, доказано, что гиперурикемия взаимосвязана с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [53]. Поэтому выявленная способность фиксированной комбинации рамирил/амлодипин снижать уровень мочевой кислоты является очень важным дополнительным механизмом протективного действия препарата.

Наконец, крайне важным для данного контингента больных (сочетание АГ с ХБП) представляется достоверное улучшение почечной функции на фоне лечения препаратом Эгипрес®, обнаруженное в исследовании RAMONA: рСКФ достоверно ($p < 0,05$) увеличилась с $46,30 \pm 1,49$ до $49,00 \pm 19,58$ мл/мин/1,73 м² всего за 4 мес. лечения (рис. 3) [51].

Таким образом, в исследовании RAMONA в подгруппе больных с АГ и ХБП применение фиксированной комбинации рамирил/амлодипин для нормализации повы-

шенного АД при безуспешности длительной предшествующей гипотензивной терапии оказалось эффективным. Отмечено значительное снижение уровней САД и ДАД, целевой уровень АД достигнут более чем в половине случаев. Лечение препаратом Эгипрес® хорошо переносилось пациентами, сопровождалось снижением метаболических факторов риска (показатели липидного, углеводного и пуринового обменов). Данная терапия привела к увеличению рСКФ уже через 4 мес.

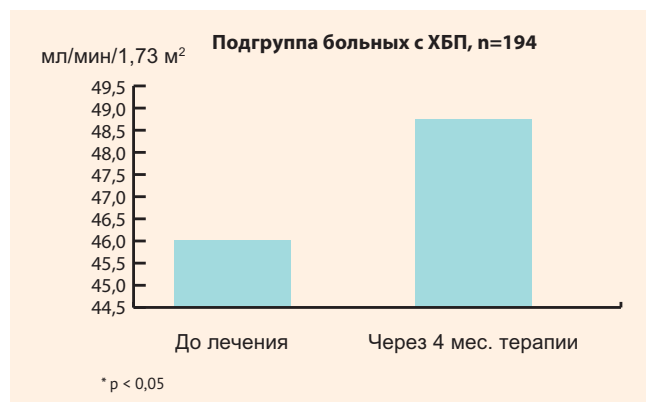
Риск развития и прогрессирования ХБП значительно повышается при сочетании АГ с СД [1–3]. По данным ряда исследователей, до 75% осложнений СД со стороны сердечно-сосудистой системы или почек связаны с АГ [54]. АГ наблюдается у лиц, страдающих СД, в 2 раза чаще по сравнению с людьми без диабета [55]. При сочетании у одного и того же больного СД и АГ риск развития уремии увеличивается в 15–20 раз, также возрастает риск ИБС, инсульта, полной потери зрения, гангрены нижних конечностей [56]. Исходя из вышеизложенного, АГ у больных с СД как можно раньше должна быть диагностирована и пациенты должны получать активное лечение.

В европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013 г.) постулируется, что больным СД рекомендуется целевое значение САД менее 140 мм рт. ст. (класс рекомендации и уровень доказанности – IA), а целевое значение ДАД – менее 85 мм рт. ст. (класс рекомендации и уровень доказанности – IA) [2]. В настоящее время доказано, что начинать медикаментозную антигипертензивную терапию необходимо у всех больных диабетом со средним САД ≥ 160 мм рт. ст. (класс рекомендации и уровень доказанности – IA) [2]. При этом медикаментозная антигипертензивная терапия также настоятельно рекомендуется больным СД с уровнем САД ≥ 140 мм рт. ст. (класс рекомендации и уровень доказанности – IA) [2]. Антигипертензивные препараты у больных с СД следует выбирать с учетом их эффективности и переносимости. Выбор лекарства для конкретного пациента должен учитывать, безусловно, и сопутствующие заболевания, чтобы индивидуализировать терапию [2]. Поскольку пациенты с СД и АГ имеют высокий или очень высокий риск развития осложнений, достигнуть целевых значений АД при СД труднее, именно комбинированная антигипертензивная терапия необходима и целесообразна, в т. ч. и в качестве стартовой, при лечении больных с СД и АГ [2]. Предпочтительны блокаторы РААС – иАПФ или БРА, особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии (класс рекомендации и уровень доказанности – IA) [2]. Доказана и польза АК, особенно в комбинации с блокатором РААС [2].

Учитывая вышесказанное, фиксированная комбинация Эгипрес® является комбинацией первого выбора для лечения больных с АГ и СД как с наличием, так и с отсутствием ХБП.

В исследовании RAMONA среди выполнивших протокол исследования 1 276 пациентов страдали СД [51]. Возраст больных СД составил $64,2 \pm 10,1$ (среднее $\pm$ SD) года; среди них было 707 (55,4%) мужчин и 569 (44,6%) женщин. Их индекс массы тела составил $30,1 \pm 5,12$ кг/м²,

Рисунок 3. Повышение СКФ на фоне лечения фиксированной комбинацией рамирил/амлодипин у больных с АГ и ХБП в ходе исследования RAMONA



исходное АД – 157,5/91,3±9,55/7,58 мм рт. ст., длительность АГ – 12,7±8,35 лет. У 40,3% пациентов констатирована 1 степень АГ, а у 59,7% – 2 степень АГ, все пациенты имели высокий сердечно-сосудистый риск. Наиболее распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД и АГ в исследовании RAMONA была дислипидемия (84,4%). Кроме того, 45,9% больных с СД и АГ страдали ожирением, у 48,7% пациентов отмечено ПОМ [51].

В настоящее время на российском рынке появилась фиксированная комбинация Эгипрес®, представляющая комбинацию амлодипина с иАПФ рамиприлом. Это первая и единственная фиксированная комбинация подобного плана в нашей стране

В результате лечения препаратом Эгипрес® к концу периода наблюдения (4 мес.) целевой уровень АД достигнут у 69,8% больных с СД и АГ – первичная конечная точка [51]. Следует отметить, что только 37,5% больным требовалось назначение максимальной дозы (10/10 мг) фиксированной комбинации рамиприл/амлодипин на 3-м визите. Уровень АД у пациентов с СД снизился с 157,5/91,3 ± 9,55/7,58 мм рт. ст. (1-й визит) до 130,9/79,6 ± 7,35/5,81 мм рт. ст. к 4 мес. (3-й визит); что подразумевает снижение АД на 26,6/11,7 мм рт. ст. ($p<0,0001$). Процент снижения был существенным 16,6/12,3% ($p<0,0001$). Снижение АД сопровождалось изменением ЧСС, которая снизилась с 78,0±8,47/мин (1-й визит) до 72,9±6,02/мин (3-й визит), следовательно, она уменьшилась на 5,1±7,51/мин ($p<0,0001$) [51].

Безопасность и метаболическое действие препарата Эгипрес® также оценивались и в подгруппе больных с СД [51]. Что касается липидного обмена, уровень общего холестерина снизился с 5,5±1,13 ммоль/л до 5,2±0,95 ммоль/л ($p<0,0001$), ХС ЛПНП – с 3,2±0,93 ммоль/л до 3,0±0,77 ммоль/л, уровень триглицеридов уменьшился с 2,2±1,14 ммоль/л до 2,0±1,97 ммоль/л ($p<0,001$), в то время как уровень ЛПВП увеличился на 4,1% ($p=0,0012$) к концу 4-го месяца. В отношении углеводного обмена, уровень глюкозы в крови натощак снизился с 7,2±1,88 до 6,7±1,38 ммоль/л ($p<0,0001$), при этом уровень HbA1c снизился на 4,6% (абсолютное значение на 0,3 единицы) ($p<0,0001$). Не было обнаружено никаких других значимых изменений в результатах лабораторных анализов. Пациенты с СД хорошо переносили лечение различными фиксированными дозами комбинации рамиприла/амлодипина, поскольку никаких нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, не отмечено [51].

Полученные результаты позволили авторам исследования сделать вывод о том, что

терапия различными дозами препарата Эгипрес® подтвердила свою эффективность у пациентов с СД: у 70% пациентов был достигнут целевой уровень АД за 4 мес. лечения. Поскольку на момент заключительного визита только 37,5% больных принимали максимальную дозу препарата (рамиприл 10 мг/амлодипин 10 мг) про-

цент достижения целевого АД может быть и выше. Резюмируя все вышесказанное, можно сделать вывод, что у пациентов с СД, относящихся к категории высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, антигипертензивная терапия различными дозами препарата Эгипрес® показала эффективное гипотензивное действие; она хорошо переносилась и оказывала положительное влияние на углеводный и липидный обмен [51].

Необходимо подчеркнуть, что уникальные свойства препарата Эгипрес®, выявленные для больных с ХБП и/или СД, во многом обусловлены наличием в его составе иАПФ рамиприла. Данный препарат без преувеличения можно назвать эталонным в лечении больных высокого риска, в т. ч. с наличием СД.

Доказательная база рамиприла в плане снижения смертности и частоты сердечно-сосудистых и почечных осложнений у больных с СД огромна. Так, в исследование HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) были включены 3 577 больных СД в возрасте ≥55 лет, страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями или имевших еще, по крайней мере, один фактор риска [57]. Средний возраст этих пациентов составил 65,4 года. Среди них было 37% женщин, а 56% имели АГ [58]. Исходные характеристики больных групп рамиприла и плацебо были сходными. У этих пациентов отсутствовали протеинурия, сердечная недостаточность или снижение фракции выброса левого желудочка и не проводилась терапия иАПФ. В соответствии с дизайном исследования больным назначали рамиприл 10 мг/сут или плацебо. Комбинированная конечная точка включала в себя инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин. В дополнительном исследовании основной конечной точкой служило развитие явной нефропатии [57].

В рамках исследования MICRO-HOPE измеряли экскрецию альбуминов с мочой исходно, через 1 год и в конце исследования (4,5 года) на основании отношения альбумин/креатинин в утренней порции мочи [59]. Критерием микроальбуминурии в 1993 г. было значение коэффициента ≥2 мг/ммоль/л у мужчин и женщин [58]. Явную нефропатию диагностировали, если суточная альбуминурия составляла 300 мг или более, суточная протеинурия – 500 мг или более или коэффициент альбумин/креатинин – более 36 мг/ммоль при отсутствии результатов анализа суточной мочи (т. е. при наличии явной протеинурии).

По данным ряда исследователей, до 75% осложнений СД со стороны сердечно-сосудистой системы или почек связаны с АГ. АГ наблюдается у лиц, страдающих СД, в 2 раза чаще по сравнению с людьми без диабета

В результате установлено, что частота комбинированной первичной конечной точки, включавшей в себя инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистую смерть, в группе рамиприла была значительно ниже, чем в группе плацебо (снижение относительного риска на 25% [95% ДИ 12–36], $p=0,0004$) [58]. Частота отдельных

компонентов первичной конечной точки и вторичных конечных точек, в т. ч. развитие явной нефропатии, при лечении рамиприлом также достоверно снизилась [58].

Полученные результаты позволили авторам исследования сделать вывод о том, что терапия различными дозами препарата Эгипрес® подтвердила свою эффективность у пациентов с СД, которые несмотря на проводимую ранее терапию не достигли целевого уровня АД: у 70% пациентов был достигнут целевой уровень АД за 4 мес. лечения

При этом было выявлено, что благоприятный эффект рамиприла не зависел от наличия сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе ($p=0,91$), АГ ($p=0,93$), типа СД ($p=0,32$) или сахароснижающей терапии ($p=0,51$) [58]. Эффект рамиприла на частоту первичной конечной точки сохранялся после внесения поправки на изменения АД (снижение относительного риска на 25%; ДИ 95% 12–36, $p=0,0004$).

Явную нефропатию выявили у 117 (6,5%) и 149 (8,4%) больных групп рамиприла и плацебо соответственно (снижение относительного риска на 24%; ДИ 95% 3–40, $p=0,027$) [58]. Явная нефропатия развилась у 225 (20%) и 41 (2%) больных, у которых исходно имелась и отсутствовала микроальбуминурия соответственно (ОР 14,0; ДИ 95% 10–19, $p<0,0001$). Лечение рамиприлом привело к снижению риска развития явной нефропатии у больных, у которых имелась или отсутствовала микроальбуминурия (взаимодействие $p=0,51$). Более того, терапия рамиприлом по сравнению с плацебо вызвала снижение коэффициента альбумин/креатинин через 1 год и в конце исследования [58].

Таким образом, результаты исследований HOPE и MICRO-HOPE свидетельствуют о том, что рамиприл значительно снизил риск развития сердечно-сосудистых и

почечных осложнений у пациентов среднего и пожилого возраста с СД. Эффективность препарата не зависела от наличия сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, АГ или микроальбуминурии, терапии инсулином или пероральными сахароснижающими средствами, типа СД.

Таким образом, АГ – один из главных факторов риска развития почечных осложнений. Хронической почечной недостаточностью различной степени тяжести страдают до 20% лиц с АГ. Риск развития и прогрессирования ХБП значительно повышается при сочетании АГ с СД. Главной задачей в профилактике осложнений у данной группы больных является снижение АД до целевого уровня. Учитывая высокий риск развития осложнений, этим пациентам уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия, преимущественно следует отдавать фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов. Приоритетной группой антигипертензивных средств являются блокаторы РААС, в т. ч. иАПФ. Внутри группы предпочтение следует отдавать препаратам, имеющим доказанный эффект на риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, например рамиприл. В качестве второго препарата можно использовать АК или ТД, по данным ряда исследований, АК (амлодипин и др.) имеют преимущества перед диуретиками. Среди имеющихся в РФ фиксированных комбинаций иАПФ/АК особого внимания заслуживает препарат Эгипрес® (единственная фиксированная комбинация рамиприл/амлодипин), который по данным реальной клинической практики продемонстрировал у больных АГ в сочетании с ХБП и/или СД высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость, положительное влияние на липидный, углеводный и пуриновый обмен, а также нефропротективные свойства. Широкое применение препарата Эгипрес® позволит улучшить контроль АД и, следовательно, снизить частоту сердечно-сосудистых и почечных осложнений у больных с АГ, ХБП и СД.



ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Кардиологический вестник, 2015, №1, с. 3–30/Clinical recommendations. Diagnostics and therapy of arterial hypertension. Kardiologicheskyy Vestnik, 2015, No.1, p. 3–30.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee DE, Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen SE, Laurent S., Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes P, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 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) Journal of Hypertension 2013, 31 : 1281–1357.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Журнал «Системные гипертензии» 2010; 3: 5–26./Diagnostics and therapy of arterial hypertension. Systemnye Gipertensii Journal, 2010; 3: 5–26.
4. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) J Am Soc Nephrol 2002;13(5):1338–1349.
5. McCullough PA, Li S, Jurkovic CT. et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004.// Am J Kidney Dis. 2008; 51 (4 Suppl 2): – 38–45.
6. Sarafidis PA., Li S., Chen S.C. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney diseases. Am. J. Med. 2008; 121: 332–340.
7. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360:1903–1913.
8. Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. Eur J Heart Fail 2009; 11:1129–1134.
9. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? Kidney Int 2010; 77:194–200.
10. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. J Hypertens 2003; 21:707–716.
11. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. Am J Hypertens 2007; 20:338–341.
12. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J 2010; 31:883–891.
13. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine

- ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012; 30:1928–1936.
14. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, Catapano AL, Coppo R, et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012; 30:1056–1064.
15. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473–2483.
16. Matsushita K, Mahmodi BK, Woodward M, Emberson JM, Jafar JH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307:1941–1951.
17. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089–2100.
18. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945–1953.
19. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335:1682–1683.
20. Rulope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:962–967.
21. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20:353–355.
22. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35:898–903.
23. de Leeuw PW, Rulope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancina G, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:2459–2464.
24. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154–2169.
25. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421–426.
26. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:617–624.
27. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1325–1333.
28. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and anti-hypertensive agents in chronic kidney disease. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004; 43 (Suppl 1): S16–S33.
29. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777–1782.
30. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1813–1821.
31. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:2073–2081.
32. Rulope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:218–225.
33. de Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2213–2222.
34. Segura J, Rulope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; 22:1635–1639.
35. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144:172–180.
36. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997; 277:1293–1298.
37. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244–252.
38. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:877–884.
39. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288:2421–2431.
40. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-lordache B, Turturro M, et al. Bloodpressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365:939–946.
41. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142:342–351.
42. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive bloodpressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363:918–929.
43. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154:541–548.
44. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1009–1015.
45. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369:1208–1219.
46. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30–48.
47. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:907–917.
48. Ruggenenti P, Fassì A, Ilieva AP, Iliev IP, Chiurciu C, Rubis N, et al. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. *J Hypertens* 2011; 29:207–216.
49. Bakris GL, Serafinis PA, Weir MR, Dalhoff B, Pitt B, Jamerson K, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:1173–1181.
50. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. for the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
51. Tomcsany J.A. Ramiprilés Amlodipin kombináció vényomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány). *Hypertonia és Nephrologia*, 2013;17: 49–96.
52. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56:2214–2219.
53. Chen J.H., Chuang S.Y., Chen H.J. et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009; 61(2): 225–232.
54. Koivisto VA, Stevens L. K., Mattcock M. et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM. Complication Study Group. *Diabetes Care*. 1996;19 (7):689–697.
55. Chair H., Sowers J.R. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. *Hypertension*. 1994; 23:145-158.
56. Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. В руководстве по артериальной гипертензии под ред. акад. РАН Е.И. Чазова, член-корр. РАН И.Е. Чазовой. Москва, Медиа Медика, 2005, с.415–433, Shestakova M.V. Diabetes mellitus and arterial hypertension. In the guide on arterial hypertension ed. by academicians of RAS E.I. Chazov, a corresponding member of RAS I.E. Chazova. Moscow, Media Medica, 2005, p. 415-433.
57. HOPE Study Investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluations) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. *Can J Cardiol* 1996; 12: 127–37.
58. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet* 2000; 355:253–259.
59. Gerstein HC, Bosch J, Pogue J, et al. Rationale and design of a large study to evaluate the renal and cardiovascular effects of an ACE inhibitor and vitamin E in high-risk patients with diabetes: the MICRO-HOPE study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1225–28.

И.И. ЧУКАЕВА, д.м.н., профессор, Ф.Д. АХМАТОВА, к.м.н., Я.Г. СПИРЯКИНА, к.м.н.

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

ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Широкая распространенность артериальной гипертензии (АГ) – до 40% всей популяции (а среди пожилых пациентов выше 50%) – делает ее одной из самых важных проблем современной медицины. В докладе Всемирной организации здравоохранения АГ названа первой причиной смертности во всем мире [3]. Определяющее значение в улучшении прогноза по ССО у больных АГ принадлежит снижению повышенного артериального давления и достижению его целевого уровня.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, трехкомпонентная антигипертензивная терапия, амлодипин, индапамид, периндоприл.

I.I. CHUKAEVA, MD, Prof., F.D. AKHMATOVA, PhD in medicine, Y.G. SPIRYAKINA, PhD in medicine
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

THREE-COMPONENT ANTI-HYPERTENSION THERAPY – PROSPECTS OF APPLICATION

The high prevalence of arterial hypertension (AH) – up to 40% of the whole population (and more than 50% among elderly patients) – makes it one of the most important problems of the modern medicine. In the report of the World Health Organization AH is called the first reason of mortality worldwide [3]. Reduction of increased arterial hypertension and achievement of its target value are of paramount importance for improvement of the forecast by cardiovascular complications in AH patients.

Keywords: arterial hypertension, arterial pressure, three-component anti-hypertension therapy, amlodipine, indapamide, perindopril.

Желаемого уровня артериального давления (АД) (<140/90 мм рт. ст.) достигает ничтожно малое число пациентов, а более низкие значения уровня (<130 мм рт. ст.), рекомендованные при сахарном диабете (СД) и пациентам с очень высоким риском, достигаются вообще в исключительных случаях [4]. В России, по данным исследования ЭССЕ, эффективно лечатся не более 18% женщин и 6% мужчин с АГ [2].

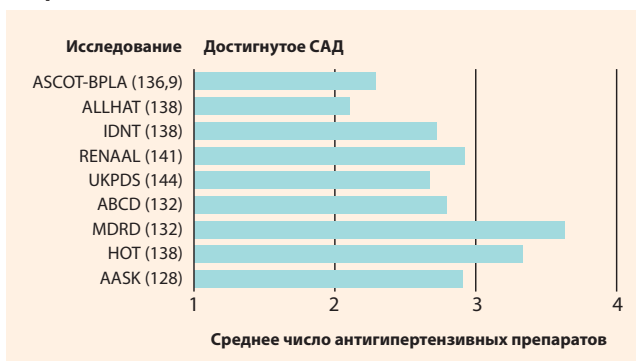
Назначения двух и более препаратов требуют примерно 70–80% больных [5], а при АГ с высоким сердечно-сосудистым риском число пациентов, нуждающихся в комбинированной терапии, превышает 90% [6]. У 15–20% пациентов контроль АД не может быть достигнут при использовании двух препаратов. При сохранении АД на 20/10 мм рт. ст. выше целевого уровня рационально назначить трехкомпонентную комбинацию. Потребность в тройной комбинации антигипертензивных препаратов для достижения целевых уровней АД продемонстрирована в крупных рандомизированных клинических исследованиях (рис. 1).

Современные российские и европейские рекомендации предлагают использовать комбинации гипотензивных препаратов для стартовой терапии у больных с подтвержденной АГ II степени, т. е. при исходном уровне систолического АД (САД) выше 160 мм рт. ст., диастолического – выше 100 мм рт. ст. Начало терапии с комбинации препаратов не только приводит к быстрому снижению АД до целевых значений – такая тактика сопровождается повышением приверженности к лечению, что в конечном итоге повышает его эффективность [7]. Выделяют 5 классов антигипертензивных препаратов, подходящих для началь-

ной и поддерживающей антигипертензивной терапии (АГТ), – это диуретики, β-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). В многочисленных крупных рандомизированных исследованиях (PROGRESS, ADVANCE, HYVET, Syst-Eur, Syst-China, HOT, ASCOT, ACCOPLISH, LIFE, SCOPE) доказано, что наиболее оптимальными комбинациями являются препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) в сочетании с АК или диуретиками [8, 9].

При подборе комбинированной АГТ необходимо осознанно подходить к выбору препаратов. Рациональной комбинация признается, если препараты дополняют гипотензивный эффект друг друга и взаимно нивелируют

Рисунок 1. Использование двух- и трехкомпонентной терапии в достижении целевого АД



некоторые побочные эффекты. Это достигается при комбинировании препаратов, воздействующих на разные прессорные механизмы или эффективно блокирующих контррегуляторные ответы [10]. Использование комбинации иАПФ или БРА II с дигидропиридиновым АК значительно снижает частоту возникновения отеков, ассоциированных с приемом АК. Комбинирование блокаторов РААС с тиазидным диуретиком уменьшает риск развития гипокалиемии. Таким образом, комбинирование препаратов с дополняющими друг друга механизмами действия позволяет повысить эффективность снижения АД, уменьшая при этом частоту развития побочных эффектов [1].

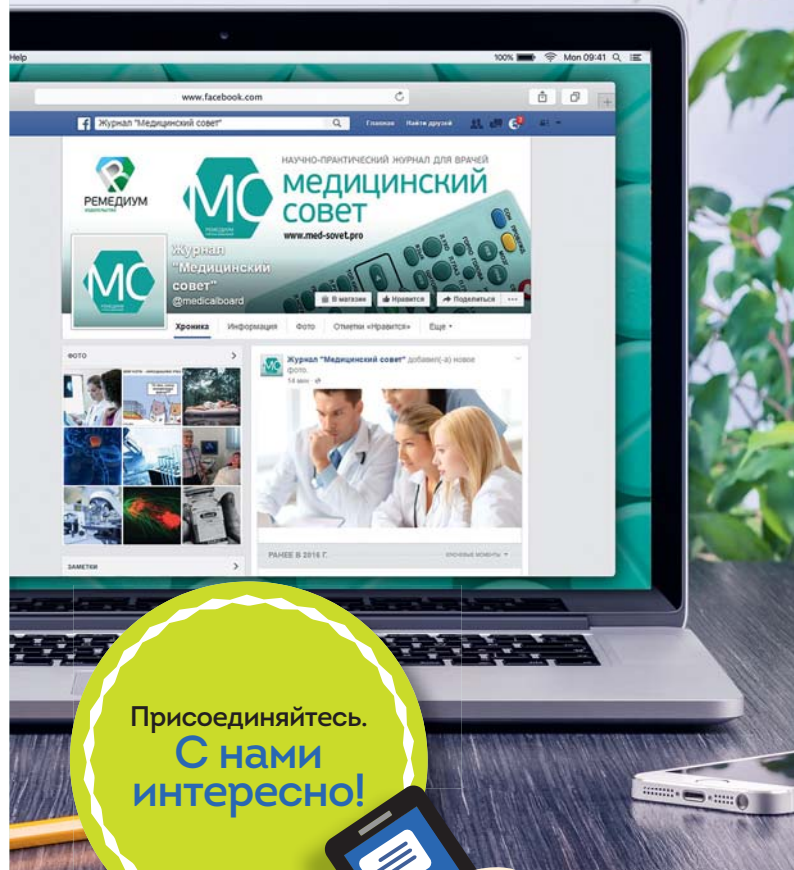
Большинство побочных эффектов лекарственных препаратов имеет дозозависимый характер. Данные метаанализа 354 исследований продемонстрировали, что снижение в 2 раза дозы большинства антигипертензивных препаратов существенно уменьшает риск развития побочных реакций, а гипотензивный эффект при этом снижается лишь на 20%. Таким образом, очевидно, что комбинация препаратов в низких дозах позволяет избегать развития большого числа побочных эффектов каждого из лекарств.

Признаки поражения органов-мишеней при АГ (такие как гипертрофия левого желудочка, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, микроальбуминурия) обладают самостоятельной прогностической ценностью. В связи с этим принципиальное значение придается выбору антигипертензивного препарата с учетом органопротективных свойств.

Периндоприл является одним из наиболее изученных иАПФ, обладает рядом эффектов, которые связаны не столько со снижением АД, сколько с уменьшением риска возникновения ассоциированных с гипертензией осложнений. На фоне терапии периндоприлом происходит регресс гипертрофии левого желудочка, восстановление нарушенной геометрии мелких артериол, в т. ч. в сердце и головном мозге, наблюдается нефропротективное действие (как при диабетической, так и при недиабетической нефропатии) [11].

Использование диуретиков является наиболее доступным способом профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных АГ. Индапамид обычно включается в класс диуретиков, учитывая тот факт, что его назначение в высоких дозах вызывает натрийурез и диурез. Однако в дозах, используемых при АГ (0,625–2,5 мг/сут), он действует прежде всего как артериальный вазодилатор [12]. Индапамид оказывает антигипертензивное действие у больных как с нормальной функцией почек, так и при различных стадиях почечной недостаточности. Наряду с этим, индапамид вызывает регресс гипертрофии левого желудочка, улучшает качество жизни пациентов с АГ. В отличие от других тиазидных диуретиков индапамид оказывает минимальное влияние на уровни общего холестерина и триглицеридов [13].

Амлодипин – наиболее изученный дигидропиридиновый АК, обладающий выраженными органопротективными свойствами, подтвержденными в целом ряде многоцентровых рандомизированных клинических исследований. Исследования PREVENT, CAMELOT, PRAISE и ALLHAT



медицинский совет online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины



Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/medicalboard



Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/med_sovetpro

показали положительное влияние терапии амлодипином на снижение сердечно-сосудистого риска [14].

Отсутствие нежелательных метаболических эффектов у препаратов этих групп дает дополнительное преимущество такой комбинации при выборе терапии для больных с высоким сердечно-сосудистым риском. В настоящее время эти три класса препаратов являются самыми назначаемыми в лечении АГ [15].

О преимуществах более раннего достижения целевых значений АД свидетельствуют результаты исследования VALUE: у пациентов, которые достигли целевого АД уже через 6 мес. после начала лечения, частота развития осложнений была значительно ниже на протяжении 5 лет наблюдения [16]. В исследовании INVEST более низкий риск развития ССО был отмечен в группе пациентов, у которых уровень АД <140/90 мм рт. ст. поддерживался на протяжении более длительного периода времени [17].

Поддержание стабильного уровня целевых значений АД особенно актуально для пациентов с коморбидными состояниями, влияющими на сердечно-сосудистый прогноз. Коморбидность – чрезвычайно актуальная проблема для врачей широкого профиля, и современная трехкомпонентная терапия может оказаться терапией выбора для контроля АД у этих больных.

СОЧЕТАНИЕ АГ И ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Сочетание нескольких факторов риска имеет аддитивный эффект на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Риск ССЗ при АГ возрастает в 3 раза, при курении – в 1,6 раза, при гиперхолестеринемии – в 4 раза, а комбинация этих факторов дает 16-кратное увеличение риска. У больных с высоким метаболическим риском (нарушение толерантности к глюкозе, ожирение, гиперлипидемия) целесообразно использовать для комбинации метаболически инертные препараты – блокаторы РААС, АК, из группы диуретиков – индапамид.

Так, в исследовании ASCOT, в котором использовалась комбинация амлодипина с периндоприлом, было показано, что назначение подобных комбинаций на 15–30% снижает вероятность развития новых случаев СД по сравнению с пациентами, которым терапию проводили комбинацией диуретиков с БАБ. Терапия комбинацией АК с иАПФ по сравнению с комбинацией диуретика и БАБ обеспечивала достоверно более низкий риск смерти от любых причин (на 11%), от ССЗ (на 24%), риск развития инсульта (на 23%), нестабильной стенокардии (на 32%), развития заболеваний периферических артерий (на 35%) и почечной недостаточности (на 15%).

В исследовании NORMALISE, которое являлось частью исследования CAMELOT, было показано, что достижение целевого уровня АД при назначении амлодипина почти на треть снижало риск ССО. Это сопровождалось достоверным уменьшением объема атеромы по данным внутрикоронарного ультразвукового исследования. При этом большей степени снижения АД соответствовало и большее уменьшение объема атеромы.

СОЧЕТАНИЕ АГ И САХАРНОГО ДИАБЕТА

Известно, что у 80% больных СД 2-го типа и у 35–40% пациентов с СД 1-го типа имеется АГ, которая становится мощным фактором прогрессирования почечной патологии, превосходя по своей значимости метаболические факторы. Диабетическая нефропатия развивается у 40–45% больных СД 1-го и 2-го типов. Метаанализ исследований UKPDS (1 148 пациентов), HOT (1 501 пациент), ABCD (950 пациентов), MDRD (585 пациентов) показал, что у всех больных с СД 2-го типа и АГ происходит снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), однако темп ее снижения зависит от уровня АД. Так, при уровне среднего давления 95–99 мм рт. ст. (соответствует уровню менее 130/80 мм рт. ст.) снижение СКФ составляет 2 мл/мин/год, а при уровне среднего давления 104–110 мм рт. ст. (соответствует уровню АД 140/90 мм рт. ст.) – 8 мл/мин/год. Таким образом, прирост САД на 10 мм рт. ст. сокращает продолжительность жизни клубочка примерно в 4 раза. При выраженном уровне протеинурии (больше 1 г за 24 ч) уровень целевого АД должен быть меньше или равен 120/75 мм рт. ст.

Анализ осложнений СД в исследовании UKPDS показал, что строгий контроль АД на протяжении 9 лет привел к снижению риска развития любых осложнений СД на 24% ($p = 0,0046$); смерти, связанной с СД и его осложнениями, – на 32% ($p = 0,019$); инсульта – на 44% ($p = 0,013$); микроангиопатий – на 37% ($p = 0,0092$); сердечной недостаточности – на 56% ($p = 0,0043$); прогрессирования ретинопатии – на 34% ($p = 0,0038$); ухудшения зрения – на 47% ($p = 0,0036$).

СОЧЕТАНИЕ АГ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

В целом качество лечения АГ при хронической болезни почек остается далеким от должного, особенно на ее стадиях, характеризующихся стойким снижением СКФ, темп которого во многом определяется именно повышенным АД. Так, регистр NHANES свидетельствует о том, что только у 37% лиц с расчетной СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² можно констатировать величины АД, составляющие <130/80 мм рт. ст. [18].

Исследование MDRD стало одним из первых, продемонстрировавших целесообразность строгого контроля АД у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек как одного из приоритетных способов предотвращения необратимого ухудшения их функции [19]. Особенно показательным результатом исследования MDRD считают четко установленные преимущества строгого контроля АД с точки зрения влияния на замедление снижения СКФ у пациентов с поражением почек и протеинурией.

СОЧЕТАНИЕ АГ И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

В исследовании SCOPE, проведенном с участием 4 964 пожилых пациентов с исходным АД 160–179/90–99 мм рт. ст., к концу исследования 49% пациентов получали 3 препарата и более [20].

СОЧЕТАНИЕ АГ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В исследовании INVEST около 50% пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца и исходным АД 150/86 мм рт. ст. к концу двухлетнего периода наблюдения принимали 3 препарата и более [21].

Сегодня в распоряжении врача имеется фиксированная комбинация трех наиболее назначаемых классов антигипертензивных препаратов – иАПФ (периндоприла), АК (амлодипина) и тиазодоподобного диуретика (индапамида). Новейшие фиксированные комбинации в одном препарате имеют то преимущество, что препараты в них подобраны друг к другу по дозам, длительности действия и фармакокинетике.

В исследовании PIANIST (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients) оценивались эффективность и безопасность ежедневного однократного приема трехкомпонентной комбинации – периндоприл 10 мг + индапамид 2,5 мг + амлодипин 5 или 10 мг [22]. В исследование было включено 4 731 пациентов с АГ и высоким или очень высоким риском

развития ССЗ. Трехкомпонентная терапия способствовала достижению целевых уровней АД у 72% больных, в т. ч. из числа получавших исходную двухкомпонентную терапию иАПФ + гидрохлоротиазид – у 81%, и БРА + гидрохлоротиазид – у 91%. Тройная комбинация показала минимум побочных эффектов: отеки голеней – 0,2%, кашель – 0,08%, гипотония – 0,1%, головокружение – 0,08%.

В исследовании PAINST было включено 6 088 пациентов с АГ, неконтролируемые на предыдущей АГТ. Все пациенты получали периндоприл 4/8 мг + амлодипин 5/10 мг + индапамид 1,5 мг. Оценивалась антигипертензивная эффективность и влияние на метаболический профиль тройной комбинации. Через 4 мес. лечения отмечалось улучшение основных метаболических параметров: холестерина, липопротеинов низкой плотности, глюкозы, триглицеридов [23].

Помимо быстрого достижения целевых уровней АД, применение комбинированных препаратов у пациентов высокого и очень высокого риска позволяет повысить приверженность за счет снижения количества принимаемых в день таблеток и минимизации побочных явлений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Троицкая Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: роль трехкомпонентных комбинаций. *Кардиология*, 2011, 6: 84-90./Kobalava Z.D., Kotovskaya Y.V., Troitskaya E.A. Combined therapy of arterial hypertension: role of three-component combinations. *Kardiologia*, 2011, 6: 84-90.
2. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и соавт. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2014, 13(6): 4-11. / Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. Distribution of risk factors of non-infectious diseases in the Russian population in 2012-2013. Results of study ESSE-RF. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2014, 13 (6): 4-11.
3. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*, 2002, 360: 1347-1360.
4. Mancia G, Ambrosioni E, Agabiti-Rosei E, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J Hypertens.*, 2005 Aug, 23(8): 1575-81.
5. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens*, 2001, 14: 241-247.
6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H et al. ASCOT Investigators. ASCOT-BPLA: a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 895-906. RT 1174. *Journal of Hypertension*, 2007, 25(6).
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003) Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42(6): 1206-1252.
8. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, 2007, 25: 1105-1187.
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, 2013, 31: 1281-1357.
10. Gradman A. Rationale for triple-combination therapy for management of high blood pressure. *J Clin Hypertens*, 2010, 12: 869-878.
11. Scheen AJ, Legrand V. L'étude EUROPA: protection cardio-vasculaire avec le péridopril chez les patients avec coronaropathie stable. *Rev Med Liège*, 2003, 58: 713-716.
12. Waeber B, Rotaru C, Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13: 1515-1526.
13. Barrios V, Escobar C. Which thiazide to choose as add-on therapy for hypertension? *Integr Blood PressControl*, 2014, 7: 35-47.
14. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*, 2003, 115: 41-46.
15. Mancia G et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J of Hypertens*, 2013, 31: 1281-1357.
16. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*, 2004, 363: 2049-2051.
17. Mancia G, Messerli F, Bakris G et al. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension*, 2007, 50: 299-305.
18. <http://www.diet.com/g/national-health-and-nutrition-examination-survey-nhanes>.
19. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med*, 1995, 123: 754-762.
20. Lithell H et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 2003, 21: 875-886.
21. Pepine J et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 290: 2805-2816.
22. Toth K. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014, 14: 137-145.
23. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple Combination Therapy in Hypertension: The Antihypertensive Efficacy of Treatment with Perindopril, Amlodipine, and Indapamide SR. *Clin Drug Invest*, 2014, 34(10): 701-708.

А.Г. ЕВДОКИМОВА¹, д.м.н., профессор, Г.В. АРКАДЬЕВА¹, д.м.н., профессор, В.В. ЕВДОКИМОВ¹, к.м.н., А.Н. ДОБАШИНА², к.м.н.

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

² Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы

КОМБИНИРОВАННАЯ И ОРГАНОПРОТЕКТИВНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ:

ВОЗМОЖНОСТИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ НИТРЕНДИПИНА И ЭНАЛАПРИЛА

В России артериальная гипертония (АГ) является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. В целом распространенность АГ находится в диапазоне 30–45% общей популяции с резким возрастанием по мере старения (ESH/ESC 2013). В России у 40% взрослого населения регистрируется повышенное артериальное давление (АД) (АД >140/90 мм рт. ст.), среди них 40,5% женщин и 38,0% мужчин [1, 2].

Ключевые слова: артериальная гипертония, антигипертензивный эффект, сердечно-сосудистые осложнения, нитрендипин, эналаприл.

A. G. EVDOKIMOVA¹, MD, Prof., G.V. ARKADIEVA¹, MD, Prof., V.V. EVDOKIMOV¹, A.N. DOBASHINA², PhD in medicine

¹ Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University of the Ministry of Health of Russia

² Municipal Clinical Hospital No. 52 of Moscow Healthcare Department

COMBINED AND ORGAN-PROTECTIVE ANTI-HYPERTENSION THERAPY: POSSIBILITIES OF FIXED COMBINATION OF NITRENDIPINE AND ENALAPRIL

In Russia arterial hypertension (AH) is an important factor of development of cardiovascular diseases and mortality. On the whole, the AH incidence is within the 30-45% range of the total population, with the sharp increase with ageing (ESH/ESC 2013). In Russia, 40% of adult population have increased arterial pressure (AP) (AP >140/90 mm Hg), among them 40.5% of women and 38.0% of men [1, 2].

Keywords: arterial hypertension, anti-hypertensive effect, cardiovascular complications, nitrendipine, enalapril.

Артериальная гипертония непосредственно связана с частотой возникновения ряда сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность и периферическое поражение артерий, а также терминальная стадия болезни почек). Чем выше АД, тем выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Взаимосвязь сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности изменяется в зависимости от наличия других сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска. Метаболические факторы риска при высоком АД выявляются чаще, чем при низком АД. Согласно современным рекомендациям, комбинация из двух препаратов предпочтительна для начала терапии у больных с АГ II или III степени или у пациентов высокого и очень высокого риска [2]. Все это свидетельствует о необходимости проведения просветительской работы среди населения и среди больных АГ, а также организации выявления и регулярного лечения больных АГ. Именно от этих мероприятий во многом зависит успех в борьбе с АГ и ее основными последствиями – инсультом и инфарктом миокарда. Комбинированные препараты с фиксированной дозой обеспечивают высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и повышают

приверженность больных к постоянной терапии, направленной на снижение риска сердечно-сосудистых катастроф, повышение продолжительности и качества жизни.

На основании проведенных международных исследований (ASKOT-BPLA, ACCOMPLIN, 2008; ENIAS I и II, 2004; MAPA, 2002; CENIT, 2009 и др.) в последние годы самой перспективной и эффективной считается комбинация препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) [3–6].

Основываясь на принципах доказательной медицины, максимального снижения долгосрочного сердечно-сосудистого риска можно достичь с помощью следующих мероприятий:

1. Снижение АД до целевого уровня.
2. Коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение).
3. Органопroteкция.
4. Лечение ассоциированных заболеваний.

Подобными свойствами в полной мере обладает комбинация двух гипотензивных средств, дополняющих друг друга: эналаприла – ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и нитрендипина – БМКК из группы производных дигидропиридина. Такая комбинация кон-

тролирует АД, снижает риск ССО, защищает органы мишени (снижает риск инсульта, деменции и протеинурии).

Эналаприл – пролекарство, в результате его гидролиза образуется активный метаболит – энаприлат, который ингибирует АПФ. Механизм действия эналаприла связан с уменьшением образования ангиотензина (АТ) II из АТ I. Снижение содержания АТ II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона, при этом снижается общее периферическое сосудистое сопротивление, систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) давление, пост- и преднагрузка на миокард. Эналаприл расширяет артерии в большей степени, чем вены, при этом рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений не отмечается.

Антигипертензивный эффект более выражен при высокой активности ренина плазмы крови, чем при нормальной или сниженной его активности. Снижение АД в терапевтических пределах не оказывает влияния на мозговое кровообращение: кровоток в сосудах мозга поддерживается на достаточном уровне и на фоне сниженного АД. Усиливает коронарный и почечный кровоток.

При длительном применении уменьшается гипертрофия левого желудочка миокарда и миоцитов стенок артерий резистивного типа, предотвращается прогрессирование сердечной недостаточности и замедляется развитие дилатации левого желудочка. Эналаприл улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Особую роль эналаприл играет при применении у пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД). У пациентов с СД наличие АГ обуславливает многократное увеличение риска развития как макрососудистых (инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность (ХСН)), так и микрососудистых (ангиопатия, ретинопатия, нефропатия) осложнений. Было обнаружено, что именно иАПФ (в т. ч. эналаприл) по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов у больных с АГ и СД обладают дополнительными преимуществами: в большей степени снижают риск всех осложнений и замедляют развитие хронической почечной недостаточности (ХПН), т. е. обладают нефропротективными свойствами. Назначение иАПФ приводит к достоверно более отдаленному наступлению почечной смерти (диализ или трансплантация почек) как при диабетической нефропатии, так и при АГ с протеинурией без СД, поэтому они показаны всем больным с сочетанием СД и АГ, а также пациентам с АГ и микроальбуминурией без СД. Киническим маркером определения наличия повышенного риска осложнений, как сердечно-сосудистых, так и почечных, у больных АГ, и особенно АГ в сочетании с СД, является микроальбуминурия, по степени снижения которой у пациентов с АГ и СД в процессе лечения можно судить о снижении риска развития осложнений. Эффективность иАПФ для лечения пациентов с микроальбуминурией обусловлена тем, что АТ II играет ключевую роль в развитии органических поражений при АГ, особенно поражения почек и ХПН. АТ II оказывает стимулирующее действие на активность симпатической нервной системы, что влечет за собой увеличение продукции АТ II почками и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, запуск каскада нейрогуморальных и структурно-функциональных

изменений, приводящих к развитию протеинурии, клеточной пролиферации, аккумуляции матрикса и в конечном итоге к развитию гломерулосклероза. У больных с АГ и СД иАПФ оказывают ряд дополнительных положительных эффектов на углеводный обмен, в частности снижают уровень гликозилированного гемоглобина, положительно влияют на чувствительность тканей к инсулину [1–3].

Время наступления антигипертензивного эффекта эналаприла при приеме внутрь составляет 1 ч, достигает максимума через 4–6 ч и сохраняется в течение суток.

Нитрендипин оказывает выраженный стойкий антигипертензивный эффект: уменьшает ток ионов кальция в гладкомышечные клетки коронарных и периферических артерий, в начале приема вызывает повышение экскреции натрия и воды, уменьшает постнагрузку и потребность миокарда в кислороде, не угнетает проводимость сердечной мышцы; разобщает процессы возбуждения и сокращения в миокарде, опосредуемое тропомозином и тропонином, и в гладких мышцах сосудов, опосредуемое кальмодулином; в терапевтических дозах нормализует трансмембранный ток ионов кальция, нарушенный при АГ.

Механизм действия эналаприла связан с уменьшением образования АТ II из АТ I. Снижение содержания АТ II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона, при этом снижается общее периферическое сосудистое сопротивление, систолическое и диастолическое давление, пост- и преднагрузка на миокард

Нитрендипин не влияет на скорость клубочковой фильтрации, увеличивает почечный кровоток. Снижает уровень протеинурии у пациентов с СД. Не влияет на уровень глюкозы, чувствительность к инсулину, уровень липидов и электролитный баланс.

Фармакокинетика эналаприла и нитрендипина представлена в *таблице 1*.

Комбинация эналаприла и нитрендипина показана для применения при:

- эссенциальной гипертензии (пациентам, которым показана комбинированная терапия);
- АГ II–III степени;
- ИБС;
- гипертрофии левого желудочка;
- атеросклерозе сонных и коронарных артерий;
- СД;
- метаболическом синдроме;
- пожилom возрасте;
- изолированной систолической АГ (ИСГ).

К противопоказаниям для ее применения относят наличие:

- ангионевротического отека, связанного с лечением иАПФ, в анамнезе;
- наследственного или идиопатического ангионевротического отека;

- шока, коллапса;
- острой сердечной недостаточности;
- различных патологических синдромов (ХСН в стадии декомпенсации, требующей проведения инотропной терапии) и состояния, если при их течении отмечается нестабильная гемодинамика (например, сердечно-сосудистый шок, острая сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, острый период инсульта);
- выраженной артериальной гипотензии (САД менее 90 мм рт. ст.);
- условий нестабильной гемодинамики (острого инфаркта миокарда или в первые 4 нед. после перенесенного инфаркта миокарда; ХСН III–IV функционального класса (NYHA);
- гемодинамически значимого стеноза аортального или митрального клапана и гипертрофической обструктивной кардиомиопатии;
- двустороннего стеноза почечных артерий или стеноза артерий единственной почки;

- тяжелых нарушений функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 10 мл/мин) и гемодиализа;
- тяжелых нарушений функции печени;
- непереносимости галактозы, дефицита лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу);
- беременности (применение иАПФ во II и III триместрах беременности оказывает токсическое действие на плод (нарушение функции почек, маловодие, задержка окостенения черепа) и новорожденных (нарушение функции почек, артериальная гипотензия, гиперкалиемия);
- периода лактации (грудного вскармливания);
- возраста до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенной чувствительности;
- первичного альдостеронизма.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, креатинин сыворотки крови менее 3 мг/мл) нет необходимости в коррекции дозы, в период

лечения следует оценивать функцию почек. Применение комбинации эналаприла и нитрендипина противопоказано больным с тяжелым нарушением функции почек (КК <10 мл/мин) и больным, находящимся на гемодиализе.

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени монотерапия ни эналаприлом, ни нитрендипином не противопоказана; комбинация данных лекарственных средств противопоказана пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

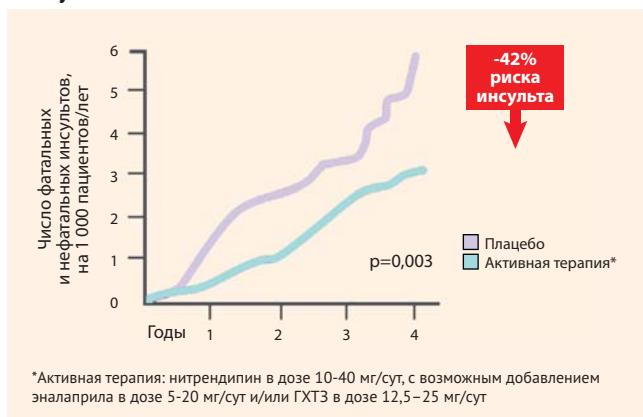
С осторожностью эналаприл и нитрендипин следует применять у пациентов с аортальным стенозом, цереброваскулярными заболеваниями, ишемической болезнью сердца (ИБС), коронарной недостаточностью, тяжелыми аутоиммунными системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия), угнетением костномозгового кроветворения, СД, гиперкалиемией, состоянием после трансплантации почки, почечной недостаточностью, легкими или умеренными нарушениями функций печени, состояниями, сопровождающимися снижением объема циркулирующей крови (в т. ч. диарея, рвота), диетой с ограничением поваренной соли и пожилого возраста. Отменить терапию следует в следующих ситуациях: при выявлении нейтропении или подозрении на нее – появлении желтухи или выраженного повыше-

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики эналаприла и нитрендипина

Параметр	Эналаприл	Нитрендипин
Степень абсорбции из желудочно-кишечного тракта	60%	88%
T _{сmax}	Для эналаприла в плазме крови – 1 ч; для эналаприлата – 3–4 ч При циррозе печени увеличиваются C _{max} и AUC в плазме крови	В плазме крови – 1–3 ч
Биодоступность	40% Несколько возрастает при одновременном применении с нитрендипином	20–30% из-за выраженного эффекта «первого прохождения» через печень. Биодоступность нитрендипина выше, чем при применении двух препаратов в отдельности
Связь с белками плазмы крови	50–60%	96–98%
Метаболизм	В печени с образованием активного метаболита – эналаприлата	В печени преимущественно путем окисления. Метаболиты фармакологически неактивны
Объем распределения	-	Объем распределения в равновесном состоянии – 5–9 л/кг, поэтому гемодиализ и плазмаферез неэффективны. Нитрендипин и его метаболиты не накапливаются в организме
Экскреция	Преимущественно через почки – 60% (20% – в виде эналаприла и 40% – в виде эналаприлата); через кишечник – 33% (6% – в виде эналаприла и 27% – в виде эналаприлата)	Через почки – 77%, преимущественно в виде метаболитов (в неизменном виде выводится менее 0,1% принятой дозы), через кишечник – 23%
Период полувыведения (T _{1/2})	Для эналаприлата – около 11 ч Удалается при гемодиализе (скорость 62 мл/мин) и перитонеальном диализе У пациентов пожилого возраста T _{1/2} увеличивается	После приема внутрь – 8–12 ч У пациентов пожилого возраста T _{1/2} увеличивается

Примечание. T_{сmax} – время достижения максимальной концентрации; C_{max} – максимальная концентрация; T_{1/2} – период полувыведения.

Рисунок 1. Снижение риска фатального и нефатального инсульта



ния активности печеночных трансаминаз. При клинически значимой протеинурии (более 1 г/сут) необходимо оценить соотношение риска и пользы данной терапии.

Случаи передозировки данной комбинации не зарегистрированы.

Назначение фиксированных комбинаций уже на начальном этапе лечения может быть чрезвычайно полезным, т. к. сокращает сроки подбора терапии, повышает ее эффективность и уменьшает побочные действия, что, несомненно, помогает решить многие проблемы при длительном лечении пациентов с АГ. Это, прежде всего, побочные эффекты и длительность подбора терапии, синдром «рикошета» при пропуске лечения. Для решения данных задач необходимо использование фиксированных комбинаций, длительно действующих препаратов, требующих однократного приема в сутки, раннее применение комбинированных форм.

Фиксированные комбинированные лекарственные препараты используются для лечения гипертонической болезни с 1960-х гг. FDA (Food and Drug Administration) США при регистрации нового комбинированного антигипертензивного препарата требует представить доказательства не только его антигипертензивной эффективности (в сравнении с плацебо), но и существования аддитивности или синергизма в антигипертензивном эффекте компонентов комбинации. Преимущества комбинированной терапии, заключающиеся в потенцировании антигипертензивного действия и уменьшении числа побочных эффектов, присущи лишь рациональным комбинациям. К ним относят сочетания диуретика с β -блокатором, диуретика с иАПФ или антагониста рецептора к АТ II (АРА), диуретика с антагонистом кальция (АК), АК с иАПФ или АРА, АК (дигидропиридинового ряда) с β -адреноблокаторами, α - и β -блокаторами. Ряд комбинаций приводит к взаимной нейтрализации некоторых побочных эффектов их компонентов: например, комбинация иАПФ или АРА, которые повышают уровень калия в плазме крови, с диуретиками, которые снижают уровень калия. Рациональная комбинированная антигипертензивная терапия позволяет достичь хорошего антигипертензивного эффекта, который сочета-

ется с отличной переносимостью, безопасностью лечения и выраженными органопротективными свойствами.

К преимуществам комбинированной терапии АГ эналаприлом и нитрендипином относится не только лучшая эффективность в снижении САД по сравнению с монотерапией, но и снижение частоты развития побочных эффектов. Дозозависимое развитие отеков голени является типичным побочным эффектом АК дигидропиридиновой группы. При комбинировании этих препаратов с иАПФ данный побочный эффект развивается реже и в менее тяжелой форме. Комбинация АК и иАПФ (в отличие от комбинации диуретика и иАПФ или блокатора АТ II-рецепторов) обладает антиангинальным (антиишемическим) действием и поэтому может использоваться для лечения АГ у больных ИБС. Наблюдается более эффективное снижение АД в ночные часы на фоне комбинации «иАПФ + АК». Наиболее полно указанная комбинация была изучена в исследованиях Syst-Eur I и II, общая продолжительность наблюдения за больными составила в среднем 6,28 года.

Нитрендипин в начале приема вызывает повышение экскреции натрия и воды, уменьшает постнагрузку и потребность миокарда в кислороде, не угнетает проводимость сердечной мышцы; разобщает процессы возбуждения и сокращения в миокарде и в гладких мышцах сосудов

Исследование Syst-Eur (многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое) с применением нитрендипина (10→2→40 мг/сут) и эналаприла (5→10→20 мг/сут) и/или гидрохлортиазида (ГХТЗ) в дозе 12,5→25 мг/сут в монотерапии или комбинации. Период наблюдения составил 2 года. Показано, что средняя дозировка нитрендипина составила 28 + 12 мг/сут, эналаприла – 13 + 6 мг/сут; среднее снижение САД – 23 мм рт. ст., ДАД – 7 мм рт. ст.; снижение риска фатального и нефатального инсульта – 42% (рис. 1) и ССО в целом на 31% (рис. 2). Активная терапия особенно эффективна и была отмечена у больных СД 2-го типа. Так, субанализ клинических исходов у пациентов с СД за

Рисунок 2. Частота сердечно-сосудистых осложнений и смерти

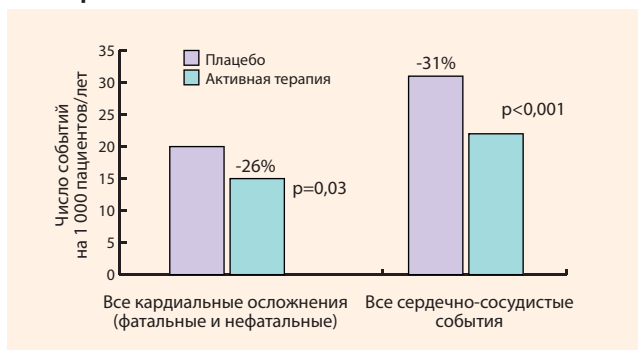
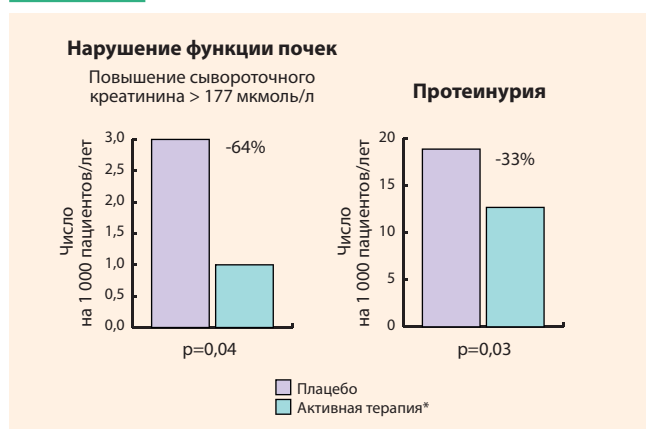


Рисунок 3. Анализ клинических исходов у пациентов с СД



Рисунок 4. Нефропротекция



4 года наблюдения показал снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 70% ($p < 0,001$), инсульта – на 69% ($p = 0,02$), всех сосудистых событий – на 62% ($p = 0,002$) (рис. 3) [11]. Кроме того, было установлено нефропротективное действие: улучшалось состояние выделительной функции почек на 26% ($p = 0,04$) и уменьшался риск развития протеинурии на 31% ($p = 0,03$) (рис. 4). Длительная терапия нитрендипином и эналаприлом в течение 4,7 года привела к снижению относительного риска деменции на 50% по сравнению с группой больных, получавших нитрендипин в монотерапии (рис. 5).

В 2010 г. были опубликованы результаты «досмотра» Syst-Eur, подтверждающие преимущество эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией: риск снижения общей смертности достоверно снизился на 46%, а смертность от сердечно-сосудистых причин – на 35% [12]. Таким образом, применение нитрендипина и эналаприла способствует не только лучшему контролю АД, но и улучшению прогноза и качества жизни у пожилых пациентов.

Преимущества комбинации «иАПФ + АК» заключаются в их механизмах действия, а именно:

- Ингибиторы АПФ и АК снижают АД, действуя как вазодилататоры.
- Оба класса антигипертензивных средств обладают натрийуретическим действием.
- Механизмы антигипертензивного действия иАПФ и АК кардинально различаются, что определяет потенцирование действия данных классов препаратов при их совместном применении, позволяет нейтрализовать контррегуляторные механизмы, снижающие эффективность препаратов (иАПФ подавляют активность ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем, активация которых снижает действенность кальциевых антагонистов). В свою очередь, отрицательный баланс натрия, вызываемый последними, усиливает антигипертензивную эффективность иАПФ. Поэтому подобная комбинация эффективна даже для лечения рефрактерной АГ.

К преимуществам комбинированной терапии АГ эналаприлом и нитрендипином относится не только лучшая эффективность в снижении САД по сравнению с монотерапией, но и снижение частоты развития побочных эффектов

■ Обладают мощным органопротективным действием, в частности ренопротективным (иАПФ действуют преимущественно на эфферентные артериолы клубочков почек, АК – на афферентные сосуды, что приводит к уменьшению клубочкового давления и экскреции альбумина), поэтому данная комбинация рекомендована в первую очередь пациентам с диабетической нефропатией.

■ Возможность вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, наличие которой увеличивает риск развития всех осложнений АГ в несколько раз, но особенно ХСН (в 4–10 раз, по данным Фрамингемского исследования).

■ Ингибиторы АПФ и АК относятся к метаболически нейтральным антигипертензивным препаратам, что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушенным липидным, углеводным и пуриновым обменом.

Рисунок 5. Снижение риска развития деменции

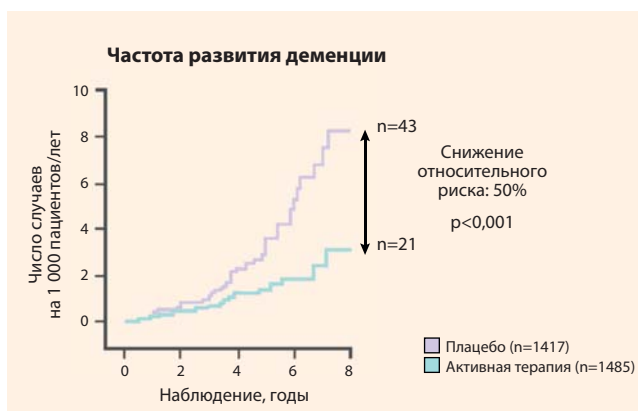


Рисунок 6. Подбор дозы



ИССЛЕДОВАНИЕ КОМБИНАЦИИ ЭНАЛАПРИЛА И НИТРЕНДИПИНА

Для подбора оптимальной фиксированной комбинации нитрендипина и эналаприла было проведено клиническое исследование. Сравнивались 16 различных дозовых комбинаций. Наиболее эффективной и безопасной явилась комбинация 20 мг нитрендипина и 10 мг эналаприла (рис. 6), что было подтверждено в пострегистрационных наблюдательных исследованиях, проводимых в Испании, Германии и Австрии, с участием 21 562 больных с АГ I–II степени, старше 18 лет, не достигших контроля АГ с помощью монотерапии или любой комбинации, отличной от нитрендипина и эналаприла. Период наблюдения – 3 мес. Изменение показателей АД представлено в таблице 2.

Таблица 2. Антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации эналаприла 10 мг + нитрендипина 20 мг

Государство	Среднее снижение САД	Среднее снижение ДАД
Испания (n = 6 354)	-26,5 мм рт. ст.	-14,9 мм рт. ст.
Германия (n = 13 946)	-29,5 мм рт. ст.	-14,5 мм рт. ст.
Австрия (n = 1 262)	-28,9 мм рт. ст.	-13,5 мм рт. ст.

Эффективность оценивали как среднюю разницу после 3 мес. лечения по сравнению с исходным уровнем; no: de la Sierra A. et al. Clin Drug Investigation, 2009; Eber I et al. Journal fur Hypertonie, 2007; 11(2), 22–25; Trenkwalder P. Perfusion 2004; 7: 394–399.

Следует особо отметить метаболическую нейтральность при применении комбинированной терапии эналаприлом и нитрендипином: не отмечено отрицательного влияния препарата на углеводный, липидный обмены, уровень мочевой кислоты, креатинина [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация антигипертензивных препаратов является эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД, обладает полезными дополнительными свойствами при лечении пациентов с АГ и сопутствующей патологией, обеспечивает органопроактивное действие и уменьшение риска ССО, особенно у пациентов старше 60 лет. Назначение комбинации нитрендипина и эналаприла обуславливает не просто механическое сложение эффективности двух лекарственных средств, а потенцирование их действия, хорошую переносимость и высокую приверженность лечению в амбулаторной практике. Назначение комбинированной терапии в 2 раза повышает вероятность ответа на лечение, наиболее эффективно защищает органы-мишени АГ и, следовательно, более эффективно улучшает прогноз.



ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации ESH/ESC 2013г. по лечению артериальной гипертонии. *Системные Гипертензии*, 2013. 3: 1–37./Recommendations ESH/ESC 2013 on therapy of arterial hypertension. *Sistemniye Gipertenzii*, 2013, 3: 1–37.
2. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии*, 2010. 3: 5–26./Russian Medical Arterial Hypertension Society (RMAHS), All-Russian Scientific Cardiologist Association (ARSCA). Diagnostics and therapy of arterial hypertension. Russian Recommendations (fourth revision). *Sistemniye Gipertenzii*, 2010. 3: 5–26.
3. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Теблов К.И., Ложкина М.В. Антигипертензивная эффективность и влияние на состояние органов-мишеней комбинированной терапии. *Справочник поликлинического врача*, 2014. 10: 4–7./Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Tebloev K.I., Lozhkina M.V. Anti-hypertensive effectiveness and effect on the state of target organs of combined therapy. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*, 2014. 10: 4–7.
4. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России (по результатам исследования ПИФАГОР III). *Рос. Кардиол. Журнал*, 2011. 2(88): 9–16./Leonova M.V., Belousov Y.B., Shteinberg L.L. et al. Drug epidemiology of arterial hypertension in Russia (by results of study PIFAGOR S). *Ros. Kardiolog. Zhurnal*, 2011. 2(88): 9–16.
5. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE clinical guideline. 2011.
6. Jamerson K, Devereux R, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipin or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J Med*, 2008. 359: 2417–28.
7. Roca-Cusachs A, Torres F, Horas M et al. Nitrendipine and enalapril combination therapy in mild to moderate hypertension: assessment of dose-response relationship by a clinical trial of factorial design. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2001. 38(6): 840–9.
8. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy vs. Monotherapy in reducing blood pressure : meta-analysis on 11000 participants from 42 trials. *Am J Meed*, 2009. 122: 290–300.
9. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomized double – blind comparison of placebo and active treatment or older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*, 1997. 350: 757–64.
10. Thijs L, Staessen JA, Beleva S et al. How well can blood pressure be controlled? Progress report on the Systolic Hypertension in Europe Follow-Up Study (Syst-Eur 2). *Curr Control Trials Cardiovasc Med*, 2001. 2: 298–306.
11. Tuomilehto J et al. Effects of calcium – channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1999. 340: 677–84.
12. Thijs L, Richart T, de Leeuw P et al. Morbidity and mortality on combination versus monotherapy: a posthoc analysis of the Systolic Hypertension in Europe trial. *Hypertens*, 2010. 28(4): 865–74.

М.П. САВЕНКОВ¹, С.Н. ИВАНОВ², З.В. ПОСТНИКОВА², М.Н. ПАЛКИН¹, С.В. ИВАНОВА², М.В. БОРЩЕВСКАЯ¹, И.Н. ОКУНЕВА¹, Л.А. СОЛОМОНОВА¹, А.М. САВЕНКОВА¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Госпиталь ветеранов войн №2 Департамента здравоохранения г. Москвы

ПРИМЕНЕНИЕ БЕТА-БЛОКАТОРА БИСОПРОЛОЛ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПОВЫШЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН НА ФОНЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ

Проведенное исследование посвящено проблеме артериальной гипертензии (АГ), развивающейся с возрастом у женщин с идиопатической артериальной гипотонией (ИАГ).

При обследовании 650 женщин-врачей выявлена большая частота ИАГ (до 24,8%), сопровождавшаяся в каждом втором-третьем случае периодическим повышением АД с клинической дисциркуляторной симптоматикой. Важная роль в предупреждении АГ на фоне ИАГ отводится терапии бета-блокаторами, в частности бисопрололу. Проведенное у 27 женщин суточное мониторирование АД показало, что для предупреждения повышения АД на фоне ИАГ целесообразно подбирать дозу бисопролола начиная с 2,5 мг, увеличивая ее по мере необходимости под контролем АД, ЧСС и клинической симптоматики. Наиболее выраженные гемодинамические изменения происходили на фоне приема бисопролола в дозе 5 мг. Вместе с тем почти трехкратное увеличение эпизодов гипотонии (гипотонического индекса) и, вероятно, связанное с этим повышение вариабельности САД свидетельствовали о нежелательном чрезмерном действии препарата. Уменьшение дозировки бисопролола до 2,5 мг/сут сопровождалось почти трехкратным снижением гипотонического индекса и двукратным снижением вариабельности АД. Перечисленные изменения происходили на фоне более мягких антигипертензивного и пульсурежающего эффектов без ущерба для положительной динамики со стороны клинической симптоматики. Снижение дозы бисопролола при титровании терапевтического эффекта препарата уменьшает риск развития побочных реакций и улучшает приверженность женщин с лабильным АД к лечению.

Ключевые слова: идиопатическая артериальная гипотония, артериальное давление, бета-блокаторы, бисопролол.

M. P. SAVENKOV¹, S.N. IVANOV², Z.V. POSTNIKOVA², M.N. PALKIN¹, S.V. IVANOVA², M.V. BORSHEVSKAYA¹, I.N. OKUNEVA¹, L.A. SOLOMONOVA¹, A.M. SAVENKOVA¹

¹FSEI HE Pirogov Russian Scientific and Research Medical University;

²SBHI War Veteran Hospital No. 2 of Moscow Healthcare Department

THE USE OF BETA-BLOCKER BISOPROLOL FOR THE PREVENTION OF HIGH BLOOD PRESSURE IN WOMEN WITH IDIOPATHIC ARTERIAL HYPOTENSION/

This study is devoted to the problem of arterial hypertension (AH), developing with age in women with idiopathic arterial hypotension (IAH). In the survey of 650 women doctors revealed the high frequency of IAH (up to 24,8%), accompanied by every second or third case of periodic increase in blood pressure with clinical vascular symptoms. An important role in the prevention of hypertension on the background of IAH given to therapy with beta blockers, in particular, bisoprolol. Conducted in 27 women daily monitoring of blood pressure showed that, to prevent the increase in BP in the background of the IAH, it is advisable to choose the starting dose of bisoprolol 2.5 mg, increasing it as needed under the control of blood pressure, heart rate and clinical symptoms. The most pronounced hemodynamic changes have occurred in patients receiving bisoprolol dose of 5 mg. however, almost a threefold increase in episodes of hypotension (hypotonic index) and is probably associated with increasing variability of systolic AP, was regarded as unwanted excessive effect of the drug. Reducing the dosage of bisoprolol to 2.5 mg/day was accompanied by an almost threefold decrease in hypotonic index and two-time decrease in BP variability. These changes occurred against the backdrop of milder antihypertensive effects and pulseraduction without any negative influence on positive clinical dynamics. A reduction in the dose of bisoprolol during the titration of therapeutic effect lowered the risk of side reactions and improves the adherence of women with labile AD to treatment.

Keywords: idiopathic arterial hypotension, arterial pressure, beta-blockers, bisoprolol.

Практическому врачу достаточно часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда у женщин на фоне исходной идиопатической артериальной гипотонии (ИАГ) с возрастом начинается повышаться артериальное давление (АД), сопровождающееся даже при незначительной гипертензии развитием клинической, вплоть до кризовой, симптоматики и снижением качества жизни. Для обозначения таких резких

колебаний АД ранее использовались термины «вегетососудистая дистония» или «нейроциркуляторная дистония» с соответствующим типом изменения АД. В настоящее время эти диагнозы не нашли своего отражения в современной международной классификации болезней, однако патогенетическая основа обоих терминов, указывающая на симпатическую дисрегуляторную природу гипертензии и необходимость применения бета-блока-

торов для ее коррекции, сохраняет несомненную актуальность.

Значительно более активное изучение артериальной гипертензии (АГ), отодвинуло на второй план проблемы артериальной гипотонии, которые в большей степени касаются женской половины населения. До настоящего времени остаются не до конца ясными реальная распространенность, последствия, механизмы развития и особенности лечения этой патологии. Приходится констатировать, что за последние два десятилетия со времени публикации работы Р. Owens и Е. O'Brien (1996) с красноречивым названием «Гипотония забытая: болезнь?» (Hypotension: a forgotten illness?) мало что изменилось в отношении к пониженному АД на практике. Артериальная гипотония приобретает особую актуальность в связи с тем, что в большинстве случаев последняя с возрастом переходит в АГ, и на этой стадии имеет целый ряд особенностей в лечении, в частности связанном с применением бета-адреноблокаторов.

Значительно более активное изучение артериальной гипертензии отодвинуло на второй план проблемы артериальной гипотонии, которые в большей степени касаются женской половины населения. До настоящего времени остаются не до конца ясными реальная распространенность, последствия, механизмы развития и особенности лечения этой патологии

За период с 1995 по 2015 г. нами была проведена серия исследований, направленных на определение распространенности артериальной гипотонии, у женщин, оценку частоты и механизмов ее трансформации в артериальную гипертензию, а также выявление особенностей антигипертензивной терапии в этом периоде.

При скрининговом обследовании (самоизмерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) утром после сна лежа и при вставании в положении сидя) 650 женщин-врачей, проходивших обучение в системе дополнительного профессионального образования на кафедре клинической функциональной диагностики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, частота выявления артериальной гипотонии (систолическое АД (САД) лежа ≤ 100 мм рт. ст. и прирост АД при переходе после сна в вертикальное положение ≤ 10 мм рт. ст.) варьировала от 24,8% у женщин в возрасте от 25 до 40 лет до 8,6% у женщин в возрасте более 60 лет (в среднем 14,5%). В большинстве случаев у женщин с гипотонией имелись конституциональные особенности в виде пониженной мышечной и общей массы тела. Периоды значительного повышения АД на фоне гипотонии (САД ≥ 130 мм рт. ст.) имелись у 33,2% женщин в возрасте до 40 лет и у 78,4% женщин в возрасте более 60 лет (в среднем 56,4%). С возрастом отмечено увеличение частоты периодов повышения АД. Таким образом, ИАГ в сочетании с эпизодической АГ является достаточно распространенной клинической ситуацией, требующей особого внимания.

Проведенное по общепринятой методике (интервалы измерения АД днем – 15 минут, ночью – 30 минут) суточное мониторирование АД (СМАД) у 46 женщин с ИАГ выявило по сравнению с рандомизированной по полу и возрасту группой нормотоников снижение средних суточных, дневных и ночных показателей САД и ДАД (диастолическое АД) в диапазоне 78–89% и увеличение аналогичных показателей со стороны ЧСС на 7–10%. Снижение АД и склонность к тахикардии сопровождалась увеличением вариабельности АД (САД на 8–10%, ДАД на 15–18% и ЧСС на 16,5–20,1%). На рисунке 1 представлена динамика вариабельности АД и ЧСС у рандомизированных по полу и возрасту пациентов с нормальным, пониженным и повышенным ($n = 42$) АД.

Однонаправленная динамика вариабельности АД и ЧСС при ИАГ свидетельствует о ведущей роли частотного механизма в поддержании АД. Последнее необходимо учитывать при коррекции артериальной гипертензии, при которой вариабельность ЧСС возрастает более значительно и требует медикаментозной коррекции. На практике для этих целей применяются бета-блокаторы. Среди последних широкое распространение получил препарат бисопролол, который обладает целым рядом терапевтических преимуществ как по эффективности, так и безопасности благодаря своей высокой кардиоселективности и длительности действия. Для достижения антигипертензивного эффекта обычно применяется суточная дозировка бисопролола 5–10 мг, при этом достигается значительный пульсурежающий эффект. В случае развития гипертензии на фоне ИАГ этот эффект может быть чрезмерным и приводить не только к коррекции гипертензии, но и нежелательному увеличению гипотензии. В этой связи особую актуальность приобретает изучение возможности применения низких дозировок бисопролола 2,5 мг и менее в целях более безопасной профилактики АГ при ИАГ. Для разрешения этого вопроса нами было обследовано 27 женщин в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст $54,3 \pm 5,7$ года) с ИАГ и периодическим повышением АД ≥ 140 мм рт. ст. Больные обследовались с помощью СМАД в период повышения АД, а также еще дважды после 2-недельных циклов последовательного применения бисопролола в дозировках 5 и 2,5 мг. Результаты лечения представлены в таблице.

Рисунок 1. Вариабельность АД по данным СМАД у пациентов с нормальным АД, артериальной гипотонией

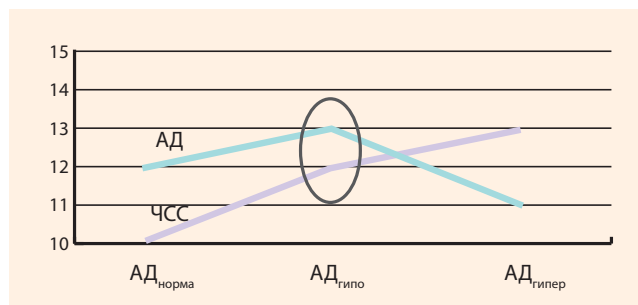


Таблица. Изменение показателей СМАД у женщин с АГ на фоне ИАГ при применении бисопролола в дозах 5,0 и 2,5 мг

Показатели			ИАГ+АГ (n = 27)	Доза бисопролола	
				5 мг	2,5мг
АД _{ср.} (мм рт. ст.)	день	САД	132±17	121±19*	124±11*
		ДАД	79±11	72±14*	75±9
	ночь	САД	120±22	108±15	112±9
		ДАД	63±11	60±9	61±9
	сутки	САД	124±16	115±18*	122±10
		ДАД	73±12	67±10*	68±9*
Вариабельность		САД	21±3,4	28±5,1*	14±2,2*
		ДАД	13±1,6	15±1,9	11±1,4
		ЧСС	18±1,9	14±1,1*	14±1,3*
Гипертонический индекс			32±7,5	18±10,3*	23±6,1*
Гипотонический индекс			12±3,7	37±7,1*	11±1,8
ЧСС (уд/мин)	день	79±14	71±9*	76±11	
	ночь	69±9	61±8*	64±8	
	сутки	74±14	66±7*	71±9	

* Статистически достоверное изменение показателя относительно такового до лечения.

* Статистически достоверное изменение показателя относительно такового до лечения.

Исходные показатели СМАД в обследованной группе больных с АГ на фоне ИАГ отличались от таковых у пациентов с «чистой» ИАГ. Благодаря периодам с повышенным АД средние суточные, дневные и ночные показатели не оказались сниженными и даже были несколько выше нормы (табл.). На сочетание повышенного и пониженного АД указывало наличие высокого гипотонического и гипертонического индексов. Более значительное увеличение последнего свидетельствовало о достаточно высоком уровне трансформации артериальной гипотонии в гипертонию. Значительное увеличение вариабельности ЧСС, и особенно систолического давления, указывало на лабильный характер гемодинамических изменений и во многом объясняло наличие у пациентов таких клинических проявлений, как головные боли, ощущение внутреннего беспокойства, повышенное сердцебиение, чувство нехватки воздуха, тошнота, и других симптомов повышенного симпатического тонуса. На фоне применения бисопролола происходило значительное улучшение клинической симптоматики, уменьшение гипертензивной реакции и урежение пульса.

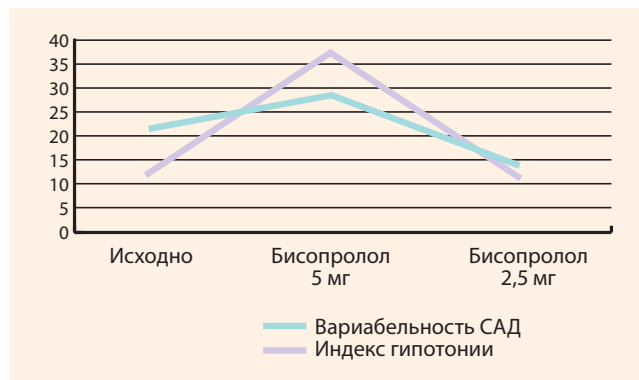
Наиболее выраженные гемодинамические изменения происходили на фоне приема бисопролола в дозе 5 мг (табл.). Вместе с тем почти трехкратное увеличение эпизодов гипотонии (гипотонического индекса) и, вероятно, связанное с этим повышение вариабельности САД (табл.) свидетельствовали о нежелательном чрезмерном действии препарата. Уменьшение дозировки бисопролола до

2,5 мг/сут сопровождалось почти трехкратным снижением гипотонического индекса и двукратным снижением вариабельности АД (табл., рис. 2). Перечисленные изменения происходили на фоне более мягких антигипертензивного и пульсурежающего эффектов без ущерба для положительной динамики со стороны клинической симптоматики.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для предупреждения повышения АД на фоне ИАГ целесообразно подбирать дозу бисопролола начиная с 2,5 мг, увеличивая ее по мере необходимости под контролем АД, ЧСС и клинической симптоматики. При таком подходе к лечению обеспечивается как эффективность, так и максимальная безопасность.

В нашей недавней публикации была отмечена тенденция к расширению назначения малых доз бисопролола 1,25–2,5 мг в клинической практике, связанная с увеличением возраста больных, ростом коморбидности и расширением комплексности терапии. К клиническим ситуациям, при которых целесообразно применение низкодозовой терапии бисопрололом, были отнесены: пожилой и старческий возраст; применение антигипертензивной комбинации из 3 и более препаратов; склонность к брадикардии; наличие кашля с признаками бронхообструкции; склонность к ангиоспастическим, в т. ч. метеозависимым, реакциям; распространенный атеросклероз церебральных и периферических артерий; уродинамические нарушения (уробструкция, недержание мочи), артериальная гипо- и гипертония у женщин [2]. Приведенные в настоящей публикации данные подтверждают справедливость последней рекомендации к более осторожному подходу к выбору дозы бисопролола для коррекции АД при сочетании артериальной гипо- и гипертонии у женщин. Наше исследование подтвердило большую частоту этой ситуации на практике и высокую вероятность усугубления гипотензии на фоне традиционной коррекции гипертонии. Большая вероятность (до 40% и более) возникновения гипотензивных реакций у женщин с низкой массой тела была ранее подтверждена во многих исследованиях, в т. ч. с помощью СМАД [3–5]. Несмотря на отсутствие точной статистики, признается большая веро-

Рисунок 2. СМАД: динамика вариабельности систолического АД (САД) и индекса гипотонии при применении бисопролола в дозах 5 и 2,5 мг у женщин АГ на фоне ИАГ



ятность присоединения гипертензии на фоне гипотонии. В нашем исследовании периодическое повышение АД на фоне гипотонии имело место почти у половины из обследованных женщин старше 40 лет. Применение биспролола в дозе 5 мг приводило к эффективному предупреждению гипертензивных реакций, однако сопровождалось увеличением артериальной гипотензии и, вероятно, связанным с этим повышением вариабельности АД. Чрезмерное снижение АД, возможно, было результатом урежения ЧСС. Меньшее урежение ЧСС на фоне приема биспролола в дозе 2,5 мг не сопровождалось нежелательной гипотензивной реакцией и приводило к снижению вариабельности АД. Полученные данные свидетельствуют о компенсаторной роли ЧСС в поддержании АД на адекватном уровне и подтверждают предположение о возможной роли гиповолемии в качестве патогенетического фактора ИАГ. Снижение дозы биспролола при титровании терапевтического эффекта препарата уменьшает риск развития побочных реакций и улучшает приверженность женщин с лабильным АД к лечению. Такой подход максимально соответствует согласительному документу экспертов по применению бета-блокаторов, разрешающего применение этих препаратов лишь в ситуациях, когда польза от их применения превышает имеющийся риск [6].

Несомненно, удобным для лечения женщин с лабильными изменениями АД является применение лекарственных форм биспролола с различным, в т. ч. низкодозовым (2,5 мг), содержанием препарата. В настоящем исследовании для лечения больных применялись препараты биспролола: Бидоп 5 мг® и Бидоп Кор 2,5 мг® («Гедеон Рихтер»).



ЛИТЕРАТУРА

1. Owens P, O'Brien E. Hypotension; A forgotten illness? *Blood Press Monitor* 1996 ; 2: 3-14
2. Савенков М.П., Иванов С.Н., Штандель Л.Н., Савенкова А.М., Постникова З.В. Возрастные аспекты дозирования бета-адреноблокаторов при лечении АГ на примере применения биспролола. *Consilium medicum* 2016; 18(1): 21-24/ M.P. Savenkov, S.N. Ivanov, L.N. Shtandel, A.M. Savenkova, Z.V. Postnikova. Age aspects of beta-adrenergic blocking agents at therapy of arterial hypotension by the example of bisoprolol use. *Consilium medicum* 2016, Vol. 18 (1): p. 21-24.
3. Чефранова Ж.Ю. Идиопатическая артериальная гипотензия. Клиника, диагностика, лечение. М.: Медицина, 2005. /Chefranova Z.Y. Idiopathic arterial hypotension. Clinics, diagnostics, therapy. M.: Meditsina. 2005.
4. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. М.: МИА, 2002/Wein A.M. Vegetative disturbances: Clinics, therapy, diagnostics. M.: MIA, 2002.
5. Owens P, Lyons S., and O'Brien E. Arterial hypotension: prevalence of low blood pressure in the general population using ambulatory blood pressure monitoring. *J.Hum. Hypertens.* 2000;14(4):243-7
6. Документ о соглашении экспертов по блокаторам β-адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. № 1. 99–12. /Document on agreement of experts on β-adrenergic blocking agent receptors. Working group of the Cardiologist European Association on Beta-Adrenergic Blocking Agents// Kardiovaskulyarnaya Terapiya I Profilaktika. 2005. No.1. 99–12.



БИДОП[®]КОР
биспролол 2,5 мг



**ЭКОНОМИЧНАЯ УПАКОВКА
НА 2 МЕСЯЦА ТЕРАПИИ**



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама

Ж.М. СИЗОВА¹, д.м.н., профессор, С.К. ВЛАДИМИРОВ², к.м.н.

¹ Институт профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России

² Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ЦИТОПРОТЕКЦИИ

В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Результаты метаанализа более 20 клинических исследований применения различных доз и схем назначения триметазидина больным стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) позволили рассматривать суточную дозу триметазидина 70 мг как стандартную терапевтическую дозу.

С помощью метода математического моделирования показано, что прием препарата Депренорм® МВ 70 мг однократно в сутки сокращает кратность снижения концентрации в плазме крови до 1 р/сут, вместо 2 р/сут (каждые 12 ч) в случае с препаратом сравнения.

С фармакологической точки зрения однократное применение препарата Депренорм МВ 70 мг, содержащего стандартную суточную дозу триметазидина, имеет более выраженный клинический эффект по сравнению с приемом триметазидина 35 мг 2 р/сут и позволяет достигать высокой комплаентности у больных ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, preconditioning, цитопротекция, триметазидин, оригинальный препарат, дженерик, фармакотерапия.

Z.M. SIZOVA¹, MD, Prof., S.K. VLADIMIROV², PhD in medicine

¹ Professional Education Institute of Sechenov First State Moscow University of the Ministry of Health of Russia

² Central Scientific and Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare of the Ministry of Health of Russia
MODERN PECULIARITIES OF MYOCARDIAL CYTOPROTECTION IN THERAPY OF ISHEMIC HEART DISEASE PATIENTS

Results of meta-analysis of more than 20 clinical studies of use of various dosages and schemes of indication of trimetazidine to stable ischemic heart disease patients allowed considering the daily dosage of trimetazidine 70 mg as a standard therapeutic dosage. With the help of the mathematical modeling it was shown that administration of Deprenorm®MV 70 mg once per day reduces the frequency of blood plasma concentration to 1 tpd instead of 2 tpd (every 12 hours) as compared to the reference drug.

From the pharmacological point of view one time administration of Deprenorm®MV 70 mg containing the standard daily dosage of trimetazidine has a more pronounced clinical effect as compared to administration of trimetazidine 35 mg 2 tpd and allows achieving higher compliance in ID patients.

Keyword: ischemic heart disease, chronic cardiac insufficiency, angina pectoris, preconditioning, cytoprotection, trimetazidine, original drug, generic, drug therapy.

Несмотря на успехи в понимании патогенеза и возможности современной фармакотерапии, ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной инвалидизации и смертности больных в экономически развитых странах. В последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в лечении больных ИБС благодаря активному использованию современных лекарственных средств (ЛС) и инвазивных методов лечения [1, 2]. Однако уровень ежегодной смертности больных стабильной стенокардией, самой многочисленной группы больных ИБС, по-прежнему остается высоким и составляет 2–3% [3]. Качество жизни таких больных, как правило, снижено: наблюдаются значительные ограничения в повседневной жизни главным образом из-за возникающих приступов стенокардии [4, 5].

В связи с этим важная роль в практическом здравоохранении отводится разработке новых и оптимизации уже имеющихся подходов к лечению ИБС.

К настоящему времени накоплен большой опыт по применению антиангинальных ЛС у больных стабильной стенокардией: нитропрепаратов, блокаторов бета-адре-

норецепторов (БАБ), ингибиторов If-каналов синусового узла и антагонистов кальция (АК), объективно влияющих на качество жизни таких больных [4].

Длительное время для устранения и уменьшения частоты приступов стенокардии традиционно использовались нитраты. Однако нитраты нередко дают побочные эффекты, наиболее частым из которых является появление головной боли. Необходимость длительного приема нитратов в больших дозах зачастую приводит к развитию толерантности в виде ослабления антиангинального и антиишемического действий [5].

Многолетний опыт применения БАБ свидетельствует о том, что эта группа ЛС способна улучшать отдаленный прогноз у больных ИБС, в первую очередь это касается больных ИБС, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ). По данным ряда крупных контролируемых КИ, долгосрочное лечение БАБ способствует улучшению качества жизни и снижению смертности у больных стенокардией напряжения [6].

АК представляют собой большую и весьма неоднородную по химической структуре и фармакологическим свой-

ствам группу ЛС, общим свойством которых является конкурентный антагонизм в отношении потенциал-зависимых кальциевых каналов. Механизм действия АК заключается в том, что они уменьшают потребность миокарда в кислороде за счет снижения уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сократительной способности миокарда. Увеличение доставки кислорода к миокарду осуществляется за счет устранения спазма коронарных артерий, улучшения коронарного кровотока и увеличения коллатерального кровообращения [7].

Однако применение ЛС гемодинамического действия (БАБ, АК, нитраты) не всегда эффективно контролирует симптомы стенокардии даже при применении их в комбинации, поскольку механизм их действия ориентирован либо на повышение получения кислорода кардиомиоцитами, либо на снижение потребности миокарда в кислороде, что достигается посредством урежения ЧСС или вазодилатации [4].

ЛС, влияющие на гемодинамические параметры, эффективны, когда речь идет о профилактике приступов стенокардии, но при этом фактически не защищают клетку миокарда от ишемических изменений. Более того, недостаточный антиангинальный/антиишемический эффект, по-видимому, связан с тем, что возможности антиангинальной терапии ограничены пределами функционирования миокарда при ишемии, а также наличием других адаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты и миокард в целом. Это диктует необходимость дальнейшего поиска и совершенствования медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард с учетом формирования новых представлений о патогенезе стабильной ИБС и нарушений, происходящих в метаболизме кардиомиоцитов при гипоксии.

Показано, что ишемические изменения в миокарде на клеточном уровне характеризуются снижением окисления глюкозы и повышением использования свободных жирных кислот (СЖК). Резкий дисбаланс между окислением глюкозы и использованием жирных кислот, а также повышение концентрации СЖК в ишемизированной зоне миокарда являются основными факторами риска реперфузионного повреждения и дисфункции миокарда, развития опасных нарушений ритма сердца [8].

Понимание биохимических процессов, протекающих в ишемизированном миокарде, привело к созданию ЛС, способных воздействовать на определенные звенья патогенеза ишемии. В настоящее время эффективное лечение и профилактика приступов стенокардии невозможны без применения метаболической терапии. Оптимальным механизмом действия метаболической терапии является улучшение эффективности поглощения кислорода миокардом в условиях ишемии [9–11].

В современной кардиологической практике для лечения больных ИБС широко используются ЛС с метаболическим действием: триметазидин, ранолазин, тиотриазолин, L-карнитин, милдронат и др. Наиболее изученными ЛС, блокирующими окисление СЖК, являются р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors), к кото-

рым относится хорошо зарекомендовавший и широко используемый в повседневной практике врача триметазидин. Высокая эффективность триметазидина в лечении ИБС объясняется его прямым цитопротекторным антиишемическим действием [12].

Механизм действия триметазидина заключается в том, что под его воздействием в условиях ишемии нормализуется энергетический метаболизм клеток путем оптимизации использования кислорода миокардом за счет усиления аэробного гликолиза и уменьшения интенсивности окисления СЖК. Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточного содержания аденозинтрифосфата, что способствует сохранению сократительной функции кардиомиоцитов и миокарда в целом. В условиях ишемии и реперфузии под влиянием триметазидина в кардиомиоцитах уменьшается внутриклеточный ацидоз и накопление ионов Na^+ и Ca^{2+} , происходит улучшение процессов окислительного фосфорилирования с уменьшением продукции митохондриями свободных радикалов [12].

Доказанное свойство триметазидина оказывать положительное действие на уменьшение образования свободных радикалов – недоокисленных продуктов обмена, а также регулировать активность ключевого этапа энергетического метаболизма миокарда – бетаокисления СЖК является фактором, объясняющим усиление антиангинальной эффективности нитратов у больных стабильной стенокардией.

Доказанное свойство триметазидина оказывать положительное действие на уменьшение образования свободных радикалов, а также регулировать активность бетаокисления СЖК является фактором, объясняющим усиление антиангинальной эффективности нитратов

Научные достижения последних лет позволили развить новые подходы к лечению пациентов с ИБС, учитывающие знание биологических процессов на молекулярном уровне. Р.В. Носачка еще в 1996 г. предположил, что жизнеспособность миокарда в условиях ишемии обеспечивается адаптацией к гипоксии. К наиболее значимым приспособительным реакциям миокарда в ответ на ишемию относятся так называемые «новые ишемические синдромы»: гибернация, оглушенность и прекондиционирование [13].

Благоприятные (кардиопротективные) эффекты ишемического прекондиционирования выражаются в уменьшении размера инфаркта, улучшении механической функции сердца, снижении частоты желудочковой аритмии на фоне ишемии, которая без реализации этого феномена привела бы к гораздо более серьезным клиническим последствиям или даже к летальному исходу. Кроме того, ишемическое прекондиционирование уменьшает степень повреждения ткани миокарда в результате реперфузии. Эти эффекты продемонстрированы не только в многочисленных экспериментах на животных, но и в реальных КИ [13].

Положительный эффект preconditionирования может быть стимулирован с помощью регулярной физической активности, а также ряда лекарственных препаратов. Одним из ЛС, полностью воспроизводящих данный механизм, является триметазидин, который повышает содержание аденозина и тем самым обеспечивает явление фармакологического preconditionирования.

Триметазидин – первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами различных профессиональных медицинских сообществ (ЕОК, АКК/ААС, ВНОК) в качестве антиангинального средства для лечения больных стабильной стенокардией на основании результатов многочисленных КИ, проведенных как за рубежом, так и в нашей стране [14–17].

Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии, триметазидин показан к назначению на любом этапе терапии стабильной ИБС для усиления антиангинальной эффективности гемодинамически активных препаратов (БАБ, АК или нитратов), а также в качестве альтернативы им при их непереносимости или противопоказаниях к их применению [18, 19].

В отечественном исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ (2007) показано, что добавление триметазидина к БАБ при лечении больных ИБС имело преимущество перед добавлением к БАБ изосорбида динитрата (в исследование включено 903 пациента ИБС, длительность лечения – 3 мес.). Авторы делают вывод о том, что при длительном применении нитратов у больных ИБС развивается толерантность, тогда как при длительном лечении триметазидином отмечено значительное снижение частоты приступов стенокардии.

В ряде исследований, в т. ч. плацебо-контролируемых, продемонстрировано положительное влияние триметазидина как на динамику показателей ремоделирования левого желудочка, так и функциональное состояние больных ХСН, осложнившей течение ИБС. В настоящее время доказано, что при ХСН в условиях тканевой гипоксии, помимо нейрогуморальных расстройств, существуют и другие процессы, оказывающие существенное влияние на кардиомиоциты и миокард в целом, тем самым способствующие изменению структуры и функции сердца и прогрессированию заболевания [4].

Триметазидин – первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами в качестве антиангинального средства для лечения больных стабильной стенокардией

Высокий оксидативный стресс, усиление процессов перекисного окисления и дефицит в миокарде и плазме крови ряда субстанций, обеспечивающих физико-химические свойства мембран клеток и метаболические процессы, в т. ч. перенос электронов в митохондриях, поступление глюкозы в кардиомиоциты, сопряжение процес-

сов гликолиза и окисления глюкозы приводят к нарушениям электролитного и кислотно-щелочного баланса. При этом миокард оказывается в условиях, при которых возникает массовый апоптоз клеток, что несовместимо с поддержанием адекватной сократительной функции сердца.

Хотя прямого влияния на гемодинамику и контрактильную функцию сердца триметазидин не оказывает, но его применение создает условия для восстановления нормального метаболизма миокарда. Это приводит к положительной динамике конечного диастолического и конечного систолического размеров и фракции выброса левого желудочка, усиливает действие основных лекарств и способствует устранению феномена «ускользания эффекта», что связано с изменением функционального состояния ишемизированных кардиомиоцитов под влиянием приема триметазидина [20].

В настоящее время эффективное лечение и профилактика приступов стенокардии невозможны без применения метаболической терапии. Оптимальным механизмом действия метаболической терапии является улучшение эффективности поглощения кислорода миокардом в условиях ишемии

Это послужило основанием для применения триметазидина при ХСН ишемической этиологии, особенно у больных со стенокардией и перенесших ИМ. Более того, триметазидин целесообразно назначать больным ХСН с сопутствующим сахарным диабетом, для которого характерна высокая степень утилизации миокардом жирных кислот [17].

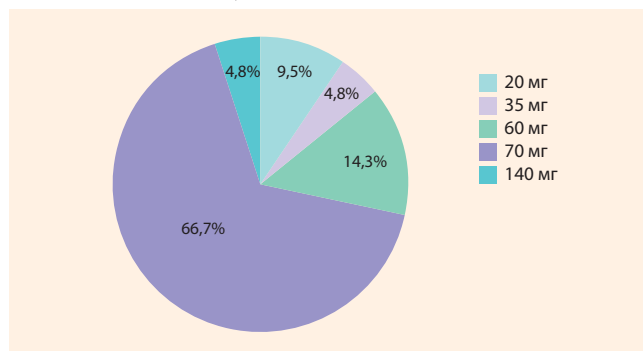
К настоящему времени накоплен достаточный опыт применения триметазидина в дозе 35 мг дважды в сутки в лекарственной форме с модифицированным высвобождением активного вещества, равномерно распределенного в объеме гидрофильного матрикса. Это позволяет обеспечить замедленное контролируемое высвобождение действующего вещества, увеличить плато концентрации триметазидина в крови в течение суток и возможность поддерживать постоянную антиангинальную эффективность триметазидина в течение 24 ч.

Результаты исследования по оценке влияния триметазидина в дозе 35 мг 2 р/сут на кумулятивную выживаемость 119 больных ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью, показали, что к концу 6-летнего наблюдения у больных ИБС, принимавших триметазидин, этот показатель составил 0,848 против 0,698 в группе больных, не принимавших триметазидин ($p = 0,044$). Более того, прием триметазидина МВ в дозе 35 мг дважды в день к концу 4 мес. лечения приводило к улучшению функции эндотелия – увеличению эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии на 32% [21].

Важным вопросом при лечении больных ИБС является выбор дозирования ЛС, режим и длительность его приема. Результаты метаанализа 21 КИ применения триметазиди-

на с различными торговыми названиями у больных стабильной стенокардией II–III ФК (по базам данных научных медицинских статей Elibrary, PubMed, Google Scholar и др.) показали, что в 14 (66,7%) исследованиях триметазидин применялся в суточной дозе 70 мг, при этом в 12 КИ из 14 – в дозе по 35 мг дважды в день (рис. 1).

Рисунок 1. Частота назначения различных дозировок триметазидина в клинических исследованиях (метаанализ, 1 352 больных)



Сравнительная оценка влияния двух доз триметазидина 70 и 140 мг/сут (исследование VASCO angina) на общую продолжительность физической нагрузки (ОПФН) и время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм у больных ИБС и стабильной стенокардией, находившихся на терапии атенололом, показала, что под влиянием обеих доз триметазидина достоверно увеличивалась ОПФН ($p = 0,0044$ и $p = 0,0338$ для 140 и 70 мг/сут триметазидина соответственно). Отмечена более выраженная динамика ОПФН в группе больных ИБС, получавших триметазидин в суточной дозе 140 мг, однако разница по сравнению с суточной дозой препарата 70 мг была статистически незначимой [22]. Необходимо отметить благоприятный профиль безопасности при применении высоких доз триметазидина у больных ИБС [22, 23].

Результаты исследования VASCO angina и данные метаанализа более 20 КИ позволяют рассматривать суточную дозу триметазидина 70 мг как стандартную терапевтическую при лечении больных ИБС. Триметазидин назначался преимущественно в виде курсов, длительность курсового лечения составила от 2 до 3 мес.

Для определения оптимальной дозы и режима дозирования триметазидина у больных стабильной стенокардией был проведен сравнительный анализ фармакокинетических характеристик препаратов триметазидина 70 мг 1 раз в сутки и 35 мг 2 раза в сутки с применением метода математического моделирования. Построение популяционных ФК моделей дало возможность провести виртуальные испытания с симуляцией многократного приема препаратов при различных дозировках и режимах, а также сравнить стационарные уровни концентраций на большой популяции (500–1000 реплик пациентов).

В качестве препаратов сравнения использовались: Депренорм® МВ 70 мг – единственный препарат триме-

Депренорм® МВ 70мг

снижает риск возникновения приступов стенокардии в сравнении с традиционной схемой терапии*



Уникальная матрица
Евразийский патент №009810



ОДИН прием в сутки за счет пролонгированного действия



Стабильная концентрация в крови в течение суток



Награжден премией «Форсайт Здоровья» в номинации «Социально-значимый препарат» в 2012 году



РУ: АП-002091

* Научно-исследовательский журнал для врачей.
Медсовет. Кардиология. №13 2016

КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН
www.canonpharma.ru

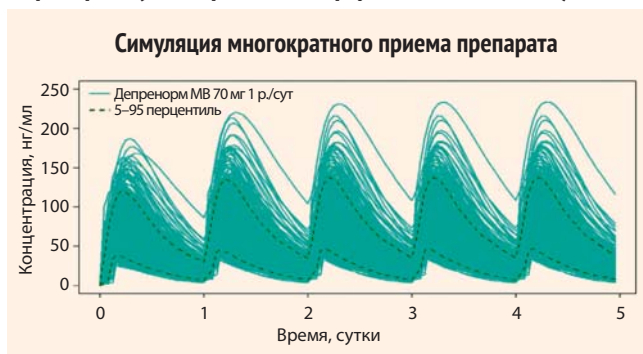
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

тазидина, имеющий лекарственную форму в таблетках по 70 мг с модифицированным высвобождением действующего вещества для однократного приема (производитель ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и Предуктал® МВ – таблетки по 35 мг дважды в сутки с модифицированным высвобождением активного вещества (производитель «Лаборатории Сервье» Франция).

Применение математического моделирования в анализе фармакокинетических данных больных ИБС и стабильной стенокардией II–III ФК ($n = 40$) дало возможность оценить эквивалентность исследуемых ЛС после симуляции многократного приема препаратов и достижения стационарной концентрации ЛС с учетом эффекта накопления. С этой целью были построены популяционные ФК-модели для обоих препаратов, сгенерировано по 500–1000 реплик пациентов с учетом вариабельности индивидуальных параметров абсорбции, объема компартамента и элиминации.

Результаты исследования показали, что режим приема препарата Депренорм® МВ 70 мг однократно в сутки не приводит к снижению концентрации ниже минимальной концентрации препарата сравнения Предуктал® МВ в дозе 35 мг 2 р/сут. В результате многократного приема Депренорма МВ 70 мг однократно в сутки у 90% пациентов в конце фазы элиминации сохраняется концентрация препарата в плазме крови ($C_{\min}$) не ниже 8,67–9,66 нг/мл (рис. 2).

Рисунок 2. Показатели минимальной и максимальной концентрации Депренорма МВ 70 мг в плазме крови больных ИБС с учетом симуляции многократного приема препарата (число реплик – виртуальных пациентов): 1000

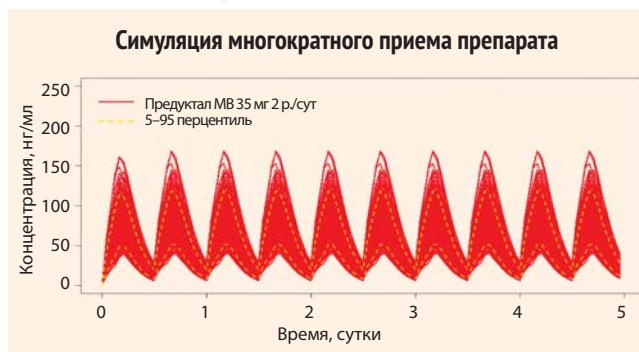


Начиная с 10 перцентиля у больных ИБС, получавших Депренорм® МВ 70 мг однократно в сутки, $C_{\min}$ была выше по сравнению с группой больных, получавших Предуктал® МВ 35 мг дважды в сутки (8,61–8,81 нг/мл) (рис. 3).

На рисунке 4 представлены коридоры значений показателей концентрации для Депренорма (зеленые линии) и Предуктала (желтые линии) между 5 и 95 перцентилеями. Красной пунктирной линией обозначено минимальная граница на уровне 5 перцентилей для препарата Предуктал. Выхода кривой 5 перцентилей препарата Депренорм МВ 70 мг ниже этой линии не отмечается.

У препарата Депренорм МВ 70 мг $C_{\min}$ для 95% наблюдений растет от 29,95 нг/мл до 38,43 нг/мл. 95 пер-

Рисунок 3. Показатели минимальной и максимальной концентрации препарата Предуктал® МВ 35 мг дважды в сутки в плазме крови больных ИБС с учетом симуляции многократного приема препарата (число реплик – виртуальных пациентов): 500



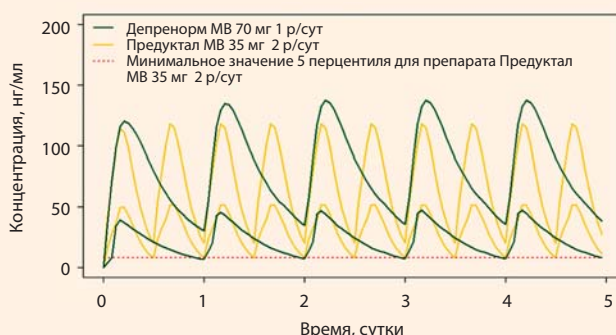
центиль минимальной концентрации ($C_{\min}$) препарата Предуктал® МВ 35 мг нарастает в пределах 19,72–21,52 нг/мл. Превышение минимальных эффективных концентраций исследуемого препарата по сравнению с препаратом сравнения доходит почти до 2 раз.

Кроме того, с помощью метода математического моделирования показано, что прием препарата Депренорм® МВ 70 мг однократно в сутки сокращает кратность снижения концентрации в плазме крови до 1 р/сут, вместо 2 р/сут (каждые 12 ч) в случае с препаратом сравнения. После окончания фазы абсорбции происходит плавная элиминация с сохранением терапевтической концентрации препарата в течение 24 ч. При отсутствии резкого падения концентрации следует ожидать стабильного и длительного эффекта от принятой дозы.

На основании вышеизложенного с фармакологической точки зрения однократное применение Депренорма МВ 70 мг, содержащего стандартную суточную дозу триметазидина, имеет более выраженный клинический эффект по сравнению с приемом триметазидина 35 мг 2 р/сут.

Рисунок 4. Интервалы 5 и 95 перцентилей значений концентрации препаратов Депренорм МВ и Предуктал МВ по результатам виртуального исследования с симуляцией многократного приема

5–95 перцентили симуляции многократного приема препаратов



Таким образом, четкое представление о патофизиологических механизмах повреждения миокардиальных клеток в условиях ишемии, в основе которых лежат метаболические нарушения, обуславливают необходимость включения миокардиального цитопротектора триметазидина в комплексную терапию стабильных форм ИБС.

Препаратом выбора у такой категории больных может быть Депренорм® МВ 70 – единственный препарат триметазидина, имеющий лекарственную форму в таблетках

с модифицированным высвобождением действующего вещества (производитель ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) для однократного приема в оптимальной дозе 70 мг. С фармакологической точки зрения однократное применение препарата Депренорм МВ 70 мг, содержащего стандартную суточную дозу триметазидина, имеет более выраженный клинический эффект по сравнению с приемом триметазидина 35 мг 2 р/сут и позволяет достигать высокой комплаентности у больных ИБС.



ЛИТЕРАТУРА

1. Management of angina pectoris. Recommendations of the Task Force of ESC. *Eur. Heart J.*, 2006, 27: 1341-1381.
2. Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В., Кучкина Т.С. Влияние активатора калиевых каналов никорандила на качество жизни больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология*, 2016, 56(6): 81-84. / Sizova Z.M., Zakharova V.L., Kozlova N.V., Kuchkina T.S. Effect of nicorandil potassium channel activator on the quality of life of ischemic heart disease patients with stable exertional angina. *Kardiologia*, 2016, 56 (6): 81-84.
3. Медико-демографические показатели в Российской Федерации в 2009 году. Статистические материалы. М., 2010. / Medical and demographic indicators in the Russian Federation in 2009. Statistical materials. M., 2010.
4. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., Сизова Ж.М., Вартанова О.А. и др. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для врачей. М.: «Медицина», 2006. 386 с. / Olbinskaya L.I., Morozova T.E., Sizova Z.M., Vartanova O.A. et al. Pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases: Guidance for doctors. M: Meditsina, 2006, 386 p.
5. Сизова Ж.М., Козлова Н.В., Захарова В.Л., Шамеева Е.С. Сравнительная оценка влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5-мононитрата и никорандила на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*, 2015, 2: 37-42. / Sizova Z.M., Kozlova N.V., Zakharova V.L., Shameeva E.S. Comparative evaluation of effect of isosorbide dinitrate, isosorbide-5-mononitrate and nicorandil on the frequency of angina pectoris attacks and vaso-regulating function of endothelium in ischemic heart disease. *Kardiologia*, 2015, 2: 37-42.
6. Лупанов В.П. Кардиоселективный бета-блокатор бисопролол в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*, 2011, 3: 96-100. / Lupanov V.P. Cardiosselective beta-blocker bisoprolol in therapy of ischemic heart disease. *Rossiysky Kardiologicheskyy Zhurnal*, 2011, 3: 96-100.
7. Лупанов В. П. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. *PMJ*, 2005, 13(19): 1282-1286. / Lupanov V.P. Dihydropyridine calcium antagonists in therapy of ischemic heart and arterial hypertension patients. *PMJ*, 2005, 13 (19): 1282-1286.
8. Pillutla P, Hwang YC, Augustus A et al. Perfusion of hearts with triglyceride-rich particles reproduces the metabolic abnormalities in lipotoxic cardiomyopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288: 1229-1235.
9. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С., Зименковский Б.С., Стец В.Р. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. Запорожье, 2005. 160 с. / Mazur I.A., Voloshin N.A., Checkman I.S., Zimenkovsky B.S., Stets V.R. Thiotriazoline: pharmacological aspects and clinical application. Zaporozhye, 2005, 160 p.
10. Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*, 2005, 91: 161-5.
11. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur. Heart J.*, 2004, 25: 634-41.
12. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Поletaeva Л.В. Миокардиальная цитопroteкция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиции доказательной медицины? *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*, 2011, 2: 9-14. / Statsenko M.E., Turkina S.V., Fabritskaya S.V., Poletaeva L.V. Myocardial cytoprotection at ischemic heart disease: what we know about it from the point of view of evidence-based medicine? *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2011, 2: 9-14.
13. Rezkalla SH, Kloner RA. Preconditioning in humans. *Heart Fail Rev*, 2007, 12: 201-206.
14. Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Куликов К.Г., Школьник Е.Л. Исследование ПРИМА: триметазидин с модифицированным высвобождением действующего вещества в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический этапы. *Кардиология*, 2008, 12: 10-13. / Vasjuk Y.A., Shalnova S.A., Kulikov K.G., Shkolnik E.L. PRIMA Study: trimetazidine with modified release of the active substance in therapy of patients with stable angina pectoris who suffered myocardial infarction. Epidemiologic and clinical stages. *Kardiologia*, 2008, 12: 10-13.
15. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ). *Кардиология*, 2003, 6: 18-22. / Makolkin V.I., Osadchiy K.K. Effectiveness and tolerability of trimetazidine in therapy of stable exertional angina pectoris for 8 weeks (Russian study TRIUMF). *Kardiologia*, 2003, 6: 18-22.
16. Жарова Е.А., Лепакхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения (ТАСТ – Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy). *Сердце*, 2002, 1: 204-206. / Zhavorova E.A., Lepakhin V.K., Fitilev S.B. et al. Trimetazidine in a combined therapy of exertional angina (TAST – Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy). *Serdtshe*, 2002, 1: 204-206.
17. Szwed H, Pachocki R, Domzal-Bochelska M et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-I. *Cardiovasc Drug Ther*, 1999, 13: 215-220.
18. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение 4)*, 2008, 7(6): 40. / Diagnostics and therapy of stable angina pectoris. Russian recommendations (second review). *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika (Appendix 4)*, 2008, 7 (6): 40.
19. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Национальные клинические рекомендации. Сборник. Под редакцией Р.Г. Оганова. 3-е издание. М., 2010: 592 с. / Diagnostics and therapy of stable angina. National Clinical Recommendations. Collection. Ed. by R.G. Oganov. 3d edition. M., 2010: 592 p.
20. Горохова С.Г., Сизова Ж.М. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности в амбулаторно-поликлинической практике врача. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2008. / Gorokhova S.G., Sizova Z.M. Pharmacotherapy of chronic cardiac insufficiency in outpatient polyclinic practice of doctor. M.: Publishing House MEDPRAKTIKA-M, 2008.
21. Илюхин О.В., Тарасов Д.Л., Илюхина М.В., Темирсултанова Т.Х., Калганова Е.Л., Лопатин Ю.М. Влияние триметазидина на показатель кумулятивной выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. *Сердце: журнал для практикующих врачей*, 2013, 12, 6(74): 355-359. / Ilyukhin O.V., Tarasov D.L., Ilyukhina M.V., Temirsultanova T.H., Kalganova E.L., Lopatin Y.M. Effect of trimetazidine on value of the cumulative survival rate of ischemic heart disease complicated by chronic cardiac insufficiency. *Serdtshe: zhurnal dlya prakticheskikh vrachev*, 2013, 12, 6 (74): 355-359.
22. Vitale C, Spoletini I, Malorni W. *Int J Cardiol*, 2013 Sep 30, 168(2): 1078-81. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.001.
23. Jackson PJ, Brownhill RD, Taylor AR et al. Identification of trimetazidine metabolites in human urine and plasma. *Xenobiotica*, 1996, 26(2): 221-228.

С.К. ЗЫРЯНОВ, д.м.н., профессор, Е.А. УШКАЛОВА, д.м.н., профессор, Э.А. КОРОВЯКОВА, к.м.н., Д.А. ДИМИТРОВА, К.О. ЦУКАНОВА
Российский университет дружбы народов, Москва

КЛОПИДОГРЕЛ –

ИСТОРИЧЕСКАЯ И СОВРЕМЕННАЯ ОСНОВА АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ ОКС

Современные антитромботические препараты обладают быстрым и выраженным ингибирующим действием на агрегацию тромбоцитов в сравнении с клопидогрелом. Тикагрелор, прасугрел или клопидогрел могут быть использованы при лечении пациентов с острым коронарным синдромом. Однако клопидогрел по-прежнему остается препаратом выбора у пациентов с острым коронарным синдром, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству с предшествующим тромболизисом, или у пациентов, одновременно получающих антикоагулянты.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антитромботическая терапия, клопидогрел, тикагрелор, прасугрел

S.K. ZYRYANOV, MD, Prof., E.A. USHKALOVA, MD, Prof., E.A. KOROVYAKOVA, PhD in medicine, D.A. DIMITROVA, K.O. TSUKANOVA
Russian University of Peoples' Friendship

CLOPIDROGEL – HISTORIC AND MODERN BASIS OF ANTI-PLATELET THERAPY OF ACS

Modern antithrombotic drugs have quick and intense inhibiting action on thrombocyte aggregation as compared to clopidogrel. Ticagrelor, prasugrel or clopidogrel might be used for therapy of patients with acute coronary syndrome. But clopidogrel still remains a drug of choice for acute coronary syndrome patients who underwent transcatheter coronary intervention with preceding thrombolysis or in patients simultaneously receiving anticoagulants.

Keywords: acute coronary syndrome, antithrombotic therapy, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel.

Антитромботические средства играют важнейшую роль в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. Рациональная тактика лечения включает патогенетически обоснованную адекватную антитромботическую терапию (АТТ), которая одинаково активно применяется для лечения различных клинических вариантов острого коронарного синдрома (ОКС). АТТ следует начинать как можно раньше, чтобы снизить риск как острых ишемических осложнений, так и повторных атеротромботических событий [1, 2].

Современные антиагреганты отличаются по механизму действия: ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ-1) – ацетилсалициловая кислота (АСК), блокаторы пуриновых P2Y₁₂ рецепторов к аденозиндифосфату (АДФ): первого поколения – тиклопидин, второго – клопидогрел и кангрелор, третьего – прасугрел и тикагрелор; и блокаторы гликопротеиновых GPIIb/IIIa рецепторов (абциксимаб, эптифибатид и тирофибан) [3, 4].

Антиагрегантное действие клопидогрела опосредует через образование активного метаболита, который селективно и необратимо блокирует связывание АДФ с P2Y₁₂ рецепторами и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa тромбоцитов, подавляет их активацию, уменьшает количество функционирующих АДФ-рецепторов, препятствует повышению активности тромбоксана и коллагена, сорбции фибриногена и образованию тромба. Стах (среднее значение максимальной концентрации) активного метаболита клопидогрела после приема нагрузочной дозы 300 мг достигается в течение приблизительно 30–60 мин [3].

Блокаторы P2Y₁₂ рецепторов III поколения имеют некоторые фармакокинетические и фармакодинамические особенности, отличающие их от клопидогрела.

Прасугрел – пролекарство с необратимым, но более быстрым действием, эффект развивается уже через 30

мин после применения минимальной дозы 10 мг, длительность действия сохраняется на протяжении 7 дней при повторных применениях, препарат метаболизируется под действием тех же изоферментов, что и клопидогрел, но изоферменты цитохрома P450 CYP2C9 и CYP2C19 влияют на его биотрансформацию слабее [5].

Тикагрелор, в отличие от клопидогрела и прасугрела, блокирует пуриновые рецепторы обратимо, является активным препаратом и не взаимодействует с изоферментами цитохрома P450 печени. Средняя биодоступность при оральном приеме – 36%. Доза 90 мг вызывает эффект через 30 мин, который максимально развивается через 2 ч, сохраняется на протяжении 2–5 дней при регулярном приеме [6, 7].

Итак, клопидогрел – ингибитор P2Y₁₂, клиническая эффективность и безопасность которого доказана во многих международных клинических исследованиях и не вызывает сомнений. Но появление новых представителей и результатов их исследований вызывает интерес в контексте сравнительной характеристики эффективности и профиля переносимости клопидогрела при ОКС.

НОВЫЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОКС

Прямое сравнение свойств прасугрела и клопидогрела было произведено в исследовании TRITON, в которое были включены пациенты как с ОКС и подъемом ST (26%), так и без подъема ST (74%). Практически 99% пациентов перенесли чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) [8].

Применялась либо стандартная тактика лечения клопидогрелом с нагрузочной дозой 300 мг/сут и последующей 75 мг/сут либо применялся прасугрел в дозе 60 мг – нагрузочная и 10 мг/сут – поддерживающая в течение 6 или 15 мес. Эффективность оценивалась по развитию риска куму-

лятивной конечной точки (сердечно-сосудистые события, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный ИИ), результаты получены в целом среди больных ОКС независимо от его вида. Прасугрел в группе снижал комбинированный риск до 9,9% против клопидогрела – 12,1% соответственно и оказался эффективнее у больных со стентированием коронарных артерий и высоким риском тромбоза ($p < 0,001$). В группе прасугрела риск тромбоза стента значительно снизился по сравнению с группой клопидогрела 1,1 и 2,4% соответственно ($p < 0,001$).

Однако у всех пациентов прасугрел рекомендовал себя как более опасный препарат из-за развития высокой частоты спонтанных больших кровотечений (2,4 и 1,8%; $p = 0,03$), частота риска жизнеугрожающих кровотечений (1,4 и 0,9%; $p = 0,01$), а также фатальных кровотечений (0,4 и 0,1%; $p = 0,002$) тоже была высокой в сравнении с клопидогрелом. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет и больных с низкой массой тела (≤ 60 кг) риск кровотечений превышал пользу от его применения [8]. Кроме того, результаты данного исследования продемонстрировали, что прасугрел не должен назначаться пациентам с предшествующей транзиторными ишемическими атаками (ТИА) или ИИ.

Исследование PLATO ставило целью оценить эффективность и безопасность клопидогрела и тикагрелора при самых разнообразных клинических ситуациях. В данный проект были включены пациенты с ОКСбпСТ (59%) и ОКСпСТ (41%), при этом и тем и другим применялись как инвазивные, так и неинвазивные методы лечения. Обращает на себя внимание тот факт, что в данное исследование не включались пациенты с тромбозом, проведенным в течение 24 ч до момента рандомизации, пациенты, принимающие антикоагулянты, а также имеющие высокий риск брадикардии [7].

По завершении исследования было установлено, что тикагрелор снижает величину первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, ИМ и инсульт) до 9,8% против 11,7% в группе клопидогрела ($p < 0,001$).

Однако следует отметить, что указанное исследование выявило некоторые различия в профиле безопасности сравниваемых препаратов. Частота больших кровотечений была достоверно сопоставима в группах клопидогрела и тикагрелора (11,2 и 11,6% соответственно; $p = 0,43$), однако интересно отметить, что риск больших кровотечений, включая фатальные внутримозговые, не связанных с процедурой аортокоронарного шунтирования (АКШ), был несколько выше в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом. В то же время количество связанных с АКШ кровотечений было меньше среди лиц, получавших тикагрелор. АКШ в исследовании PLATO подверглись 10% пациентов. Тикагрелор с осторожностью надо назначать пациентам с хроническими заболеваниями легких, т. к. препарат вызывал одышку достоверно чаще клопидогрела (13,8% vs 7,8%, $p < 0,001$) [9, 10].

При изучении результатов приведенных выше исследований обращает на себя внимание тот факт, что ни тикагрелор, ни прасугрел не изучались при фармакоинвазивном подходе ведения пациентов с ОКСпСТ.

СОЧЕТАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И АНТИКОАГУЛЯНТОВ

В связи с тем, что при применении новых антитромботических средств риск больших кровотечений несколько повышается, их использование должно быть ограничено у пациентов, имеющих факторы риска подобных кровотечений. В этой связи необходимо особо подчеркнуть, что прасугрел и тикагрелор не изучались у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К или новые оральные антикоагулянты. В настоящее время проводится исследование по изучению эффективности и безопасности использования так называемой тройной комбинации (прасугрел или тикагрелор, АСК, антагонист витамина К или ривароксабан), на которое возлагаются определенные надежды, связанные с решением возможности назначения подобных сочетаний препаратов. Однако на сегодняшний день только клопидогрел рекомендован к назначению пациентам, которым показано назначение подобной комбинации: пациентам с ОКС и фибрилляцией предсердий, пациентам с тромбозом легочных артерий и тромбозом глубоких вен голени, тромбозом полостей сердца, при протезировании сердечного клапана [11].

ПАЦИЕНТЫ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И НЕОБХОДИМОСТЬЮ ПРОВЕДЕНИЯ КОРОНАРОГРАФИИ С ПОСЛЕДУЮЩИМ РЕШЕНИЕМ ВОПРОСА О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ И СПОСОБЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

На сегодняшний день все доказательства эффективности и безопасности использования прасугрела и тикагрелора получены у пациентов с ОКС, в то время как отсутствуют аналогичные исследования, проведенные у пациентов, которым были выполнены ЧКВ при стабильной стенокардии.

Целью исследования CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) [12] было выявление оптимальной продолжительности терапии с использованием препарата клопидогрел как до, так и после процедуры планового ЧКВ. Подходящими пациентами для данного исследования были больные с высокой вероятностью назначения этой процедуры или уже направленные на ЧКВ.

2 116 пациентов в комбинации с аспирином, в суточной дозе 81–325 мг, были рандомизированы к приему нагрузочной дозы клопидогрела, в суточной дозе 300 мг или плацебо, в пределах от 3 до 24 ч до процедуры ЧКВ.

После проведения ЧКВ все пациенты принимали аспирин в сочетании с клопидогрелом 75 мг в течение 28 сут. По прошествии этого времени пациенты, рандомизированные к нагрузочной дозе препарата клопидогрел (до проведения ЧКВ), продолжали его прием в суточной дозе 75 мг в течение еще 11 мес. Пациенты, рандомизированные к приему плацебо, весь этот период продолжали принимать плацебо. Обе группы, на протяжении всего исследования, принимали аспирин. В более чем 88% случаев процедура ЧКВ выполнялась с установкой стента в просвет как минимум одной артерии, половина исследуемых при-

нимала блокаторы гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (IIb/IIIa). Основным исходом, оцениваемым в исследовании, была конечная точка, включающая в себя ИМ, инсульт или смерть, за полный период наблюдения. После 12 мес. терапии у пациентов группы, принимающей клопидогрел, отмечалось статистически значимое снижение риска развития ИМ, инсульта или смерти на 26,9%, при этом абсолютное снижение риска составило 3% (8,5% данных событий в группе клопидогрела и 11,5% в группе плацебо ($p = 0,02$). Для оценки влияния приема клопидогрела до ЧКВ была проанализирована частота таких событий, как смерть, ИМ, и неотложная реваскуляризация сосуда, подвергнутого ЧКВ, за 28 сут. после рандомизации. Примечательно, что наиболее ощутимое различие в частоте этих событий пришло на период после 28 сут. Суммарная частота смертей, нефатальных ИМ и инсультов в группе клопидогрела с 29-го дня исследования до 1 года составила 2,9%, а в группе плацебо – 4,6%. Снижение относительного риска было равно 37,4% и являлось статистически значимым ($p = 0,04$).

Таким образом, на основании результатов вышеприведенного исследования клопидогрел может быть рекомендован в качестве первой линии АТТ в комбинации с АСК у пациентов со стабильной стенокардией и необходимостью проведения коронарографии с последующим решением вопроса о целесообразности и способе реваскуляризации.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Анализ эффективности и безопасности использования тикагрелора был проведен в исследовании PLATO в субпопуляции пациентов, имевших цереброваскулярные заболевания в анамнезе (ТИА, инсульт, атеросклероз внутренней сонной или вертебробазилярной артерии). Было установлено, что применение тикагрелора у таких пациентов сопровождается почти 2-кратным увеличением

риска повторных ТИА или инсульта [7]. Справедливости ради необходимо отметить, что указанное увеличение не было статистически достоверно, но, безусловно, на выявленную тенденцию нельзя не обратить внимание, что и было сделано в специальном обзоре FDA [13].

Более того, у пациентов с предшествующими ТИА или инсультом, получавших тикагрелор, отмечалось более чем 5-кратное увеличение риска повторного события по сравнению с аналогичным показателем в целом по популяции пациентов, получавших тикагрелор.[7]

Кроме того, нельзя не отметить, что по итогам недавно завершившегося исследования SOCRATES тикагрелор не имеет преимуществ перед аспирином в снижении частоты инсультов, ИМ или летальных исходов у пациентов с нетяжелым течением ИИ или ТИА у пациентов высокого риска при 90-дневном курсе терапии. Исследуемые препараты назначались в течение первых 24 ч от момента появления симптомов, тромболитиз при этом не проводился [14].

В то же время в исследование CAPRIE было продемонстрировано, что риск возникновения ишемических событий (ИМ, ИИ, ампутация конечностей, сердечно-сосудистая смерть) снижается при использовании клопидогрела в монотерапии по сравнению с монотерапией аспирином на 8,7% ($p = 0,043$) [15]. Таким образом, использование клопидогрела у больных, перенесших ИМ, инсульт, с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий, с целью профилактики развития атеротромботических событий является более эффективным, нежели чем монотерапия аспирином.

Итак, чрезвычайно важно понимать, что, несмотря на появление современных высокоэффективных антитромботических средств, клопидогрел по-прежнему занимает важное место в лечении пациентов с ОКС, являясь препаратом выбора у больных с высоким риском кровотечения или с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, у пациентов с фармакоинвазивным подходом в лечении ОКС или у больных, нуждающихся в приеме антикоагулянтов.



ЛИТЕРАТУРА

- Arora RR, Rai F. Antiplatelet intervention in acute coronary syndrome. *American Journal of Therapeutics*, 2009, 16(5): e29-e40.
- Graham I et al.; European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). *Eur. Heart J.*, 2007, 28(19): 2375.
- Curial M, Nath E, Lang E. Novel Antiplatelet Agent Use for Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department: A Review. *Cardiology Research and Practice*, Volume 2013, Article ID 127270, 8 p.
- Amsterdam EA. Clopidogrel in the Management of Acute Coronary Syndromes: Indications, Results, Obstacles. *Crit Pathways in Cardiol*, 2009, 8: 49-54.
- Zhu B, Effron MB, Kulkarni MP, Li YG, Jakubowski JA, Miller DL et al. The onset of inhibition of platelet aggregation with prasugrel compared with clopidogrel loading doses using gatekeeping analysis of integrated clinical pharmacology data. *J CardiovascPharmacol*, 2011, 57: 317-24.
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesshett F, Wei C et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*, 2009, 120: 2577-85.
- PLATO Investigators: Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *NEJM*, 2009, 361: 1045-57.
- Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesmeyer J, Weerakkody G, Winters KJ, Warmke JW, McCabe CH, Braunwald E. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRITON to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitionN with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J*, 2006, 152: 627-635.
- Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*, 2011, 32: 2945-53.
- Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, Katus HA, Mahaffey KW, Meier B, et al. Stent thrombolysis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation*, 2013, 128: 1055-65.
- Dewilde WJ, Oirbans T et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial (WOEST). *Lancet*, 2013 Mar 30, 381(9872): 1107-15.
- Beinart S, Kolm P, Veledar E et al. Short and Long-Term Cost Effectiveness of Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy with Clopidogrel following Percutaneous Coronary Intervention: Results from CREDO. *Circulation*, 2003, 108(Suppl. 4, 17): iv-775 (abstract) 3495.
- DiNicolantonio J, Serebruany VL. Comparing Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With a History of Cerebrovascular Disease A Net Clinical Harm? *Stroke*, 2012, 43: 3409-3410.
- Johnston SC, Amarenco P, Albers GW et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*, 2016, 375: 35-43.
- CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996, 348: 1329-39.

ГОРДОСТЬ ВРАЧА — СПАСЕННЫЕ ЖИЗНИ



**1 ТАБЛЕТКА
РАЗ В ДЕНЬ
ГОД**

Плавикс® / Коплавикс®

- ♥ **Универсальный антиагрегант при любой стратегии лечения ОКС^{1,2}**
- ♥ **Двойная защита от повторного сердечно-сосудистого события²**

¹ CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with Acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001; 345: 494–502.

² Sabatine M., et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. N Engl J Med. 2005; 352: 1179–1189.

Плавикс®, МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Клопидогрел, ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО. Клопидогрела гидросульфат в форме II. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC04. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. В 1 таблетке содержится действующее вещество: клопидогрела гидросульфат в форме II — 97,875 мг (в пересчете на клопидогрел — 75,0 мг) и вспомогательные вещества. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с P2Y₁₂-рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий; у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом. Предотвращение атеротромботических осложнений при фибрилляции предсердий. ОКС: без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование; с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса (в комбинации с АСК). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; острое кровотечение, например кровотечение из желудочно-кишечного тракта или внутричерепное кровоизлияние; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. БЕРЕМЕННОСТЬ. Не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо. ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ. Лечащий врач, исходя из важности приема препарата Плавикс® для матери, должен рекомендовать ей прекратить прием препарата или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Клопидогрел следует принимать внутрь независимо от приема пищи. Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: препарат принимается по 75 мг 1 раз в сутки. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST: лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приемом дозы 75 мг 1 раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75–325 мг в сутки). Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: клопидогрел следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечения и кровоизлияния; нарушения со стороны крови; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ПЕРЕДОЗИРОВКА. При появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий. Антитод клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы. ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг. По 7, 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой. По 1, 2 или 3 блистера по 7 или 14 таблеток; по 1, 2, 3 или 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ. Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ. 3 года. УСЛОВИЯ ОТПУСКА. Отпускается по рецепту. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. П/Н 015542/01. Дата регистрации 05.03.2009. Дата последних изменений 11.04.2016. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Коплавикс®, МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел, ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО. Клопидогрела гидросульфат в форме II, ацетилсалициловая кислота. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC30. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Его активный метаболит селективно связывается с тромбоцитарными АДФ-рецепторами (рецепторами аденозиндифосфата) и селективно ингибирует связывание АДФ с АДФ-рецепторами тромбоцитов и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, благодаря чему подавляется АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов. Ацетилсалициловая кислота (АСК) подавляет агрегацию тромбоцитов за счет необратимого ингибирования простагландиновой циклооксигеназы-1 и вследствие этого уменьшения образования тромбоксана А₂. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом. Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность; острое кровотечение; бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); синдром бронхальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, гиперчувствительность к НПВП; мастоцитоз; редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы; непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы; синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. БЕРЕМЕННОСТЬ. В качестве меры предосторожности препарат Коплавикс® не следует принимать в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе препарата АСК он противопоказан в 3-м триместре беременности. ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ. Грудное вскармливание не рекомендуется. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Острый коронарный синдром (ОКС): прием препарата Коплавикс® начинают после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно: клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75–325 мг в сутки. Фибрилляция предсердий: препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечения и кровоизлияния; желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ПЕРЕДОЗИРОВКА. При появлении кровотечения требуется проведение соответствующего лечения. Антитод клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется переливание тромбоцитарной массы. При выявлении симптомов тяжелой передозировки АСК требуется госпитализация. При умеренной интоксикации можно попытаться искусственно вызвать рвоту, в случае неудачи показана промывка желудка. ФОРМА ВЫПУСКА. По 7 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. По 10 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ. Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ. 2 года. УСЛОВИЯ ОТПУСКА. Отпускается по рецепту. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. ЛП-000163. Дата регистрации 15.12.2014. Дата последних изменений 26.02.2016. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Предоставительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция).

125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

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

Реклама.

SANOFI

В.П. ЛУПАНОВ, профессор, Научно-исследовательский институт кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России, Москва

ВЛИЯНИЕ КАРДИОСЕЛЕКТИВНОГО БЕТА-БЛОКАТОРА БИСОПРОЛОЛ

НА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ЭФФЕКТОВ БЕТА-АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ И ПРЕПЯТСТВИЕ РЕАЛИЗАЦИИ КАРДИОТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ССЗ

Статья посвящена роли современного селективного β -адреноблокатора бисопролол в лечении стенокардии, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, нарушений ритма. Показано действие препарата как в плане уменьшения клинических проявлений заболеваний, так и снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и риска смертности.

Ключевые слова: β 1-адреноблокатор бисопролол, лечение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма.

V.P. LUPANOV, Professor

Myasnikov Scientific and Research Institute of Cardiology of FSBI of Russian Cardiology Scientific and Production Complex of the Ministry of Health of Russia

EFFECT OF CARDIOSELECTIVE β -BLOCKER OF BISOPROLOL ON PREVENTION OF EFFECTS OF β -ADRENERGIC STIMULATION AND PREVENTION OF CARDIOTOXIC EFFECT OF CATECHOLAMINES IN THERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASE PATIENTS

The article is devoted to role of the modern selective β -adrenergic blocker bisoprolol in therapy of angina, arterial hypertension, cardiac insufficiency, rhythm disturbance. The demonstrated effects of the drug include disease clinical manifestations reduction and decrease of cardiovascular incidence and mortality rates.

Ключевые слова: β 1-adrenergic blocker bisoprolol, therapy, cardiac ischemic disease, arterial hypertension, chronic cardiac insufficiency, rhythm disturbances.

В регуляции частоты сердечных сокращений (ЧСС) у человека участвуют как β 1-, так и β 2-адренорецепторы. При физической нагрузке и стрессе коронарный кровоток повышается, т. е. под действием катехоламинов увеличиваются частота и сила сердечных сокращений и систолическое артериальное давление (АД); соответственно, растет потребность миокарда в кислороде. При ишемической болезни сердца (ИБС), когда имеется органический стеноз коронарных артерий (обусловленный атеросклеротической бляшкой), увеличение коронарного кровотока ограничено, в результате возникает ишемия миокарда.

Поскольку катехоламины оказывают положительный хронотропный и инотропный эффекты, β -адреноблокаторы (БАБ) вызывают снижение частоты и силы сердечных сокращений. Если исходная активация β -адренорецепторов невелика, то эффект БАБ выражен слабо. БАБ подавляют вышеуказанные эффекты катехоламинов. Полагают, что β -блокаторы могут улучшить также энергетический баланс миокарда и подавлять свободнорадикальное окисление. Улучшение перфузии ишемизированных отделов миокарда при применении β -блокаторов достигается также за счет удлинения диастолы и, кроме того, за счет «обратного коронарного обкрадывания»

вследствие увеличения сосудистого сопротивления в неишемизированных областях миокарда [1–3].

Основные эффекты блокады β 1-адренергических рецепторов следующие: 1) отрицательный хронотропный эффект (урежение ЧСС); отрицательный дромотропный эффект (замедление скорости проведения импульсов по проводящей системе сердца); отрицательный баротропный эффект (уменьшение автоматизма предсердий и желудочков, антиаритмическое действие); уменьшение сократимости миокарда; снижение секреции ренина (блокада β 1-рецепторов юктагломерулярного аппарата); снижение внутриглазного давления [2, 4].

БАБ применяются в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) на протяжении более 50 лет. Препараты вызывают *антиангинальный эффект* путем снижения потребности миокарда в кислороде (за счет урежения ЧСС, снижения АД и сократительной способности миокарда); увеличения доставки к миокарду кислорода (в силу усиления коллатерального кровотока, перераспределения его в пользу ишемизированных слоев миокарда – субэндокарда); антиаритмического и антиагрегационного действия; снижения накопления кальция в ишемизированных кардиомиоцитах [3, 5, 6].

Свойством кардиоселективности (способности избирательно блокировать β_1 -адренорецепторы миокарда) обладают: бисопролол, метопролол, атенолол, бетаксолол, небиволол и др. Эти лекарственные препараты значительно реже, чем неселективные БАБ, вызывают побочные эффекты терапии и поэтому могут применяться у больных при склонности к бронхоспазму и с нарушениями периферического кровообращения [7, 8].

β -блокаторы различаются по следующим характеристикам: 1) соотношение между сродством к β_1 - и β_2 -адренорецепторам; 2) внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА); 3) α -адреноблокирующее действие; 4) жирорастворимость; 5) сосудорасширяющее действие; 6) фармакокинетика. Многие из этих отличий имеют важное клиническое значение при выборе того или иного БАБ [2].

В рутинной клинической практике из-за настороженного отношения врачей к β -блокаторам, новые эффективные препараты назначаются реже, чем необходимо. Причем частота их применения становится особенно низкой именно в группах высокого риска осложнений, т. е. у больных, лечение которых может дать максимальный клинический эффект [9, 10]. Почему врачи нередко избегают назначения β -блокаторов у больных с ССЗ? Это связано как с переоценкой противопоказаний, опасностью развития побочных эффектов и потерей времени в связи с необходимостью наблюдения за действием препаратов, так и с недостаточными знаниями преимуществ β -блокаторов по сравнению с другими лекарственными средствами. Правильно подобрать пациенту эффективный препарат помогает проба с физической нагрузкой для оценки эффекта лечения.

Основными показаниями к применению β -блокаторов являются: стенокардия напряжения, стенокардия при сопутствующей артериальной гипертензии (АГ), сопутствующая сердечная недостаточность (СН), немая (безболевая) ишемия миокарда, ишемия миокарда при сопутствующих нарушениях ритма [1, 11, 12]. При отсутствии прямых противопоказаний, β -блокаторы назначают всем больным ИБС, особенно после инфаркта миокарда (ИМ). Основной целью терапии является улучшение отдаленного прогноза больного ИБС, что является одной из основных задач вторичной профилактики. β -блокаторы – основные средства вторичной профилактики ИБС после перенесенного ИМ и хирургической реваскуляризации миокарда [13].

Основные характеристики бисопролола. Бисопролол фумарат является высокоселективным β_1 -блокатором, избирательность его действия существенно превосходит таковую метопролола и атенолола – известных селективных β_1 -блокаторов.

У бисопролола отношение β_2 к β_1 -блокирующей активности (индекс β_1 -селективности) составляет 1:75, в то время как у атенолола и бетаксолола – 1:35, метопролола – 1:20. Бисопролол не обладает ВСА и мембраностабилизирующим эффектом. Бисопролол – амфифильный β -блокатор (растворяется в жирах и воде), хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (80–95%), обладает достаточно высокой биодоступностью, частично метаболи-

лизируется в печени, основная часть в неизменном виде выделяется почками. Благодаря своим липофильным свойствам, препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Из-за длительного периода полувыведения (9–12 ч) бисопролол назначают 1 р/сут. Пик действия бисопролола – через 2–4 ч после приема, продолжительность эффекта – 24 ч. Бисопролол не взаимодействует с другими препаратами, используемыми для лечения ССЗ. Прием пищи не влияет на фармакокинетику бисопролола. Нарушение функции почек почти не влияет на концентрацию препарата в крови; лишь при выраженной почечной недостаточности требуется коррекция дозы препарата [3]. Зависимость фармакокинетики бисопролола от дозы носит линейный характер, индивидуальные и межиндивидуальные колебания ее невелики, что обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие препарата [5, 14, 15].

Почему врачи нередко избегают назначения β -блокаторов у больных с ССЗ? Это связано как с переоценкой противопоказаний, опасностью развития побочных эффектов и потерей времени в связи с необходимостью наблюдения за действием препаратов

Особенности метаболизма бисопролола определяют его клинические преимущества: возможность приема 1 р/сут, отсутствие необходимости коррекции дозы при патологии печени и почек, у пожилых пациентов, при совместном применении с другими лекарственными препаратами, а также высокую безопасность лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), патология периферических артерий.

ИШЕМИЧЕСКАЯ (КОРОНАРНАЯ) БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

БАБ являются основными препаратами в лечении стабильной стенокардии напряжения. Их антиангинальное действие обусловлено отрицательным инотропным и хронотропным эффектами, что приводит к снижению потребности миокарда в кислороде, а за счет удлинения диастолы – к продолжительности перфузии сердечной мышцы. Кроме того, увеличение продолжительности перфузии миокарда в диастолу в результате снижения ЧСС способствует улучшению доставки кислорода к миокарду. При наличии большого выбора современных препаратов группы β -блокаторов некоторые врачи применяют недостаточно эффективные из них и в минимальных дозах.

Когда следует отдавать предпочтение β -блокаторам в лечении ИБС? При: 1) наличии четкой связи между развитием приступа стенокардии и физической нагрузкой; 2) сопутствующей АГ; 3) наличии нарушений ритма сердца (суправентрикулярной или желудочковой аритмии); 4) перенесенном ИМ.

Эквивалентными считаются такие дозы БАБ, которые способствуют одинаковому уменьшению прироста ЧСС во

время физической нагрузки (пропранолол 100 мг, атенолол 100 мг, метопролол 100 мг, бисопролол (Кординорм) 10 мг). При комбинированном лечении β -блокаторы эффективно сочетать с органическими нитратами. Если стенокардия не поддается лечению нитратами и β -блокаторами, полезно добавить к терапии антагонисты кальция, обычно в случае спазма коронарных артерий [1].

Метаанализ многочисленных исследований показал, что кардиопротективный эффект БАБ не зависит от наличия или отсутствия у них β 1-селективности, но отчетливо зависит от таких дополнительных свойств, как ВСА и липофильность [5]. Известно, что плотность β -адренорецепторов на клеточной мембране кардиомиоцитов у пациентов, страдающих хронической коронарной недостаточностью сердца, приблизительно в 2 раза выше, чем у здоровых людей, тогда как у пациентов хронической сердечной недостаточностью (ХСН) их количество уменьшается.

У больных, перенесших ИМ, наиболее выраженное кардиопротективное действие оказывают липофильные препараты (снижают смертность в среднем на 30%) – бетаксолол, карведилол, метопролол, пропранолол, тимолол и др. β -блокаторы без ВСА (в среднем на 28%), а именно: метопролол, пропранолол и тимолол [1, 11]. В то же время ни β -блокаторы с ВСА (альпренолол, окспренолол и пиндолол), ни гидрофильные препараты (атенолол и соталол) при длительном применении не предупреждают летального исхода у этой категории больных.

Среди β -блокаторов у больных ИБС широко применяются бисопролол (5–20 мг/сут), атенолол (25–100 мг/сут), метопролол (50–200 мг/сут), карведилол (25–50 мг/сут), небиволол (5 мг/сут). Препараты, обладающие кардиоселективностью (бисопролол, атенолол, метопролол, бетаксолол), оказывают преимущественно блокирующее влияние на β 1-адренорецепторы, а при длительной терапии немаловажное значение имеет их лучшая переносимость [16–18].

Данные проведенных исследований показали, что применение бисопролола не только уменьшает выраженность симптоматики, но и существенно улучшает прогноз. У больных со стенокардией количество и продолжительность преходящих эпизодов ишемии могут быть значительно уменьшены. Кроме того, лечение сопровождается снижением таких показателей как летальность и заболеваемость, улучшение общего состояния больных. Влияние β -блокаторов на исходы доказано только у двух категорий больных: это больные, которые перенесли ИМ и больные, имеющие признаки СН.

Бисопролол способствует повышению толерантности к физической нагрузке в большей степени, чем применение атенолола и метопролола, он вызывает значимое повышение физической нагрузки и дозозависимое действие на ее переносимость. Было показано, что бисопролол в значительно большей степени, чем атенолол и метопролол, улучшает качество жизни больных и снижает тревожность, утомление. Очень важно, что бисопролол уменьшает сердечно-сосудистую летальность и риск развития фатального ИМ у больных высокого риска, подвергаемых кардиохирургическим вмешательствам [13].

В исследовании **TIBBS** [19] оценивалось влияние бисопролола в сравнении с нифедипином на транзиторную ишемию у 330 больных стабильной стенокардией с верифицированной ишемией миокарда по данным тредмил-теста и холтеровского мониторирования ЭКГ. Через 4 недели лечения в группе, принимавшей бисопролол (20 мг/сут), число эпизодов ишемии миокарда снизилось (с $8,1 \pm 0,6$ до $3,2 \pm 0,4$); общая продолжительность ишемии миокарда уменьшилась (с $99,3 \pm 10,1$ до $31,2 \pm 5,5$ мин), достоверно уменьшилось и число ишемических атак в утренние часы. Пациенты, у которых в результате лечения полностью устранялась транзиторная ишемия миокарда, имели более низкий риск смерти по сравнению с больными, у которых сохранялись ишемические эпизоды. Авторы отметили также увеличение вариабельности сердечного ритма на фоне лечения бисопрололом. При этом было показано отсутствие влияния ретардной формы нифедипина (40 мг/сут) на этот прогностически-значимый показатель.

При комбинированном лечении β -блокаторы эффективно сочетать с органическими нитратами. Если стенокардия не поддается лечению нитратами и β -блокаторами, полезно добавить к терапии антагонисты кальция, обычно в случае спазма коронарных артерий

В другом исследовании [20] отмечено меньшее число побочных эффектов, большая эффективность бисопролола при сравнении с нифедипином и равная эффективность и лучшая переносимость при сравнении с амлодипином. Было показано, что добавление антагониста кальция к бисопрололу не имеет существенных преимуществ при лечении пациентов со стабильной стенокардией.

Антиангинальная и антиишемическая эффективность бисопролола была продемонстрирована в исследовании **MIRSA** [21], в котором бисопролол уменьшал суммарную ишемию при физической нагрузке и улучшал прогноз больных ИБС.

Неблагоприятные эффекты БАБ связаны с блокадой β 2-рецепторов, расположенных в бронхолегочной системе. Необходимость контроля за назначением β -блокаторов и встречающиеся побочные эффекты (брадикардия, гипотония, бронхоспазм, усиление признаков СН, блокады сердца, синдром слабости синусового узла, чувство усталости, бессонница) приводят к тому, что врач не всегда использует этот ценный класс препаратов. Однако при назначении селективных БАБ эти явления отмечаются значительно реже.

Основными врачебными ошибками при назначении БАБ больным ИБС являются: использование малых доз препарата, назначение их реже, чем нужно, и отмена препаратов при возникновении ЧСС в покое менее 60 уд/мин. Следует также иметь в виду возможность развития синдрома отмены, поэтому БАБ необходимо отменять постепенно.

Таким образом, БАБ считаются обязательным компонентом терапии всех форм ИБС, исходя из их эффективности у больных, перенесших ИМ. Было продемонстрировано 25% снижение повторных ИМ и смертности у больных ИБС на фоне их применения. Препараты этой группы являются средствами первого выбора для лечения больных со стенокардией, особенно у больных, перенесших ИМ, т. к. они приводят к доказанному уменьшению смертности и частоты повторного ИМ.

Бисопролол в сравнении с атенололом и метопрололом обладает более выраженной кардиоселективностью (в терапевтических дозах блокирует только β_1 -адренорецепторы) и большей продолжительностью действия. Его применяют при ИБС однократно в сутки в зависимости от функционального класса (ФК) стенокардии в дозе 2,5–20 мг. Если монотерапия β -блокатором оказывается недостаточной, то к лечению добавляют либо пролонгированные нитраты, либо антагонисты кальция из группы дигидропиридинов [1]. Контроль за состоянием пациентов, принимающих бисопролол, должен включать: измерение ЧСС и АД (в начале лечения – ежедневно, затем 1 раз в 3–4 месяца), проведение ЭКГ, определение глюкозы крови у больных с СД (1 раз в 4–5 мес.). У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4–5 мес.). При выраженных нарушениях функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) и у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени максимальная суточная доза составляет 5–10 мг.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Гипотензивное действие бисопролола связано: с уменьшением минутного объема крови, ЧСС, симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы (имеет большое значение для больных с исходной гиперсекрецией ренина), восстановлением чувствительности в ответ на снижение АД и влиянием на центральную нервную систему (воздействие на сосудодвигательные центры). При АГ эффект наступает через 2–5 дней, стабильное действие – через 1–2 месяца. Таким образом, действие препарата основано на снижении сердечного выброса, уменьшении ЧСС, снижении секреции и концентрации ренина в плазме, угнетении воздействий на сосудодвигательные центры. Лечение бисопрололом не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с сопутствующей ИБС. Если необходимо прекращение лечения, то дозировку препарата следует снижать постепенно.

Эффективность бисопролола при АГ была продемонстрирована в ряде клинических исследований [22–24]. Эффективные суточные дозы препарата составляли от 5 до 10 мг, хотя в некоторых исследованиях использовались дозы и 20 мг. Было показано, что длительность гипотензивного эффекта бисопролола составляет не менее 24 ч и при сравнении эффекта с такими β -блокаторами, как атенолол и метопролол, бисопролол им ни в чем не уступает.

В двойном слепом рандомизированном исследовании **BISOMET** [25] у 87 пациентов с АГ было показано, что

бисопролол ($n=44$) в дозе 10 мг/сут сопоставим с метопрололом ($n=43$) в дозе 100 мг/сут по степени снижения АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на уровень систолического АД и ЧСС при физической нагрузке (через 24 ч после последнего приема бисопролола систолическое АД при нагрузке в 100 Вт оставалось сниженным до 86% от максимального 3-часового эффекта препарата, а в группе метопролола – лишь до 63% ($p=0,02$). Таким образом, бисопролол оказался предпочтительнее метопролола при лечении АГ, особенно у пациентов с гиперсимпатикотонией.

В исследовании **BIMS** [26] сравнивалась антигипертензивная эффективность бисопролола и атенолола у курильщиков. Бисопролол и атенолол оказались эффективными в 80 и 52% случаев соответственно.

Антигипертензивное действие бисопролола не уступает таковому у антагонистов кальция (нифедипина) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (эналаприла). В сравнительном 6-месячном рандомизированном исследовании бисопролол в дозе 10–20 мг/сут вызывал достоверное уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка на 11%, что было сопоставимо с эффектом эналаприла в дозе 20–40 мг/сут [27].

У больных с мягкой и умеренной АГ при однократном приеме в сутки бисопролол снижает АД на 15–20%. В исследованиях с проведением повторных мониторингов АД в стационаре в условиях стандартного двигательного режима, избранного для каждого больного, бисопролол в дозе 10 мг 1 р/сут оказывал наиболее «плавный» антигипертензивный эффект в течение суток по сравнению с эффектами метопролола или пропранолола, которые назначали 2 р/сут [23]. Что касается динамики диастолического АД, то отношение конечного эффекта к пиковому составило для бисопролола 91,2%. Считается, что минимальное значение этого показателя для обеспечения плавного антигипертензивного эффекта в течение суток составляет 50%.

Бисопролол способствует повышению толерантности к физической нагрузке в большей степени, чем применение атенолола и метопролола, он вызывает значимое повышение физической нагрузки и дозозависимое действие на ее переносимость

Длительное применение бисопролола у больных АГ может вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка, улучшать функцию эндотелия сосудов [28]. Поскольку медикаментозное лечение должно проводиться регулярно и длительно, лекарственные препараты, назначаемые с этой целью, должны быть удобными в применении и хорошо переноситься больными.

На сегодняшний день во многих рекомендациях по лечению АГ β -блокаторы больше не рассматриваются в качестве препаратов первого выбора. Это связано с тем, что они менее эффективно предотвращают сердечно-сосудистые осложнения (ССО) (прежде всего инсульты) по

сравнению с другими гипотензивными препаратами, а также предрасполагают к развитию СД. В качестве монотерапии их рекомендуют использовать только у больных моложе 55 лет, которые плохо переносят иАПФ или имеют противопоказания к их назначению (в т. ч. у женщин детородного возраста). Однако этого мнения придерживаются не все исследователи. Поэтому рекомендации по отказу от БАБ как от препаратов 1-й линии у пациентов с АГ как минимум необоснованны [2].

БАБ рекомендуют назначать при сочетании АГ со стенокардией, СН, ИМ в анамнезе, а также при бессимптомной дисфункции левого желудочка, СД (поскольку у таких больных высок риск ССО, улучшение сердечно-сосудистого прогноза существенно перекрывает возможный продиабетический риск) и при высоком риске развития ИБС [1].

При лечении АГ основные ограничения при использовании БАБ связаны с опасением развития негативных метаболических эффектов (увеличение инсулинорезистентности, проатерогенные сдвиги в липидном спектре крови) и ухудшением течения сопутствующей ХОБЛ либо заболеваний периферических артерий.

Для лечения стенокардии бисопролол назначают в минимальной дозе (2,5 мг), которую при необходимости постепенно повышают до полного контроля приступов стенокардии или достижения максимальной дозы (10 мг внутрь 1 р/сут). При неэффективности, а также невозможности использовать достаточную дозу БАБ из-за нежелательных проявлений целесообразно комбинировать его с нитратами и антагонистами кальция дигидропиридиновыми производными длительного действия (амлодипин и др.) [28, 29].

Бисопролол в терапевтических дозах у *больных с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом или бронхиальной астмой* не вызывал клинически значимых изменений функции внешнего дыхания (практически не влиял на сопротивление воздушных путей), что отличает его от менее селективного β-блокатора атенолола [7]. Вероятность развития бронхообструкции у больных с хроническими заболеваниями легких тем меньше, чем выше селективность применяемого БАБ и чем меньше используемая доза [8].

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Антиаритмический эффект бисопролола обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличением содержания циклического аденозинмонофосфата), снижением проявлений АГ, уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусового и эктопических водителей ритма и замедлением атриовентрикулярного проведения.

В НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова провели работу по сравнительной эффективности бисопролола и амиодарона в лечении желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у пациентов с метаболическим синдромом [30]. У 52 больных с метаболическим синдромом, страдавших симптоматической ЖЭ, в качестве антиаритмиче-

ского препарата использовали амиодарон 200 мг 1 р/сут 5 дней в неделю; 55 больных принимали бисопролол по 10 мг ежедневно вечером. Эффективность оценивали с помощью суточного мониторирования ЭКГ спустя 1, 3, 6, 9 и 12 мес. По окончании наблюдения выявлено существенное преимущество бисопролола по сравнению с амиодароном в эффективности (50% больных, леченных эффективно, против 17,3%, $p=0,02$). Прекратили прием препаратов из-за потери эффекта (соответственно 20% против 46,1%, $p=0,004$). Количество больных, отказавшихся от терапии из-за побочного действия, в обеих группах оказалось сравнимым.

Основными врачебными ошибками при назначении БАБ больным ИБС являются: использование малых доз препарата, назначение их реже, чем нужно, и отмена препаратов при возникновении ЧСС в покое менее 60 уд/мин

В исследовании Plewan A. et al. [31] показана одинаковая эффективность бисопролола в дозе 5 мг и соталолола в дозе 160 мг в предотвращении пароксизмов мерцательной аритмии у больных после кардиоверсии. При этом бисопролол вызывал меньше побочных эффектов, чем соталол. Бисопролол не уступал амиодарону в предупреждении фибрилляции предсердий у больных ИБС после операций аортокоронарного шунтирования [32]. Показана также высокая эффективность бисопролола как ритм-урежающего препарата в лечении желудочковых и наджелудочковых экстрасистол при постоянной форме мерцательной аритмии [33]. Крайне важной является способность β-блокаторов, в т. ч. и бисопролола, предотвращать развитие жизнеопасных желудочковых аритмий в группах больных с высоким риском внезапной смерти.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Хроническая гиперактивация симпатико-адреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) служит причиной наиболее важных нейрогуморальных сдвигов, приводящих к неуклонному прогрессированию ХСН. Сначала активация САС в ответ на дисфункцию миокарда носит компенсаторный характер, обеспечивая кратковременный гемодинамический эффект за счет увеличения ЧСС, сократимости миокарда и сердечного выброса. В дальнейшем в условиях длительной гиперактивации САС этот процесс приобретает неуправляемый характер, т. к. положительные эффекты нивелируются и начинают преобладать процессы, которые приводят к ремоделированию сердца и прогрессированию ХСН [6].

Основные механизмы действия бисопролола при хронической ХСН включают: нейромодулирующее действие и снижение активности САС и РААС, снижение энергетических потребностей миокарда, включение в процесс сокращения гибернирующих кардиомиоцитов, предотвращение развития аритмий. Эти благоприятные влияния приводят к уменьшению ЧСС, антиаритмическому дей-

ствию, снижению электрической нестабильности миокарда, блокаде процессов ремоделирования сердца (уменьшению гипертрофии миокарда и сокращению полостей сердца), нормализации диастолической функции левого желудочка, увеличению сердечного выброса, улучшению основных параметров variability ритма сердца [34].

Ослабление нейрогуморальной стимуляции сердца при лечении бисопрололом не ухудшает сократимости миокарда и даже способствует улучшению гемодинамики у больных ХСН. Начинать лечение ХСН с использованием β -блокаторов необходимо при клинической стабильности состояния хотя бы в течение 2 недель, принимая минимальные из возможных доз с постепенным их наращиванием в течение 2–4 недель [35, 36]. Обычно лечение больных ХСН с помощью БАБ начинают с минимальных доз и каждые 1–2 недели дозу постепенно увеличивают. Для достижения положительных клинических и гемодинамических эффектов β -блокаторов суточная доза бисопролола должна составлять 10 мг, метопролола – 100–200 мг и карведилола – 50 мг [37].

В последние годы появились работы, подтверждающие благоприятное влияние бисопролола на больных с ХСН. В рандомизированном исследовании у 54 пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ИБС с тяжелой ХСН III–IV ФК по классификации NYHA и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка 35% и менее в одной группе (30 больных) назначали бисопролол 1,25–10 мг/сут, вторая (контрольная – 24 пациента) не получала бисопролол. Длительность наблюдения составила 12 мес. Терапия бисопрололом не только улучшала клинический и гемодинамический статус (снижала ФК и ЧСС, увеличивала пройденную дистанцию ходьбы), но и приводила к повышению АД. Лечение приводило к блокированию процессов патологического ремоделирования левого желудочка, снижению активности не только симпатико-адреналовой системы, но и основных компонентов РААС, сопровождалось улучшением основных параметров variability ритма сердца [38].

В рандомизированное исследование **CIBIS** (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) был включен 641 пациент с ХСН III–IV ФК (по классификации NYHA) различной этиологии с фракцией сердечного выброса менее 40%. Бисопролол добавлялся к традиционной терапии вазодилататорами и диуретиками. Начальная доза 1,25 мг возрастала в течение месяца максимально до 5 мг. В дальнейшем больные наблюдались в течение 2 лет с частотой 1 раз в 3 месяца. На фоне терапии бисопрололом значительно снизилась частота госпитализаций по поводу сердечной декомпенсации, у 21% пациентов с ХСН снизился ФК по NYHA. Хотя бисопролол не оказывал статистически значимого влияния на общую смертность, но в группе больных с дилатационной кардиомиопатией летальность достоверно снизилась [39].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании **CIBIS II** из 1 327 больных (средний возраст 61 год), получавших бисопролол, 986 человек исходно имели ХСН III–IV ФК по NYHA и ФВ левого желудочка менее 35%; из них более половины (564 больных) смогли принимать 10 мг бисопролола в сутки, у

152 больных была достигнута доза 7,5 мг и у 176 больных – 5 мг/сут. В этом исследовании постепенное повышение дозы бисопролола с 1,25 мг до 10 мг/сут производилось в течение 6 мес. Лечение проводилось на фоне терапии СН диуретиками, иАПФ и другими вазодилататорами. Средний срок наблюдения составил 1,3 года. Прекратить лечение бисопрололом пришлось у 194 пациентов. У пациентов старших возрастных групп, больных с сопутствующим СД, хронической почечной недостаточностью, получавших лечение по поводу сопутствующих заболеваний, были получены те же результаты, что и в целом в исследовании. Так, у пациентов моложе 71 года лечение бисопрололом приводило к уменьшению общей смертности до 11% по сравнению с 16% в группе плацебо, а у больных старше 71 года – с 23% до 16% соответственно. Относительный риск смерти на фоне лечения бисопрололом в этих возрастных группах не различался (0,69 и 0,68) [40, 41]. Причем положительный эффект бисопролола не зависел от выраженности ХСН и ее этиологии. В работе была продемонстрирована способность бисопролола достоверно снижать риск внезапной смерти у пациентов с умеренной и тяжелой ХСН.

В рандомизированном исследовании **CIBIS III**, в котором приняли участие 1 010 пациентов старше 65 лет с ХСН II–III ФК по NYHA, убедительно показана равноценность использования при ХСН в начале лечения как β -блокатора бисопролола, так и иАПФ (эналаприла). Однако в группе, получавшей первичную монотерапию бисопрололом, была зафиксирована более низкая (на 30%) смертность в течение 18-месячного периода наблюдения, чем в группе, получавшей первичную монотерапию иАПФ эналаприлом ($p=0,44$) [42].

Бисопролол в терапевтических дозах у больных с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом или бронхиальной астмой не вызывал клинически значимых изменений функции внешнего дыхания, что отличает его от менее селективного β -блокатора атенолола

В исследовании **CIBIS-END** [43] оценивали переносимость бисопролола и карведилола, назначенных в рекомендованных дозировках больным старше 65 лет с СН со сниженной и сохраненной систолической функцией. Среди пациентов, получавших бисопролол, реже отмечались неблагоприятные явления в виде бронхоспазма, усугубления бронхообструкции, анемии, чем в группе карведилола, более выраженное снижение ЧСС также отмечено у больных, принимавших бисопролол. В этом исследовании подтверждено, что бисопролол можно использовать при наличии у пациента с ХСН компенсированного СД 2-го типа, т. к. препарат не влиял на гликемию, степень альбуминурии и липидный профиль.

Продemonстрировано также благоприятное влияние бисопролола на т. н. «спящий» (hibernating) миокард у больных с СН ишемической этиологии, даже без одно-временного использования в лечении иАПФ [44].

ДРУГИЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ БИСОПРОЛОЛА

Бисопролол эффективен и безопасен при диабете [43, 45], препарат не влияет на уровень глюкозы крови у больных СД, не требуется коррекции дозы пероральных антидиабетических препаратов. Бисопролол не влияет на уровень тиреоидных гормонов при гипертиреозных состояниях, не вызывает гипокалиемию. Литературные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния на липидный спектр у пациентов, принимающих бисопролол в течение длительного времени.

Назначение β -блокаторов может существенно улучшить прогноз жизни больных, которым выполняются те или иные операции на сердце и сосудах. Бисопролол используется в профилактике ССО у больных после хирургических вмешательств. Так, было показано, что назначение бисопролола во время и после таких операций достоверно уменьшало вероятность смерти от любых причин и вероятность нефатального ИМ у тех больных, которые имели высокий риск ССО [46–48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БАБ по-прежнему играют ведущую роль в терапии больных ССЗ. Основным свойством β -блокаторов является способность обратимо блокировать β -адренергические рецепторы. Считают, что β -блокаторы играют главную роль в предотвращении кардиотоксического эффекта катехоламинов. β -блокаторы признаются препаратами первого ряда в большинстве международных и национальных рекомендациях для лечения ИБС и АГ. При назначении β -блокаторов следует отдавать предпочтение препаратам кардиоселективного действия, которые можно назначать 1 р/сут.

Высокая селективность бисопролола определяет редкое развитие побочных эффектов и хорошую переноси-

мость препарата даже у пациентов с относительными противопоказаниями к его назначению. Препарат практически не оказывает влияния на гладкую мускулатуру бронхов, периферических артерий, углеводный и липидный обмены. Регулярное и длительное лечение АГ, стенокардии, ХСН бисопрололом способно не только снизить АД до целевых уровней, уменьшить частоту приступов стенокардии и проявления СН, но и существенно уменьшить развитие тяжелых осложнений и тем самым улучшить прогноз здоровья и жизни у пациентов, увеличить продолжительность жизни больных.

Бисопролол эффективен и безопасен при диабете, препарат не влияет на уровень глюкозы крови у больных СД, не требуется коррекции дозы пероральных, не влияет на уровень тиреоидных гормонов при гипертиреозных состояниях, не вызывает гипокалиемию

Бисопролол эффективен в контроле стенокардии, вызванной физической нагрузкой, улучшении переносимости нагрузки и уменьшении как симптоматических, так и бессимптомных эпизодов ишемии. Препарат не только устраняет симптомы заболевания (стенокардию), оказывает антиишемическое действие и улучшает качество жизни больного, но и способен улучшить прогноз после перенесенного ИМ и у больных с низкой ФВ левого желудочка и ХСН.

Следует избегать комбинированной терапии БАБ бисопролола с верапамилом и дилтиаземом, в связи с риском развития брадикардии или атриовентрикулярной блокады. Препарат бисопролол включен в Федеральную программу льготного лекарственного обеспечения больных ССЗ.



ЛИТЕРАТУРА

- 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J (2013), 34, 2949–3003.
- Справочник по медикаментозному лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Под редакцией академика Е.И. Чазова. М., «Практика», 2015.–320 с./Guide on drug therapy of cardiovascular diseases. Ed. by Academician E.I. Chazov. M., Praktika, 2015. – 320 p.
- Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. Лекарственные средства для лечения коронарной болезни сердца (фундаментальная, клиническая и доказательная фармакология). Терапевт 2012, №2: 26–36./Kryzhanovsky S.A., Vititnova M.B. Drugs for therapy of coronary heart disease (fundamental, clinical and evidential pharmacology). Terapevt 2012, No.2: 26–36.
- Leopold G., Kutz K. Bisoprolol: pharmacokinetic profile. Rev Contemp. Pharmacother 1997; 8: 35–43.
- Reiter M.J. Cardiovascular drug class specificity: β -blockers. Progress in Cardiovas Dis 2004; vol. 47, No1: 11–33.
- Барышников Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И. и др. Сердечно-сосудистый континуум: возможности β -адреноблокаторов. Consilium medicum. Кардиология. 2013; № 10, том 15: 18–23./Baryshnikov G.A., Chorbinskaya S.A., Stepanova I.I. et al. Cardiovascular continuum: possibilities of β -adrenergic blockers. Consilium medicum. Kardiologia. 2013; No. 10, Volume 15: 18–23.
- Dorow P, Bethge H, Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. Eur J Clin Pharmacol 1986; 31: 143–147.
- Остроумова О.Д., Батутина А.М. Выбор безопасного β -блокатора у больных с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких: преимущества бисопролола. Русский мед. журнал 2003; том 11, № 9: 548–551./Ostroumova O.D., Batutina A.M. Selection of safe β -adrenergic blocker in patients with chronic obstructive pulmonary diseases: advantages of bisoprolol. Russky Med. Journal 2003; Volume 11, No.9: 548–551.
- Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные β -адреноблокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений. Фармакологические свойства и клиническое применение. Сердце 2004; № 3: 130–136./Perepech N.B., Mikhailova I.E. Modern β -adrenergic blockers: a range of properties and justification of preferences. Pharmacological properties and clinical application. Serdtse 2004; No. 3: 130–136.
- Лупанов В.П. Кардиоселективный β -блокатор бисопролол в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Consilium medicum 2010, том 12, № 5: 73–77./Lupanov V.P. Cardiosselective β -adrenergic blocker bisoprolol in therapy of cardiovascular disease patients. Consilium medicum 2010, Volume 12, No.5: 73–77.
- Кардиология: национальное руководство / под ред. акад. РАН Е.В. Шляхто; 2-е изд. перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.– 800 с./Cardiology: National Guidance/Ed. By academician of RAS E.V. Shlyakhto, - 2nd edition, revised

- and enlarged edition. – M.: GEOTAR-Media, 2015. – 800 p.
12. Лупанов В.П. Кардиоселективный бета-блокатор бисопролол в лечении больных ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал 2011; №3: 96-100./Lupanov V.P. Cardioselective beta-blocker bisoprolol in therapy of ischemic heart disease. Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal 2011; No. 3: 96-100.
 13. Poldermans D., Boersma E., Bax J., et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789-1794.
 14. Куприна А.А., Белоусов Ю.Б., Соколов А.А., Манешина О.А. Клиническая ценность селективного б-адреноблокатора бисопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с позиции доказательной медицины. Фарматека 2007; № 19:19-22. / Kuprina A.A., Belousov Y.B., Sokolov A.A., Maneshina O.A. Clinical value of selective β -adrenergic blocker bisoprolol in therapy of cardiovascular diseases from the point of view of evidence-based therapy. *Farmateka* 2007; No. 19: 19-22.
 15. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2010; 6 (1): 103-107./Lukina Y.V., Martsevich S.Y. Bisoprolol – a highly selective beta-adrenergic blocker from positions of the evidence-based medicine. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii* 2010; 6 (1): 103-107.
 16. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Бета-блокаторы в лечении и профилактике ишемической болезни сердца. Сердце 2005; № 1: 32-35./Karpov Y.A., Shubina A.T. Beta-blockers in therapy and prevention of ischemic heart disease. *Serdtshe* 2005; No. 1: 32-35.
 17. Оганов Р.Г., Кокурина Е.В. Бета-адреноблокаторы при хронической стабильной ишемической болезни сердца. Тер. архив 2007; № 3: 92-96./Oganov R.G., Kokurina E.V. Beta-adrenergic blockers in chronic stable ischemic heart disease. *Ter. Arkhiv* 2007; No. 3: 92-96.
 18. Карлова Н.А., Золозова У.Ф., Пшеницин Ф.И. и др. Оценка терапевтической эффективности и безопасности препарата бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией. Кардиология 2015; №1: 23-28./Karlova N.A., Zolozova U.F., Pshenitsyn F.I. et al. Evaluation of therapeutic effectiveness and safety of bisoprolol drug and its generic in patients of stable angina. *Kardiologia* 2015; No. 1: 23 - 28.
 19. Weber F., Schneider H., von Arnim T., Urbaszek W. Heart rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris: influence of drug therapy and prognostic value. *TIBBS Investigation Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study.* *Eur Heart J* 1999; 20 (1): 38-50.
 20. Ferguson J.D., Ormerod O., Lenox-Smith A.J. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina. *Int J Clin Pract* 2000; 54(6): 360-363.
 21. De Muinck E.D., Buchner-Moell D., van de Ven L.L., Lie K.I. Comparison of the safety and efficacy of bisoprolol versus atenolol in stable exercise-induced angina pectoris: a Multicenter International Randomized Study of Angina pectoris (MIRSA). *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19(6): 870-875.
 22. Осадчий К.К. В-адреноблокаторы при артериальной гипертензии: фокус на бисопролол. Кардиология, 2010; № 1: 84-89./Osadchii K.K. β -adrenergic blockers in arterial hypertension: focus on bisoprolol. *Kardiologia*, 2010; No. 1: 84-89.
 23. Бритов А.Н. Роль кардиоселективного β -адреноблокатора (бисопролола) в лечении больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; № 3: 104-110./Britov A.N. Role of cardioselective β -adrenergic blocker (bisoprolol) in therapy of patients with arterial hypertension associated with cardiac insufficiency. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2005; No. 3; 104-110.
 24. Eguchi K., Hoshida S., Kario K. Effects of Celiprolol and bisoprolol on blood pressure, vascular stiffness, and baroreflex sensitivity. *Am J Hypertens* 2015; 28(7): 858-867.
 25. Haasis R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl M): 103-113.
 26. Buhler F.R., Berglund G., Anderson O.K. et al. Double-blind comparison of the cardioselective beta-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 1): S 122-127.
 27. Gosse P., Roudaut R., Herrero G. et al. Beta-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl. S): S145-S150.
 28. Lin Z.P., Dong M., Liu J. Bisoprolol improved endothelial function and myocardium survival of hypertension with stable angina: a randomized double-blinded trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(6):794-801.
 29. Hostalek U., Czamecka D., Koch E.M. Treatment of hypertensive patients with a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine: results of a cohort study with more than 10,000 patients. *Cardiol Ther* 2015 Aug 8.[Epub ahead of print]
 30. Провоторов В.М., Глуховский М.Л. Сравнительная эффективность амиодарона и бисопролола в лечении желудочковой экстрасистолии у пациентов с метаболическим синдромом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2009; № 6: 29-34./Provotorov V.M., Glukhovskiy M.L. Comparative effectiveness of amiodarone and bisoprolol in therapy of ventricular extrasystole in patients with metabolic syndrome. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii* 2009; No.6: 29-34.
 31. Plewan A., Lehmann G., Ndrepepa G. et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation; sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J* 2001; 22 (16): 1504-1510.
 32. Steilaty G., Madi-Jebara S., Yazigi A., et al. Postoperative oral amiodarone versus oral bisoprolol as prophylaxis against atrial fibrillation after coronary bypass graft surgery: a prospective randomized trial. *Int J Cardiol* 2009; 117(2): 116-122.
 33. Singh B.N. CIBIS, MERIT-HF, and COPENICUS trial outcomes: do they complete the chapter on beta-adrenergic blockers as antiarrhythmic and antifibrillatory drugs? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6 (2): 107-110.
 34. Беленков Ю.Н., Скворцов А.А., Мареев В.Ю. и др. Клинико-гемодинамические и нейрогормональные эффекты длительной терапии б-адреноблокатором бисопрололом у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Кардиология 2003; № 10:10-21./Belonkov Y.N., Skvortsov A.A., Mareev V.Y. et al. Clinical and hemodynamic and neurohormonal effects of long-term therapy by β -adrenergic blocker bisoprolol in patients with grave chronic cardiac insufficiency. *Kardiologia* 2003; No. 10; 10-21.
 36. Затеищикова А.А. Бисопролол в лечении сердечной недостаточности. Русский мед журнал 2015, №15: 874-876./Zateishnikova A.A. Bisoprolol in therapy of cardiac insufficiency. *Russky Med Journal* 2015, No. 15: 874-876.
 37. Кириченко А.А. Применение б1-адреноблокатора бисопролола для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Русский мед. журнал 2014; № 12: 894-899./Kirichenko A.A. Use of β 1-adrenergic blocker bisoprolol for therapy of cardiovascular diseases. *Russky Med. Journal* 2014; No. 12: 894-899.
 38. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Роль β -блокаторов в лечении артериальной гипертензии: что мы знаем сегодня. Системные гипертензии 2015; № 1: 10-18./Zhernakova Y.V., Chazova I.E. Role of β -adrenergic blockers in arterial hypertension therapy: what we know today. *Sistemniye Gipertenzii* 2015; No.1: 10-18.
 39. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Circulation* 1994; 90(4): 1765-1773.
 40. CIBIS-II Study Group. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II); a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
 41. Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C. et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J* 2003; 24 (6): 552-559.
 42. Willenheimer R., van Veldhuisen DJ, Silke B. et al. CIBIS III Investigators Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS III). *Circulation* 2005; 112 (16): 2426-2435.
 43. Dungen H.D., Apostolovic S., Inkrot S. et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; Vol. 13(6): 670-680.
 44. Иваненко В.В., Рязанцева Н.В., Тарасов Д.Л. и др. Эффект бета-блокатора бисопролола на функцию спящего миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Кардиология 2004; № 7: 57-61./Ivanenkov V.V., Ryazantseva N.V., Tarasov D.L. et al. Effect of beta-blocker bisoprolol on function of the sleeping myocardium in patients of chronic cardiac insufficiency of ischemic etiology. *Kardiologia* 2004; No.7: 57-61.
 45. Бубнова И.Г., Поддубская Е.А. Современные позиции б-адреноблокаторов в кардиологической практике с позиции доказательств. Кардиосоматика 2011; Том 2, № 2: 99-105./Bubnova I.G., Poddubskaya E.A. Modern positions of β -adrenergic blockers in cardiology practice from positions of evidence-based medicine. *Kardiosomatika* 2011; Volume 2, No.2: 99-105.
 46. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Место бисопролола в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Русский мед. журнал 2010, том 18, № 22:1352-1355./Syркин A.L., Dobrovolskiy A.V. Place of bisoprolol in therapy of cardiovascular system diseases. *Russky Med. Journal* 2010, Vol. 18, No. 22: 1352-1355.
 47. Лупанов В.П. Лечение больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств. Атмосфера. Кардиология. 2007; №3: 18-24./Lupanov V.P. Therapy of patients with ischemic heart disease after coronary stenting and transcatheter coronary interventions. *Atmosfera. Kardiologia*. 2007; No.3: 18-24.
 48. Prichard B.N., Robin J.M. Beta-blockade and surgery. *Eur Heart J* 2001;22 (15):1253-1255.

В.П. МИХИН, д.м.н., профессор, П.Ю. ТЮРИКОВ, к.м.н., Курский государственный медицинский университет

ПРОТОВОИШЕМИЧЕСКАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ МЕЛЬДОНИЯ

У БОЛЬНЫХ ИБС СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Проведено перекрестное рандомизированное исследование в двух параллельных группах с включением 82 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения II (43 человека) – III (39 человек) функционального класса ($53,3 \pm 7,5$ года, мужчин – 71, женщин – 11), с сопутствующей артериальной гипертензией – у 21 больного. Все больные получали традиционную антиангинальную дезагрегационную и гиполипидемическую терапию. Больным 1-й группы терапия дополнялась мельдонием (Милдронат®) в дозе 750 мг/сут в течение 2 мес. Пациенты 2-й группы продолжали традиционную терапию. После периода отмывки (3 мес.) производили ротацию пациентов: группе, не получавшей ранее мельдоний, его назначали в дозе 750 мг/сут в течение 2 мес.

Материалы и методы. Оценка физической толерантности по велоэргометрической пробе; активность свободнорадикальных процессов в крови оценивалась по уровню продуктов деградации липопероксидов в крови – диеновые конъюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА).

Результаты. Включение мельдония в комплексную терапию сопровождалось повышением физической толерантности, снижением уровней ДК и МДА в крови, уменьшением частоты ангинозных приступов и потребности в сублингвальных нитратах.

Вывод. Применение Милдроната в составе комплексной терапии больных стабильной стенокардии позволяет повысить эффективность традиционной антиангинальной терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, цитопротекторы, свободнорадикальное окисление, липопропротеиды, физическая толерантность, мельдоний.

V.P. MIKHIN, MD, Prof., P.Y. TYURIKOV, PhD in medicine

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Kursk State Medical University of the Ministry of Health of RF, Kursk

Internal Diseases Department No. 2

ANTI-ISCHEMIC AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF MELDONIUM IN IHD PATIENTS WITH STABLE ANGINA

A crossover randomized study was conducted in two parallel groups with inclusion of 82 patients of ischemic heart diseases (IHD), stable angina of effort of functional class II (43 persons) – III (39 persons) (53.3 ± 7.5 y.o., men - 71, women - 11), with concomitant arterial hypertension – in 21 patient. All patients received traditional anti-anginal disaggregation and hypolipidemic therapy. The therapy of patients of Group 1 was supplemented by meldonium (Mildronate®) at a dosage of 750 mg per day for 2 months. Patients of Group 2 continued to receive traditional therapy. After the period of wash-out (3 months) rotation of patients was done: meldonium was indicated to 750 mg/day for 2 months to a group of patients that previously didn't receive meldonium previously.

Materials and methods. Evaluation of physical tolerance by the cycle ergometer test; activity of free radical processes in the blood by the level of lipoperoxides degradation in blood – diene conjugate (DC), malondialdehyde (MDA).

Results. Meldonium inclusion in the complex therapy was accompanied by increase of physical tolerance, reduction of DC and MDA levels in the blood, reduction of the frequency of angina attack and demand in sublingual nitrates.

Conclusion. Application of Mildronate® in a composition of complex therapy of patients with stable angina allows increasing effectiveness of traditional anti-angina therapy.

Keywords: ischemic heart diseases, cytoprotectors, free radical oxidation, lipoproteids, physical tolerance, meldonium.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения как в нашей стране, так и за рубежом [1–3].

Лечение ИБС нередко представляет большие трудности, что связано с исчерпанностью возможностей традиционной антиангинальной терапии и рядом ограничений для кардиохирургических методов коррекции коронарного кровотока. Одним из перспективных направлений со-

вершенствования медикаментозной терапии ИБС служит использование миокардиальных цитопротекторов, включенных в состав комплексной терапии. В основе фармакокинетики современных цитопротекторов лежит их способность увеличивать устойчивость миокарда к ишемии, сохранять жизнеспособность ишемизированных тканей и восстанавливать их функциональную активность [4].

Учитывая, что ключевым патогенетическим звеном ИБС является ишемия, а также развивающаяся в процес-

се реперфузии ишемизированных зон активация свободнорадикальных процессов в ишемизированной ткани, при этом свободные радикалы служат основным механизмом, разрушающим клеточные структуры; применение цитопротекторов, обладающих еще и антиоксидантными свойствами, представляется весьма оправданным [5, 6].

В основе нарушений энергетического обмена при ишемии лежит не дефицит субстрата окисления – глюкозы или жирных кислот (ЖК), а дефицит кислорода, ведущий к нарушению синтеза АТФ и энергетическому истощению клетки. В процессе окисления ЖК для получения 1 молекулы АТФ кислорода требуется на 30–40% больше, чем для синтеза одной молекулы АТФ, за счет окисления глюкозы [7]. В этой связи большинство используемых в настоящее время кардиоцитопротекторов разными путями блокируют β -окисление ЖК в митохондриях и на альтернативной основе стимулируют окисление глюкозы, что в итоге снижает потребность ишемизированной ткани в кислороде и способствует восстановлению энергообмена [8]. Такие эффекты цитопротекторов позволяют использовать их при различных патологиях, обусловленных ишемией, в частности в послеоперационный период после коронарной ангиопластики [9, 10], сердечной недостаточности ишемического генеза [11], при ишемических инсультах [12]. В основе действия Милдроната лежит внутриклеточная инактивация синтеза карнитина, обеспечивающего транспорт СЖК в митохондрии клетки, в результате ограничивается поступление в митохондрии СЖК (на их окисление требуется много кислорода), что в итоге опосредованно тормозит β -окисления СЖК в митохондриях, обеспечивая цитопroteкцию. Кроме того, Милдронат® за счет повышения уровня γ -бутиробетаина стимулирует активность NO-синтазы [13], в связи с чем применение препарата позволяет уменьшить выраженность дисфункции сосудистого эндотелия, характерную для ИБС и гипертонической ангиопатии [14].

Учитывая, что ключевым патогенетическим звеном ИБС является ишемия, а также активация свободнорадикальных процессов в ишемизированной ткани, применение цитопротекторов, обладающих еще и антиоксидантными свойствами, представляется весьма оправданным

В этой связи представляется оправданным применение Милдроната у больных хронической коронарной патологией для повышения эффективности антиангинальной терапии и увеличения резистентности антиоксидантных систем организма.

Цель работы – оценить антиангинальную и антиоксидантную активность Милдроната в составе комплексной терапии у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения.

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Европейское качество
и успешный опыт которому
доверяют¹⁻⁶:

- произведен ведущей фармацевтической компанией Балтии⁵
- более 25 лет успешной клинической практики в России¹⁻⁶
- включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения⁶



Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®:

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Милдронат®. Регистрационное удостоверение: ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014. Торговое наименование: МИЛДРОНАТ® МНН: мельдоний. Лекарственная форма/состав: капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдоний дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парентерального введения, 100 мг/мл. Фармакотерапевтическая группа: метаболическое средство. Фармакодинамика: мельдоний – синтетический аналог гамма-бутиробетаина. В условиях ишемии мельдоний восстанавливает равновесие между процессами доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфата (АТФ); одновременно стимулирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижается концентрация карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами. Механизм действия определяет многообразие его фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического переутомления, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие. При остром и хроническом ишемическом нарушении мозгового кровообращения улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка. Эффективен в случае вазкулярной и дистрофической патологии сосудов головного мозга. Показания к применению: комплексная терапия ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дистрофической кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острого и хронического нарушения кровообращения мозга (после инсульта, цереброваскулярной недостаточности). Сниженная работоспособность, умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). Дополнительно (для раствора): (емофталм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью. С осторожностью: при заболеваниях печени и/или почек. Полностью способ применения и дозы представлены в полной инструкции по применению препарата Милдронат®. Побочное действие: редко – аллергические реакции (покраснение в зудящей коже, крапивница, ангионевротический отек), а также – диспепсические явления, тахикардия, снижение или повышение артериального давления, повышенная возбудимость. Очень редко – эозинофилия, общая слабость. Передозировка: симптомы: снижение артериального давления, сопровождающееся головной болью, тахикардией, головокружением и общей слабостью. Лечение: симптоматическое. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторые гипотензивные средства, сердечных гликозидов. Можно считать: спиропротекторными формами нитратов, другими антиангинальными средствами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками. Ввиду возможного развития тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином (для подыязычного применения) и гипотензивными средствами (особенно альфа-адреноблокаторами и короткодействующими формами нифедипина). Особые указания: пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек следует соблюдать осторожность при длительном применении препарата. Нет достаточных данных о применении препарата Милдронат® у детей до 18 лет. Беременность и период лактации: безопасность применения препарата во время беременности не установлена. Чтобы избежать возможного неблагоприятного воздействия на плод, во время беременности применение препарата Милдронат® не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли мельдоний в грудное молоко. Если лечение препаратом Милдронат® для матери необходимо, то кормление ребенка грудью прекращают. Срок годности: 4 года. Условия отпуска: по рецепту. Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обращайтесь в ООО «Гриндекс Рус»: 117556, Москва, Варшавское шоссе, д.74, к.3, 5 эт. Тел: +7 (495) 7716505. Литература: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Милдронат® (капс., р-кт), рег. №: ЛС-001115 от 12.05.2011/П N016028/02 от 23.10.2014. 2. Милдронат® в кардиологии. ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ В.В. Давыдов, И.В. Калышова, Рига 2013. 3. Милдронат в неврологии. Обзор исследований. Логина, Калышова, Рига 2012. 4. И.В. Давыдов, Е.В. Кононенко, Л.М. Антонова, Н.Н. Коберская, Поступательные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты, <http://www.mednovosti.ru/journal.aspx?article=771>. 5. Grindex Internal Data 6. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год <http://government.ru/media/files/May08mm2F0d0P7AWA8VLLp0LoShib.pdf>



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.

Материалы и методы. В исследование включено 82 пациента с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II (43 человека) – III (39 человек) функционального класса ($53,3 \pm 7,5$ года, мужчин – 71, женщин – 11), из которых у 21 человека отмечалась сопутствующая артериальная гипертония (АГ) I-II стадии. Критерии включения: возрасте 40–60 лет; наличие ИБС, стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса, подтвержденной клинически (характерный болевой синдром) и при парных велоэргометриях (ВЭМ) – депрессия сегмента ST > 1 мм; получавших не менее 4 мес. до включения в исследование в индивидуальных дозовых режимах кардиоселективные β -адреноблокаторы (атенолол или метопролол) и/или пролонгированные нитраты (изосорбида-5-мононитрат), ацетилсалициловую кислоту, аторвастатин; прием других классов антиангинальных средств, кроме нитроглицерина сублингвально, исключался; наличие информированного согласия. Критерии исключения: индивидуальная непереносимость препарата; гемодинамически значимые нарушения ритма и проводимости; острый коронарный синдром в анамнезе ранее чем за 6 мес. до начала исследования; АГ III степени тяжести; хроническая недостаточность кровообращения более II_A-стадии и более II ФК; ожирение любого генеза более II степени; сахарный диабет или нарушенная толерантность к глюкозе; хроническая почечная, печеночная и дыхательная недостаточность.

Милдронат® за счет повышения уровня γ -бутиробетаина стимулирует активность NO-синтазы, в связи с чем применение препарата позволяет уменьшить выраженность дисфункции сосудистого эндотелия, характерную для ИБС и гипертонической ангиопатии

Проведено перекрестное рандомизированное исследование (рис. 1). Больные были разделены на 2 группы (критерии рандомизации – пол, возраст, функциональный класс стенокардии). Пациентам 1-й группы был назначен Милдронат® (Grindex, Латвия) 750 мг/сут в

Рисунок 1. Дизайн перекрестного рандомизированного исследования

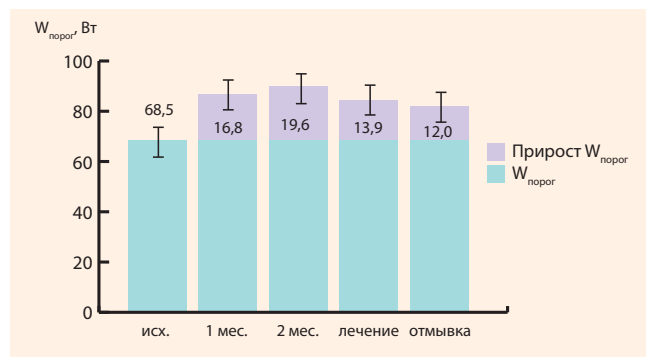


Таблица 1. Влияние терапии Милдронатом на частоту ангинозных приступов и суточную потребность в нитроглицерине у больных ИБС ($M \pm m$)

Этап лечения	Милдронат® + фоновая терапия		Фоновая терапия	
	приступов/сут.	нитроглиц./сут.	приступов/сут.	нитроглиц./сут.
до лечения	3,14±0,23	2,14±0,39	2,11±0,31	2,23±0,21
1 мес. лечения	1,12±0,32*	1,3±0,45*	1,72±0,31	1,97±0,31
2 мес. лечения	0,52±0,18*	0,67±0,27*	1,87±0,34	1,89±0,25
1 мес. отмывки	1,41±0,31*	0,91±0,29*	1,94±0,28	2,09±0,27
2 мес. отмывки	2,33±0,34	1,68±0,35	2,15±0,40	1,93±0,24
3 мес. отмывки	2,76±0,38	2,02±0,33	1,94±0,38	2,0±0,21

* $p < 0,05$ – достоверность различий с исходными данными.

течение 2 мес. Пациенты 2-й группы продолжали прежнюю антиангинальную, дезагрегантную, гиполипидемическую терапию, при этом каждому пациенту сначала осуществляли подбор дозы β -блокатора, и только в случае его неэффективности назначались пролонгированные нитраты (изосорбида-5-мононитрат). После двух месяцев комбинированной терапии Милдронат® отменяли и пациенты получали только препараты базисной терапии в течение 3 мес. (период отмывки от препарата). После периода отмывки производили ротацию пациентов: группе, не получавшей ранее Милдронат®, назначали Милдронат® 750 мг/сут в течение 2 мес., группа, прошедшая период отмывки, продолжала прием только базовых препаратов. Толерантность больных к физической нагрузке оценивали с помощью ступенчатых прерывистых парных ВЭМ-проб (длительность каждого этапа и паузы составляли 4 мин) с расчетом пороговой мощности ($W_{\text{порог}}$), а также общей мощности $W_{\text{общ}} = (W_1 + W_2 + \dots) \cdot 4 + W_{\text{пс}} \cdot T_{\text{пс}} / 60$, где W_1, W_2 – мощность полностью выполненной ступени, $T_{\text{пс}}$ – продолжительность последней ступени (мин), индекс двойного произведения ($\text{ИДП} = W_{\text{порог}} \cdot \text{САД} / 100$, где САД – систолическое АД на высоте пороговой нагрузки). Регистрировалась общая

Применение Милдроната привело к уменьшению частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине с 1-го мес. терапии, ко 2-му мес. лечения она сократилась на 64,3 и 83,4% соответственно

продолжительность нагрузки ($T_{\text{общ}}$). Оценивалась суточная потребность в сублингвальном приеме нитроглицерина и частота ангинозных приступов в сутки. Активность процессов свободнорадикального окисления в крови анализировали путем оценки концентрации малонового диальдегида и диеновых конъюгатов (МДА и ДК) с использованием реактивов «Агат-Мед» [15]. Все исследуемые параметры оценивались ежемесячно на протя-

жении всего периода наблюдения. Статистическая обработка результатов производилась с использованием Statistica 6.0 с расчетом критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

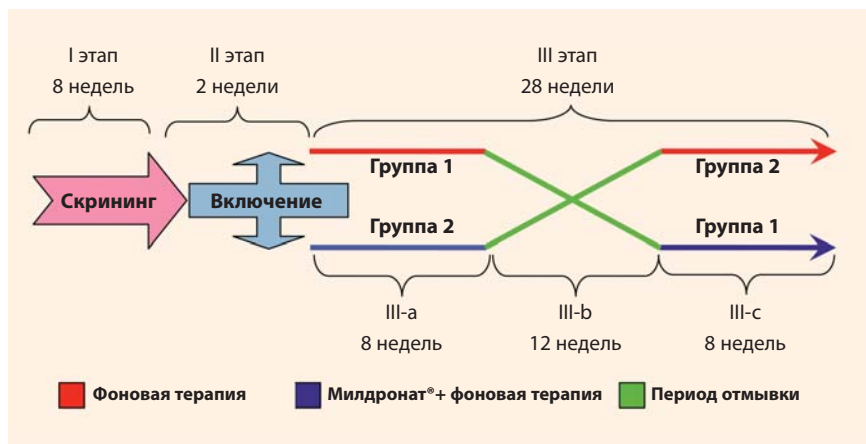
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение Милдроната привело к уменьшению частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине с 1-го мес. терапии, ко 2-му мес. лечения она сократилась на 64,3 и 83,4% соответственно (табл. 1). При фоновой терапии значимых изменений указанных параметров не наблюдалось.

Проведенное перекрестное рандомизированное исследование показало наличие у Милдроната противоишемической активности, которая проявлялась увеличением физической толерантности больных, принимавших препарат, а также снижением частоты ангинозных приступов

При оценке физической толерантности больных, принимавших Милдронат®, установлено, что величина $W_{\text{порог}}$ уже через 1 мес. лечения увеличилась на 24,4%, ко 2-му мес. – на 28,7%. Значение $W_{\text{общ}}$ также возрастало к 1-му мес. на 50,6%, ко 2-му – на 59,4%. В эти же сроки возрастало $T_{\text{общ}}$ и величина ИДТ (рис. 2, табл. 2). В период отмены Милдроната эффект последствия сохранялся в течение 2 мес. и лишь через 3 мес. после отмены Милдроната параметры физической толерантности приближались к исходному уровню.

Рисунок 2. Динамика физической толерантности у больных ИБС на фоне приема Милдроната



Включение Милдроната в состав комплексной терапии сопровождалось снижением концентрации в сыворотке крови ДК с 1 мес. лечения на 20,1%, ко 2-му мес. терапии уровень ДК снизился на 36,7%. Концентрация МДА имела однонаправленную, но более выраженную, в отличие от ДК, динамику: к 1-му мес. лечения она снизилась на 42,4%, ко 2-му – на 55,6%. Антиоксидантный эффект последствия Милдроната, в отличие от физической толерантности, сохранялся лишь в течение 1 мес. К концу 2-го мес. периода отмывки концентрация ДК приближалась к исходному уровню, содержание МДА достигало исходных значений через 2 мес. после отмены Милдроната. Достоверной динамики содержания ДК и МДА при фоновом лечении не зафиксировано (табл. 3).

Проведенное перекрестное рандомизированное исследование показало наличие у Милдроната противоишемической активности, которая проявлялась увеличением физической толерантности больных, принимавших препарат, а также снижением частоты ангинозных при-

Таблица 2. Динамика показателей ВЭМ-пробы у больных ИБС при лечении Милдронатом ($M \pm m$)

Показатель	Группы	До лечения	Период лечения		Период отмывки		
			1 мес.	2 мес.	1 мес.	2 мес.	3 мес.
$W_{\text{порог}}$, Вт	М+Ф	68,50±3,73	85,26±4,37*	88,13±4,31*	82,44±5,74*	80,52±5,62*	70,40±3,73
	Ф	74,91±4,13	75,17±4,52	78,23±4,93	71,06±4,39	70,11±4,02	73,89±4,16
$W_{\text{общ}}$, Вт	М+Ф	461,1±24,9	694,7±31,6*	735,2±22,8*	646,1±40,9*	620,8±41,3*	473,1±27,2
	Ф	448,7±23,3	457,8±25,1	439,6±24,7	483,2±25,1	457,4±27,2	487,2±29,3
$T_{\text{общ}}$, мин	М+Ф	6,9±3,4	9,2±3,8*	9,6±3,9*	8,6±3,8*	8,5±3,8*	7,2±3,4
	Ф	7,1±3,1	7,8±3,0	7,0±2,5	6,9±2,7	8,5±3,8*	7,0±2,1
ИДП, усл.ед.	М+Ф	183,7±6,6	198,1±5,8*	202,3±6,3*	193,8±4,1*	193,5±7,9	175,7±7,6
	Ф	176,3±6,2	174,9±5,9*	187,3±6,2	180,5±5,7	178,7±5,9	175,4±6,0

Примечание. М – терапия Милдронатом, Ф – фоновая терапия. * $p < 0,05$ – достоверность различий с исходными значениями.

Таблица 3. Влияние терапии Милдронатом на содержание ДК и МДА в сыворотке крови больных ИБС ($M \pm m$)

Характер лечения	Параметры	Сроки наблюдения					
		До лечения	1 мес. лечения	2 мес. лечения	1 мес. отмывки	2 мес. отмывки	3 мес. отмывки
Милдронат® + фон	ДК, мкмоль/л	6,57±0,31	5,26±0,43*	4,16±0,37*	4,86±0,28*	6,31±0,53	6,53±0,63
Фоновая терапия		6,32±0,35	6,41±0,34	6,31±0,35	6,58±0,35	6,24±0,29	6,54±0,41
Милдронат®	МДА, мкмоль/л	6,34±0,34	3,62±0,41*	2,78±0,42*	2,78±0,42*	5,05±0,51*	5,95±0,61
Фоновая терапия		6,74±0,48	6,51±0,47	6,18±0,43	6,87±0,43	6,97±0,37	6,78±0,47

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверность различий с исходными данными.

ступов и потребности в сублингвальной приеме нитроглицерина, что обусловлено улучшением внутриклеточного энергообмена в кардиомиоцитах больных стенокардией в результате применения Милдроната [16]. Полученные результаты свидетельствуют о снижении интенсивности свободно-радикальных процессов в организме больных ИБС, принимающих Милдронат®, и подтвержда-

ют наличие у препарата достаточно выраженной антиоксидантной активности, что, безусловно, повышает кардиоцитопротективный потенциал препарата. Применение Милдроната в составе комплексной терапии больных со стабильной стенокардией позволит повысить эффективность традиционной антиангинальной терапии и улучшить качество жизни таких пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

- Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Терапевтический архив 2011; 83(1):7-12. / Shalnova S.A., Deev A.D. Ischemic heart disease in Russia: incidence and therapy (by data of clinical and epidemiologic studies). *Terapevtichesky Arkhiv* 2011; 83 (1): 7-12.
- Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. и др. Сочетание ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 14(4):44-5. / Shalnova S.A., Oganov R.G., Deev A.D. et al. Combination of ischemic heart disease with other non-infectious the adult population: association with age and risk factors. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2015; 14 (4): 44-5.
- Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд Й. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным Всемирного Регистра CLARIFY. Кардиология 2013; 53(8):28-33. / Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg F.G., Ford J. Ischemic heart disease. Modern reality by data of World Register CLARIFY. *Kardiologia* 2013; 53 (8): 28-33.
- Михин В.П. Цитопroteкция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы, часть 1. Архив внутренней медицины. 2014. № 1 (15). С. 44-49. / Mikhin V.P. Cytoprotection in cardiology: achieved success and prospects. Part 1. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2014. No. 1 (15). P. 44-49.
- Меньшикова, Е.Б. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, С.М. Шергин. – Новосибирск: Изд-во СО РАМН – 1994, С.58-77. / Menshikova E.B. Biochemistry of oxidation stress. Oxidants and anti-oxidants / E.B. Menshikova, N.K. Zenkov, S.M. Shergin – Novosibirsk. Publishing house SO RAMS – 1994, P. 58-77.
- Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. М.: Наука, 2001 47-139. / Zenkov N.K., Lankin V.Z., Menshikova E.B. Oxidative stress. M.: Nauka, 2001 47-139.
- Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда. М.: Антекс, 1993. 254 с. / Gatsura V.V. Drug correction of energetic exchange of stunned myocardium. M.: Antex, 1993. 254 p.
- Васюк Ю.А., Куликов К.Г., Кудряков О.Н., Крикунова О.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфаркта миокарда: принципы диагностики и терапии миокардиальными цитопротекторами // Российские медицинские вести. 2008. Том 13, № 236. С. 41-43. / Vasyuk Y.A., Kulikov K.G., Kudryakov O.N., Krikunova O.V. Mitochondrial dysfunction in pathogenesis of acute myocardial infarction: principles of diagnostics and therapy by myocardial cytoprotectors // *Rossiyskiye meditsinskiye vesti*. 2008. Volume 13, No. 236. P. 41-43.
- Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната / Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В. // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 2(76). – С.54-58. / Correction of myocardium dysfunction in patients with stable angina after coronary revascularization on the background of mildronate cytoprotector / Gordeev I.G., Luchinkina E.E., Hegay S.V. // *Rossiysky Kardiologicheskyy Zhurnal*. – 2009 – No. 2(76). – P. 54-58.
- Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда. Гордеев И.Г., Бекчию Е.А., Люсов В.А., Волос Н.А., Ильина Е.Е., Лебедева А.Ю., Клыков Л.Л. Российский кардиологический журнал 2005 N3, с.23-29. / Evaluation of myocardial cytoprotectors effect on process of peroxide oxidation of lipids in patients with stable angina before and after surgical myocardium revascularization. Gordeev I.G., Bekchiu E.A., Lyusov V.A., Volov N.A., Ilyina E.E., Lebedeva A.Y., Klykov L.L. *Rossiysky Kardiologicheskyy Zhurnal* 2005 N3, p. 23-29.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Евтерева Е.Д. «Эффективность Мексикора у больных хронической сердечной недостаточностью». «Российский кардиологический журнал», 2009 №6 – С.49-55. / Statsenko M.E., Turkina S.V., Evtтерева E.D. Effectiveness of Mexicor in patients with chronic cardiac insufficiency. *Rossiysky Kardiologicheskyy Zhurnal*, 2009, No.6 – P. 49-55.
- Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемических инсультах / Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Домашенко М.А. и соавт. // Российский кардиологический журнал 2009. – N4(78). – С.55-63. / Clinical effectiveness and antioxidant activity of mildronate at ischemic strokes / Maximova M.Y., Kistenev B.A., Domashenko M.A. et al. // *Rossiysky Kardiologicheskyy Zhurnal* 2009 – N4 (78) – P. 55-63.
- Калвиныш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии // Terra medica nova. 2002. № 3. С. 3–15. / Kalvinsh I.Y. Mildronate and trimetazidine: similarity and differences in their action // *Terra medica nova*. 2002. No.3. P.3–15.
- Хлебодаров Ф.Е., Тюрников П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. – 2009. № 6 (80). – с.34-38. / Khleboदारov F.E., Tyurikov P.Y., Mikhin V.P. Dysfunction of vascular endothelium and its correction by cytoprotectors in patients with stable angina of effort and arterial hypertension. *Rossiysky Kardiologicheskyy Zhurnal* – 2009. – No.6 (80). – P. 34-38.
- Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1997 – 392 с. / Modern methods in biochemistry / Ed. by V.N. Orekhovich. M.: Meditsina, 1997 – 392 p.
- Mildronate (MET-88) – Antianginal, Cardioprotectant. Drugs Fut. – 2001. – Vol.26. – № 1. – P.82-86.

«ПАРАДОКС ХОЛЕСТЕРИНА» У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – распространенное заболевание среди населения Российской Федерации и, как правило, связана с наличием ишемической болезни сердца (ИБС). Гиперхолестеринемия является основным фактором риска развития ИБС, но, как это ни парадоксально, у пациентов с ХСН часто определяется низкий уровень холестерина, что, в свою очередь, связано с плохим прогнозом. Уменьшение уровня холестерина статинами снижает заболеваемость и смертность у пациентов с ИБС, не имеющих ХСН, и, возможно, также улучшает прогноз у больных с ХСН. Однако результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что высокий уровень холестерина у пациентов с ХСН ассоциируется с лучшими показателями выживаемости. В данной статье рассматривается «парадокс холестерина» у пациентов с ХСН, возможные его механизмы и современные алгоритмы ведения указанной группы больных.

Ключевые слова: холестерин, хроническая сердечная недостаточность, «парадокс холестерина», розувастатин.

R.N. SHEPEL, State Scientific and Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow

CHOLESTEROL PARADOX IN PATIENTS WITH CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY

MODERN STATE OF THE PROBLEM

Chronic cardiac insufficiency (CCI) is a wide-spread disease among the population of the Russian Federation and, as a rule, it is related to presence of the ischemic heart disease (IHD). Hypercholesterinemia is the major risk factor of IHD development but, however paradoxical it might seem, IHD patients often present a low cholesterol level, which, in its turn, is associated with the bad forecast. Reduction of the cholesterol level by statins reduces the incidence and mortality rate in IHD patients without CCI and possibly improves the forecast in patients with CCI. But results of a number of studies testify that the high cholesterol level in patients with CCI is associated with better survival rates. This article provides data on the cholesterol paradox in CCI patients, its possible mechanisms and modern algorithms of the above-stated patients group management.

Keywords: cholesterol, chronic cardiac insufficiency, cholesterol paradox, rosuvastatin.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперхолестеринемия – фактор риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Кроме того, в рамках Фремингемского исследования было показано, что высокий уровень холестерина в плазме крови ассоциируется с высоким риском развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2]. Снижение уровня общего холестерина (ОХ) при помощи 3-гидрокси-3-метил-глутарил ингибиторов редуктазы кофермента А (статины) у больных ИБС привело к уменьшению новых случаев развития ХСН [3]. Поскольку ИБС является доминирующей причиной развития ХСН, можно предположить, что высокий уровень ОХ также является фактором риска и оказывает пагубное влияние на уровень смертности у пациентов с установленным диагнозом ХСН. Несмотря на это, четкой взаимосвязи между уровнем ОХ и клиническим исходом у больных с ХСН к настоящему моменту не установлено. В данной обзорной статье мы рассмотрим проблему «парадокса холестерина» у пациентов с ХСН, его возможные механизмы и проанализируем современные алгоритмы ведения пациентов с ХСН и гиперхолестеринемией.

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХСН – ВОПРОС ОСТАЕТСЯ ОТКРЫТЫМ

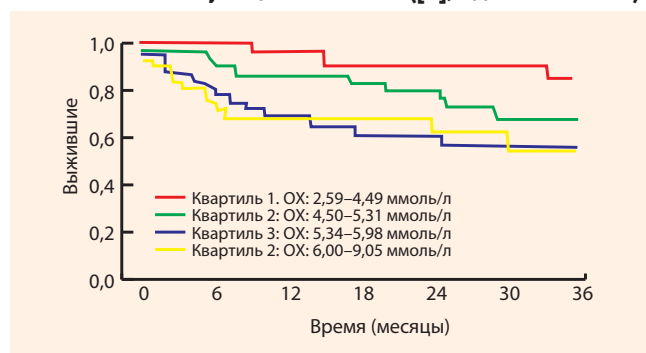
Еще в 1998 году группа ученых во главе с D.L. Vrede-вое сообщили о том, что низкий уровень ОХ, липопротеинов низкой плотности холестерина (ЛПНП), холестерина на липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) связаны со снижением выживаемости у 109 пациентов с идиопатической ХСН III-IV функционального класса по New York Heart Association (NYHA) [4]. В том же году опубликованы результаты исследования, проведенного B.M. Richartz и соавт., где ретроспективно оценивали прогностическую роль ОХ у пациентов с ХСН, которым была выполнена операция по поводу имплантации искусственного левого желудочка сердца (ИЛЖС) [5]. С этой целью пациентов, перенесших имплантацию ИЛЖС, разделили на 2 группы: пациенты, которым впоследствии успешно провели операцию по пересадке сердца (n = 25) и пациенты, которые умерли до трансплантации сердца (n = 20). Все умершие пациенты были разделены на тех, кто умер в течение 14 дней после имплантации ИЛЖС (n = 11) и больных, которые умерли через ≥ 2 недели после имплантации ИЛЖС (n = 9).

После анализа полученных данных удалось установить, что гемодинамические параметры оказались одинаковыми в обеих группах, но уровень ОХ был значительно ниже у умерших пациентов в сравнении с выжившими ($90,0 \pm 7,0$ мг/дл против $144,0 \pm 8,0$ мг/дл, соответственно, $p < 0,0001$).

Группа ученых из Великобритании также подтвердили гипотезу о том, что более низкие, а не более высокие уровни ОХ связаны с плохим клиническим исходом у пациентов с ХСН [6]. За 12 месяцев наблюдения уровень холестерина у пациентов с ХСН $<5,2$ ммоль/л ассоциировался с плохим клиническим исходом заболевания ($p < 0,004$, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–11,0) независимо от пика VO_2 ($p = 0,07$), степени ХСН по NYHA ($p = 0,08$), наличия брадикардии ($p = 0,14$), а также возраста, уровня натрия, показателя фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления (все $p > 0,20$, последующие 12 месяцев частота событий 26%).

В период с января 1992 по июль 1999 г. группа ученых во главе с М. Rauchhaus наблюдали за 114 пациентами с ХСН I-IV ФК ЛЖ по NYHA с целью оценки связи между уровнем ОХ, ТГ и смертностью от всех причин [7]. Число выживших в течение 12 месяцев составило 78% (95% ДИ) и 56% (95% ДИ) в течение 36 месяцев. Продолжительность ХСН не являлась предиктором смертности, при этом низкий уровень ОХ в сыворотке крови ассоциировался с увеличением смертности. Шансы на выживание в течение 36-месячного наблюдения увеличивались на ~36% при каждом увеличении ОХ на 1,0 ммоль/л. Данная связь не зависела от возраста пациента, этиологии ХСН и наличия хакексии (рис. 1).

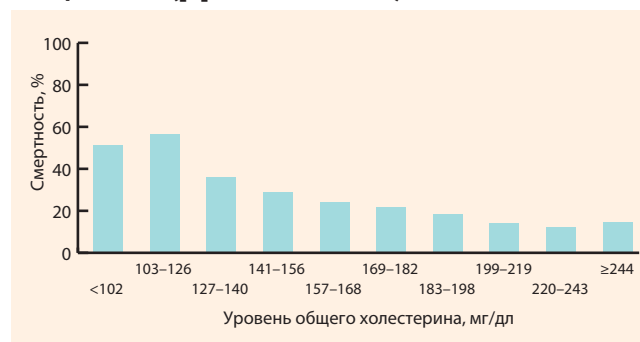
Рисунок 1. Взаимосвязь между уровнем холестерина и выживаемостью у пациентов с ХСН ([7], с дополнениями)



Группа американских ученых во главе с N. Afsarmanesh оценивали связь между уровнем ОХ и смертностью среди пациентов с неишемической этиологией ХСН [8]. С этой целью 614 пациентов с систолической ХСН (ФВ ЛЖ $<40\%$; 68% мужчины) разделили на 4 группы в зависимости от уровня ОХ: $Q_1 < 133$ мг/дл, Q_2 от 134 до 168 мг/дл, Q_3 от 169 – 209 мг/дл и $Q_4 > 210$ мг/дл. После анализа полученных данных удалось установить, что низкий уровень ОХ был связан с повышенным риском смерти в течение

12 месяцев (49%, 29%, 18%, 14% для Q_1 – Q_4 соответственно, $p < 0,0001$) (рис. 2).

Рисунок 2. Связь между уровнем ОХ и годовой смертностью ([8], с дополнениями)



Heidi T. May et al. также подтвердили связь между ОХ и показателями смертности у пациентов с неишемической систолической ХСН [9]. В рамках регистра Inter-mountain Heart Collaborative Study Registry (1993–2003 гг.) было отобрано 1646 человека, у которых ФВ ЛЖ составляла $\leq 40\%$. Участники были разделены на 4 группы в зависимости от уровня ОХ: 1-я группа $<141,3$ мг/дл; 2-я группа – от 141,3 мг/дл до 167,9 мг/дл; 3-я группа – от 168,0 мг/дл до 201,0 мг/дл; 4-я группа – $> 201,0$ мг/дл. Согласно результатам анализа данных, показатели смертности среди участников 4-й группы не отличались от таковых среди участников 1-й группы (относительный риск (ОР) = 1,12, $p = 0,52$); уровень смертности в 3-й группе был ниже, чем в 1-й группе (ОР = 0,66, $p = 0,027$), уровень смертности во 2-й группе был ниже, чем в 1-й группе (ОР = 0,77, $p = 0,14$).

Прогностическую роль уровня ОХ и ТГ у пациентов, госпитализированных по поводу ХСН и сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$) оценивали в рамках исследования EVEREST Trial [10]. После анализа данных 3 957 участников исследования удалось установить, что у лица с более низким уровнем ОХ, как правило, имели более низкий уровень артериального давления, величину ФВ ЛЖ, уровень сывороточного натрия и альбумина, более высокие уровни натрийуретического пептида и креатинина, более тяжелый функциональный класс ХСН по NYHA; большинство таких пациентов получали препараты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и статины, имели в анамнезе сахарный диабет, почечную недостаточность или операцию коронарной реваскуляризации (для всех показателей $p < 0,001$). За период наблюдения 9,9 месяца (после корректировки основных факторов риска) исходный уровень ОХ служил независимым предиктором смертности от всех причин и от сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу ХСН (ОР 0,73, 95% ДИ 0,63–0,85, $p < 0,001$; ОР 0,73, 95% ДИ 0,66–0,82, $p < 0,001$ соответственно). Более низкие базовые уровни ТГ также были связаны с худшими исходами. У пациентов, которые находились на терапии статинами, отмечалось снижение риска смерти на 51%

при увеличении на 25 мг/дл уровня ОХ (ОР 0,49, 95% ДИ от 0,40 до 0,60), в то время, как у пациентов, не принимавших статины, аналогичный показатель снижался на 40% (ОР = 0,60, 95% ДИ от 0,52 до 0,70, $p = 0,003$).

Группой ученых проведено исследование, целью которого было оценить связь уровня холестерина и показателей смертности среди пациентов с ХСН различной этиологии. 833 пациентов с ХСН III и IV функционального класса по NYHA (средний возраст $46,9 \pm 10,6$ лет, 78,6% мужчин) наблюдали в период с апреля 1991 по июнь 2003 г. [11]. Средняя продолжительность наблюдения составила 658,8 дней для пациентов, которые умерли за время наблюдения и 1202,8 дней для пациентов, которые присутствовали на последнем визите. Наиболее часто среди причин развития ХСН встречались ишемическая кардиомиопатия – 20,5%, болезнь Шагаса – 17,3% гипертоническая кардиомиопатия – 16,3%. Наиболее высокие средние значения ЛПВП, ЛПНП и ТГ регистрировались в сыворотке крови у больных с гипертонической кардиомиопатией. У пациентов с сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической кардиомиопатией, регистрировались самые низкие показатели ЛПВП. Тем не менее, статистически значимых различий между указанными показателями в различных группах ХСН в зависимости от этиологии отмечено не было. Среди показателей, которые были связаны с уровнем смертности, служили возраст (ОР = 1,02; 95% ДИ = 1,01–1,03; $p = 0,0074$), мужской пол (ОР = 1,77; 95% ДИ = 1,2–2,62; $p = 0,004$), идиопатическая дилатационная кардиомиопатия (ОР = 1,81; 95% ДИ = 1,16–2,82; $p = 0,0085$), уровень ТГ в сыворотке крови (ОР = 0,97; 95% ДИ = 0,96–0,98; $p < 0,0001$), и уровень ЛПВП (ОР = 0,99; 95% ДИ = 0,99–1,0; $p = 0,0280$). При этом с каждым увеличением холестерина ЛПВП на 1 мг/дл наблюдалось снижение смертности на 1%, и при каждом повышении ТГ на 1 мг/дл наблюдалось снижение смертности 4%.

При анализе данных 17 791 пациента, госпитализированных с 2005 по 2007 гг. по поводу острой декомпенсации ХСН и включенных в регистр The Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF), было установлено, что при каждом увеличении уровня ОХ на 10 мг/дл отмечалось снижение уровня госпитальной смертности на 47% (отношение шансов 0,96; 95% ДИ 0,93–0,98) [12].

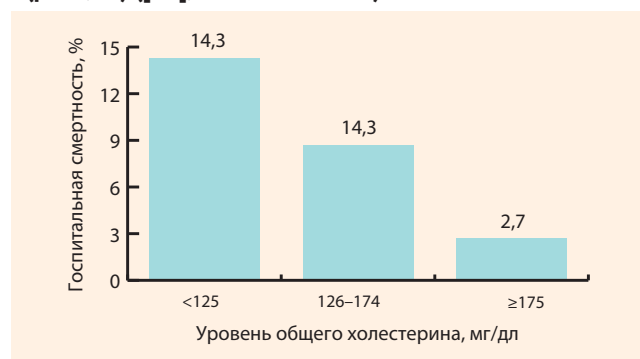
У пациентов с ревматоидным артритом (РА) также наблюдается рост сердечно-сосудистой смертности по мере увеличения уровня холестерина в сыворотке крови. Подтверждением тому является исследование, в котором приняли участие 651 пациент, страдающий РА (средний возраст 55,8 лет, 69% женщин, 67% участников имели положительный ревматоидный фактор) [13]. Была установлена нелинейная ассоциативная связь между уровнем ОХ и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): при уровне ОХ < 4 ммоль/л наблюдалось увеличение риска развития ССЗ в 3,3 раза (95% ДИ 1,5–7,2), в то время, как при уровне ОХ ≥ 4 ммоль/л увеличение риска ССЗ не отмечалось ($p = 0,57$). Низкий уровень ЛПНП (< 2 ммоль/л) также ассоциировался с незначительным повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний ($p =$

0,10) в то время, как при уровне ЛПНП ≥ 2 ммоль/л такой зависимости не наблюдалось ($p = 0,76$).

При анализе Корейского регистра пациентов с сердечной недостаточностью, а именно, группы пациентов, которых госпитализировали с диагнозом «острая сердечная недостаточность», также имел место «парадокс ожирения» [14]. В исследование были включены 2 797 пациентов, которые были разделены в 4 группы в зависимости от уровня ОХ: 1-я группа < 133 мг/дл; 2-я группа – 133–158 мг/дл; 3-я группа – 159–190 мг/дл; 4-я группа > 190 мг/дл. Пациенты с более низким уровнем сывороточного ОХ имели более низкие показатели артериального давления, уровень гемоглобина, сывороточного натрия и более высокие уровни натрийуретических пептидов, чем пациенты с более высокими уровнями ОХ. Низкий ОХ ассоциировался с повышением риска смерти по причине СН. Тем не менее, авторы исследования говорят о том, что низкий уровень ОХ не является независимым фактором риска неблагоприятного исхода пациентов, госпитализированных по поводу острой СН.

Аналогичная зависимость относительно связи низкого уровня холестерина в сыворотке крови и плохим исходом ХСН была зарегистрирована для лиц пожилого возраста [15–16]. Группа ученых во главе с S. Volpato установили, что среди 4 128 лиц пожилого возраста (средний возраст 79 лет), смертность от всех причин была значительно выше у пациентов с низким уровнем холестерина в сыворотке крови (≤ 160 мг/дл) по сравнению с пациентами, которые имели нормальный или высокий уровень ОХ [17]. В одном из последних исследований было показано, что более низкий уровень ОХ выступает независимым прогностическим маркером повышенного риска госпитальной смертности у пожилых больных (средний возраст $79,3 \pm 5,5$ лет, $n = 301$) с острой СН (рис. 3) [18].

Рисунок 3. Связь между уровнем ОХ и госпитальной смертностью среди пожилых пациентов с острой СН ($p = 0,04$) ([18], с дополнениями)



МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ ОТНОСИТЕЛЬНО ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

Статины представляют собой класс лекарственных препаратов, которые являются одним из наиболее важных гиполипидемических средств с доказанной эффек-

тивностью при лечении гиперлипидемии. Благодаря конкурентному ингибированию активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит снижение концентрации ОХ в плазме крови. Статины классифицируют по 2 группам в зависимости от происхождения: грибкового происхождения или полусинтетические аналоги – ловастатин, правастатин и симвастатин и синтетические статины, к числу которых относят флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин [19]. Результаты крупных клинических исследований свидетельствуют о том, что статины снижают заболеваемость и смертность у пациентов с ИБС и предотвращают развитие ХСН [20–22]. Несмотря на это, клиницисты часто не назначают препараты этой группы пациентам с установленным диагнозом ХСН. Опасения обычно аргументируются тремя *«потенциально вредными» эффектами статинов*:

1. Эндотоксин – липопротеиновая гипотеза. Больные с тяжелыми формами ХСН часто имеют четкую клиническую картину заболевания, высокий уровень смертности и низкий уровень ОХ. Это может быть связано с воспалением, транслокацией эндотоксинов, адренергической активацией, окислительным стрессом, повреждением ткани и кахексией. ХСН является метаболически затратным состоянием в связи с тем, что происходит увеличение потребления энергии в покое [23]. ХСН может привести к катаболическим состояниям и, в конечном счете, к кахексии. Механизмы таких процессов изучены недостаточно хорошо. 24% пациентов с ХСН имеют гипоальбуминурию, у 68% больных диагностируется атрофия мышц [24]. На поздних стадиях ХСН кахексия и атрофия могут выступать независимыми факторами, способствующими увеличению смертности таких пациентов [25]. Низкий уровень ОХ может определяться на более поздней стадии ХСН и служит маркером плохого прогноза заболевания, а не его посредником. Кроме того, низкий уровень ОХ может быть результатом снижения потребления пищи и снижения кишечной абсорбции из-за отека кишечника и, возможно, является результатом повышенного метаболического стресса [26]. При этом более высокий уровень ОХ выступает в роли большого метаболического резерва для того, чтобы компенсировать энергетические затраты ХСН. Хроническое воспаление при ХСН может служить результатом транслокации бактерий или эндотоксина из кишечной стенки [27]. Увеличение транслокации бактериального липополисахарида или эндотоксинов через кишечную стенку из-за отека стенки кишечника на фоне ХСН, может привести к увеличению синтеза ФНО- α мононуклеарными клетками периферической крови. Имеются сообщения о том, что уровень фактора некроза опухоли (ФНО)- α у кахексичных пациентов с ХСН в 2 раза больше, чем у некахексичных пациентов [28]. Таким образом, низкий уровень ОХ может приводить к неблагоприятному исходу, т. к. циркулирующие ЛПВП обладают способностью связывать и нейтрализовать бактериальный липополисахарид за счет антиоксидантных, противовоспалительных и антитромботических свойств, тем самым снижать уровень воспалительных цитокинов [29].

2. Ингибирование синтеза убихинона. Биосинтез холестерина является частью метаболического пути синтеза некоторых других изопреновых соединений, в частности, убихинона в митохондриальной цепи переноса электронов. Убихинон присутствует во всех клетках. Статины ингибируют синтез убихинона, который, в свою очередь, ухудшает выработку энергии в клетках. Это, как следствие, ухудшает функциональную активность желудочков сердца и снижает толерантность к физической нагрузке пациентов с ХСН. Прием статинов подавляет синтез убихинона, что приводит к статин-ассоциированным миалгиям и миопатиям [30].

3. Статины блокируют синтез селенопротеинов, в том числе глутатионпероксидазы, которая защищает кардиомиоциты от окислительного повреждения, вызванного свободными радикалами [31].

В то же время имеется ряд *«потенциально благоприятных» эффектов* статинов среди пациентов с ХСН. ХСН представляет собой сложный симптомокомплекс, которому свойственны гемодинамические и метаболические нарушения. Статинам присущи как гиполипидемические свойства, так ряд нелипидных (плейотропных) эффектов [32]. Последние, как полагают, могут существенно влиять на патофизиологические механизмы развития ХСН. Среди основных нелипидных (плейотропных) и гиполипидемических эффектов статинов можно выделить следующие:

1. Уменьшение дисфункции эндотелия:
 - Сосудорасширяющее действие.
 - Сохранение/восстановление барьерной функции эндотелия.
 - Антиишемическое действие.
 - Уменьшение патологической альбуминурии.
2. Антитромботический эффект:
 - Стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек.
 - Способность предупреждать постоперационный тромбоз.
3. Влияние на атерогенез:
 - Противовоспалительное действие.
 - Антипролиферативное действие.
 - Антиоксидантное действие.
 - Предупреждение атеросклероза.
 - Стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек.
4. Другие кардиальные эффекты:
 - Гипотензивный эффект.
 - Регресс гипертрофии миокарда левого желудочка.
 - Снижение частоты отторжения трансплантата.
 - Профилактика рестенозов после перенесенной ангиопластики.
 - Антиаритмическое действие.
 - Предупреждение кальциноза аортального кольца и митрального клапана.

В ряде наблюдательных исследований прием статинов оказывал положительный эффект у пациентов с ХСН, в то время как результаты крупных рандомизированных

исследований (CORONA, GISSI-HF) не подтвердили этих наблюдений [33]. Эксперты не рекомендуют назначение статинов пациентам с умеренной и тяжелой ХСН (III–IV ФК по NYHA).

Согласно последним отечественным Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ХСН статины признаны эффективным средством профилактики проявлений ХСН у больных с наличием коронарной болезни сердца, а у больных с ишемической этиологией ХСН применение розувастатина в дополнение к стандартной терапии ХСН способствует снижению числа госпитализаций и уменьшению вероятности инфаркта миокарда и инсульта [34]. Пациентам с ишемической этиологией ХСН рекомендуется прием розувастатина в дозе 10 мг/сут. На фармацевтическом рынке присутствует несколько дженериков розувастатина с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату, при этом выбор конкретного

препарата в каждой клинической ситуации всегда должен оставаться за врачом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема «парадокса холестерина» среди пациентов с ХСН по сей день остается актуальной. Необходимо детальное изучение связи высокого уровня ОХ в плазме крови и прогнозом ХСН. Статины являются ведущими лекарственными препаратами, которые имеют место при терапии пациентов с ХСН. Это обусловлено как гиполипидемическими, так и плейотропными свойствами препаратов этой группы. Несмотря на это, в настоящее время остро стоит вопрос об изучении роли гиперхолестеринемии у пациентов с ХСН и разработке соответствующих рекомендаций в отношении ведения данной группы пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

- Pekkanen J, Linn S, Heiss G et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 1990, 322: 1700–1707.
- Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J*, 1991, 121: 951–957.
- Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail*, 1997, 3: 249–254.
- Vredevoe DL, Woo MA, Doering LV et al. Skin test anergy in advanced heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1998, 82(3): 323–328.
- Richartz BM, Radovancevic B, Frazier OH et al. Low serum cholesterol levels predict high peri-operative mortality in patients supported by a left-ventricular assist system. *Cardiology*, 1998, 89(3): 184–188.
- Rauchhaus M, Koloczek V, Volk H et al. Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in chronic heart failure. *Int J Cardiol*, 2000, 76(2–3): 125–133.
- Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 2(11): 1933–1940.
- Afsarmanesh N, Horwich TB, Fonarow GC. Total cholesterol levels and mortality risk in nonischemic systolic heart failure. *Am Heart J*, 2006, 152(6): 1077–1083.
- May HT, Muhlestein JB, Carlquist JF et al. Relation of serum total cholesterol, C-reactive protein levels, and statin therapy to survival in heart failure. *Am J Cardiol*, 2006, 98: 653–658.
- Greene SJ, Vaduganathan M, Lupi L et al. Prognostic significance of serum total cholesterol and triglyceride levels in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction (from the EVEREST Trial). *Am J Cardiol*, 2013, 111(4): 574–81.
- Freitas HF, Barbosa EA, Rosa FH et al. Association of HDL cholesterol and triglycerides with mortality in patients with heart failure. *Braz J Med Biol Res*, 2009, 42(5): 420–405.
- Horwich TB, Hernandez AZ et al. Cholesterol levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Am Heart J*, 2008, 156(6): 1170–1076.
- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70: 482–487.
- Yoon CH, Yoon TJ, Ahn S et al. Korean Heart Failure Registry. Low serum total cholesterol level is a surrogate marker, but not a risk factor, for poor outcome in patients hospitalized with acute heart failure: a report from the Korean Heart Failure Registry. *J Card Fail*, 2012, 18(3): 194–201.
- Volpato S, Leveille SG, Corti MC et al. The value of serum albumin and high-density lipoprotein cholesterol in defining mortality risk in older persons with low serum cholesterol. *J Am Geriatr Soc*, 2001, 49: 1142–1147.
- Volpato S, Zuliani G, Guralnik JM et al. The inverse association between age and cholesterol level among older patients: The role of poor health status. *Gerontology*, 2001, 47: 36–45.
- Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS et al. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA*, 1994, 272: 1335–1340.
- Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Moreno-Conde M et al. Total cholesterol levels predict in-hospital mortality in patients with acute heart failure aged 70 years or older. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2016, 13. pii: S0211-139X(15)00238-3.
- Wierzbicki AS, Poston R, Ferro A. The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacol Ther*, 2003, 99(1): 95–112.
- Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344 (8934): 1383–1389.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 1995, 333(20): 1301–1307.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*, 1998, 339(19): 1349–1357.
- Anker SD, Chua TP, Swan JW. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure. The importance for cardiac cachexia. *Circulation*, 1997, 96: 526–534.
- Pasini E, Aquilani R, Gheorghiane M et al. Malnutrition, muscle wasting and cachexia in chronic heart failure: The nutritional approach. *Ital Heart J*, 2003, 4: 232–235.
- Anker SD, Ponikowski P, Varney S et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*, 1997, 349: 1050–1053.
- Witte KK, Clark AL. Nutritional abnormalities contributing to cachexia in chronic illness. *Int J Cardiol*, 2002, 85: 23–31.
- Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: A syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest*, 1999, 115: 836–847.
- Anker SD, Chua TP, Ponikowski P et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation*, 1997, 96: 526–534.
- Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42: 1933–1940.
- Mortensen SA, Leth A, Agner E, Rohde M. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Mol Aspects Med*, 1997, 18(Suppl): S137–S144.
- Moosmann B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet*, 2004, 363(9412): 892–894.
- Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Статины и риск развития инфекционных заболеваний. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2013, 9(3): 306–310./ Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Statins and risk of infectious diseases development. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*, 2013, 9 (3): 306–310.
- Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M et al. A statin in the treatment of heart failure, Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*, 2005, 7: 1059–69.
- GISSIP-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSIPHF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008, 372: 1231–1239.
- Национальные рекомендации ОССН, ПКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2013, 81(7): 379–472./ National Recommendations of Cardiovascular Insufficiency Expert Association, Russian Cardiology Society and Russian Scientific Medical Therapist Society on diagnostics and therapy of CCI (Revision Four). *Serdechnaya Nedostatochnost Journal*, 2013, 81 (7): 379–472.

М.В. ЕЖОВ, д.м.н., Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКИХ ДОЗ СТАТИНОВ

ДО И ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Проанализированы результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов по оценке роли высоких доз статинов до и после коронарного шунтирования и стентирования. Максимальная доказательная база представлена в исследованиях с использованием аторвастатина. Продемонстрировано существенное снижение риска как ранних, так и поздних сердечно-сосудистых осложнений при использовании высоких доз статинов у больных с различными формами ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: статины, аторвастатин, коронарное стентирование, коронарное шунтирование.

M.V. EZHOV, MD, Russian Cardiological Scientific and Production Complex, Moscow
RELEVANCY OF HIGH DOSE STATINS APPLICATION BEFORE AND AFTER MYOCARDIUM REVASCULARIZATION

Results of randomized clinical studies and meta-analyses on evaluation of the role of statins high dosages before and after coronary bypassing and stenting are analyzed. The maximum evidence basis is provided in studies with use of atorvastatin. Considerable risk reduction of early and late cardiovascular complications is demonstrated with use of high statin dosages in patients with various forms of the ischemic heart disease.

Keywords: statins, atorvastatin, coronary stenting, coronary bypass.

ВВЕДЕНИЕ

Больные ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесшие операции реваскуляризации миокарда, относятся к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), что диктует необходимость более агрессивного подхода к коррекции всех имеющихся факторов риска атеросклероза. Гиперлипидемия (ГЛП), в частности повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), является ведущим фактором риска атеросклероза коронарных артерий. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий, в группе очень высокого риска необходимо стремиться к снижению ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л [1]. В соответствии с рекомендациями по коррекции гиперхолестеринемии, выпущенными АНА/АСС в 2013 г., независимо от исходного уровня ХС ЛНП больные данной категории должны получать терапию в режиме высокой интенсивности (high intensity), что возможно лишь для аторвастатина и розувастатина в дозах 40–80 и 20–40 мг соответственно [2]. Однако следует оговориться, что максимальная доказательная база получена в исследованиях с использованием аторвастатина. Целью данного обзора является представление объективной картины по гиполипидемической терапии у больных ИБС, подвергшихся хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Основными показаниями для реваскуляризации являются сохранение симптомов коронарной или сердечной недостаточности, несмотря на оптимальную

медикаментозную терапию [3]. По данным метаанализа 28 рандомизированных исследований, опубликованных с 1977 по 2007 г., с участием 13 121 больного хронической ИБС (17 исследований с чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ), 6 – с коронарным шунтированием (КШ), 5 – с обоими вмешательствами) и медианой наблюдения 3 года (от 1 до 10 лет) отмечается снижение смертности на 26% при обоих типах вмешательств (относительный риск (ОР) – 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,63–0,88), на 38% при проведении КШ (ОР 0,62; 95% ДИ 0,50–0,77) и на 18% при ЧКВ (ОР 0,82; 95% ДИ 0,68–0,99) в сравнении с медикаментозной терапией [4]. Однако крупнейшие рандомизированные исследования COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) и BARI-2D (the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes) показали, что оптимальная медикаментозная терапия, включающая статины, у больных стабильной ИБС по влиянию на прогноз не уступает оперативным методам лечения [5]. Применение высоких дозировок статинов, и в первую очередь

Основными показаниями для реваскуляризации являются сохранение симптомов коронарной или сердечной недостаточности, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию

аторвастатина, приводит к дополнительному снижению риска ССО у пациентов после перенесенных оперативных вмешательств по поводу ИБС [6]. Причина превос-

ходства аторвастатина над розувастатином, вероятно, кроется в липофильности первого и гидрофильности второго. На примере исследований при сердечной недостаточности, как показано в недавнем метаанализе, отмечено снижение смертности и ССО на 50% при применении липофильных статинов (преимущественно аторвастатина) в сравнении с розувастатином [7].

СТАТИНЫ И ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА

В метаанализе 13 рандомизированных исследований, включившем 3 341 пациента, было показано, что предварительное лечение с применением высокой дозы статина (от однократной дозы до интервала > 2 недель) у статин-наивных больных (11 исследований) либо нагрузочная доза статина у больных, получающих хроническую терапию статинами, снижает риск перипроцедурного инфаркта миокарда и частоту ССО в ближайшие 30 дней после ЧКВ на 44% [8]. Во всех, кроме одного, исследованиях статины назначались при стабильной стенокардии. По данным многоцентрового регистра, включившего 3 227 больных, назначение статинов в течение года после ЧКВ приводило к снижению риска смертельных исходов на 42% (ОР 0,58; 95% ДИ 0,36–0,93; $p = 0,02$), КШ – на 51% (0,49; 95% ДИ 0,24–1,00; $p = 0,05$), повторной реваскуляризации – на 26% (0,74; 95% ДИ 0,56–1,00; $p = 0,05$) [9].

В группе применения аторвастатина частота развития перипроцедурного инфаркта миокарда, оцениваемого по увеличению уровня МВ-КК и тропонина I более 3 верхних границ нормы, была достоверно ниже по сравнению с группой плацебо: 5 и 18% соответственно ($p = 0,025$).

Максимальное количество рандомизированных исследований было выполнено с применением аторвастатина. В 2004 г. было опубликовано первое рандомизированное исследование ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) по влиянию аторвастатина в дозе 40 мг за 7 дней до планового стентирования на перипроцедурное повреждение миокарда у 153 больных со стабильной стенокардией, ранее не принимавших статины [10]. В группе применения аторвастатина частота развития перипроцедурного инфаркта миокарда, оцениваемого по увеличению уровня МВ-КК и тропонина I более 3 верхних границ нормы, была достоверно ниже по сравнению с группой плацебо: 5 и 18% соответственно ($p = 0,025$). В исследовании NAPLES II (Novel Approaches for Preventing or Limiting Events) 668 больных, ранее не получавших статины, за сутки до плановой ЧКВ были рандомизированы на две группы – аторвастатина 80 мг и плацебо, после процедуры все больные получали 20 мг аторвастатина. Была показана эффективность однократного применения нагрузочной дозы аторвастатина 80 мг за 24 ч до плано-

Зарегистрирован в 118 странах
 Изучен более чем у 80 000 пациентов
 в рамках 400 клинических исследований¹

ЛИПРИМАР®

МИРОВОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ



ТОЛЬКО ЛИПРИМАР® ПРЕДЛАГАЕТ ПАЦИЕНТАМ ТРИ ПРЕИМУЩЕСТВА, ВАЖНЫЕ У СТАТИНОВ

СИЛА

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

УВЕРЕННОСТЬ

ЗАМЕДЛЯЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ПРИВОДИТ К ДОСТИЖЕНИЮ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА²⁻⁴

СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ И ДОКАЗАНО ПРЕДОТВРАЩАЕТ ИНФАРКТЫ И ИНСУЛЬТЫ у широкого спектра пациентов⁵⁻⁹

ЗАРЕГИСТРИРОВАН ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ сердечно-сосудистых осложнений¹⁰

Торговое название: Липримар®, Международное непатентованное название: аторвастатин. Регистрационный номер: П N01401401. Фармакологические свойства: аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Синтетическое гиполипидемическое средство. Показания к применению: гиперлипидемии: в качестве дополнения к диете для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП, аполипо-В и триглицеридов у взрослых, подростков и детей в возрасте 10 лет или старше с первичной гиперлипидемией, включая семейную гиперлипидемию (гетерозиготный вариант) или комбинированную (смешанную) гиперлипидемию (соответственно тип IIa и IIb по классификации Фредериксон), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны; для снижения повышенного общего холестерина, ХС-ЛПНП у взрослых с гомозиготной семейной гиперлипидемией в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: профилактика сердечно-сосудистых событий у взрослых пациентов, имеющих высокий риск развития переносимых сердечно-сосудистых событий, в качестве дополнения к коррекции других факторов риска; вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения смертности, инфарктов миокарда, инсульта, повторных госпитализаций по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышенная активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови не менее чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность, период грудного вскармливания; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; возраст до 18 лет, за исключением гиперлипидемической гиперлипидемии (применение противопоказано у детей в возрасте до 10 лет); однократное применение с фузидовой кислотой, пролонгированным действом пазитазом, нитроглицерином, нитроглицерином, спазмолитическими препаратами. С осторожностью применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени; у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза. При беременности и в период кормления грудью Липримар® противопоказан. Способ применения и дозы: внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг в сутки и титруется с учетом концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперлипидемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: рекомендуемая доза – 10 мг 1 раз в сутки; максимальная суточная доза гиперлипидемии: рекомендуемая доза – 80 мг 1 раз в сутки. Гиперлипидемическая гиперлипидемия: начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально и оценивать эффективность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки. Применение у детей с 10 до 18 лет при гиперлипидемической гиперлипидемии: рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени для незначительного снижения, при регулярном контроле активности печеночных трансаминаз, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланиламинотрансферазы (АЛТ), у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. Побочные действия: Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: головная боль, боль в спине, мышечные судорожки, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, мигрень, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли, спазмы от нормы до результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатининфосфатазы, атерогенные реакции, гипергликемия, миопатия, Формы выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной упаковке. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.

1. Внутренние данные компании «Пфайзер». 2. Lane MJ, et al. BMJ 2003; 326: 1423–1429. 3. Jones PH, et al. Am J Cardiol 2003; 92(2): 152–160. 4. Okazaki S, et al. Circulation 2004; 110: 1061–1065. 5. Saver P, et al. Lancet 2003; 361: 1146–1156. 6. Colhoun HM, et al. Lancet 2004; 364: 685–696. 7. Athyros VG, et al. Current Medical Research and Opinion 2002; 18: 220–226. 8. Schwartz GG, et al. JAMA 2001; 285: 1711–1718. 9. Angelico P, et al. N Engl J Med 2006; 355: 564–569. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар® П N01401401-000915.




Сила. Доказательство. Уверенность.

ООО «Пфайзер»,
 Россия, Москва, 123317, Пресненская наб., 10, БЦ «Башня на набережной», блок С.
 Тел.: +7 (495) 287 5000, факс: +7 (495) 287 5300, www.pfizer.com; www.pfizerpro.ru

вого стентирования для снижения риска развития перипроцедурного повреждения миокарда (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,35–0,89; $p = 0,014$) [11]. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ARMYDA-RECAPTURE включили 383 больных со стабильной стенокардией или острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, уже находившихся на постоянной терапии статинами (>30 дней). Назначение 80 мг аторвастатина за 12 ч и 40 мг за 2 ч до ЧКВ сопровождалось достоверным снижением осложнений (коронарная смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация) на 50% в течение 30 дней после процедуры, при этом все больные получали аторвастатин 40 мг/сут в послеоперационном периоде.

Применение высоких дозировок статинов, и в первую очередь аторвастатина, приводит к дополнительному снижению риска ССО у пациентов после перенесенных оперативных вмешательств по поводу ИБС

При множественном регрессионном анализе показано, что нагрузочная доза аторвастатина является предиктором благоприятного прогноза (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,20–0,80; $p = 0,039$) независимо от типа стента, сопутствующей терапии антиагрегантами. С целью предотвращения одного коронарного осложнения требуется назначение нагрузочной дозы аторвастатина 17 пациентам [12].

СТАТИНЫ И ХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА

Активная липидснижающая терапия приводит к стабилизации атеросклеротического процесса в венозных шунтах и уменьшает необходимость в повторных операциях реваскуляризации миокарда. В исследовании Post-CABG (Post-Coronary Artery Bypass Graft Trial) с ловастатином у 1 351 больного, перенесшего операцию КШ, отмечена стабилизация атеросклеротического процесса в венозных шунтах при достижении уровня ХС ЛНП менее 2,6 ммоль/л. По данным ангиографии, выполненной в среднем через 4,3 года от момента включения в исследование, в группе активной липидснижающей терапии (ХС ЛНП 1,6–2,2 ммоль/л на фоне ловастатина в средней дозе 76 ± 13 мг/сут) количество новых поражений шунтов составило 27% в сравнении с 39% на фоне ловастатина 4 ± 1 мг/сут и ХС ЛНП 3,4–3,6 ммоль/л ($p < 0,001$). Также было отмечено уменьшение потребности в повторных операциях по реваскуляризации миокарда: 6,5 и 9,2% соответственно ($p = 0,03$) [13]. При продлении наблюдения до 7,5 года отмечено снижение количества смертельных исходов вследствие сердечно-сосудистых причин и нефатального инфаркта миокарда с 20,3 до 15,1% ($p = 0,03$) у больных, получавших высокие дозы статина [14].

В крупном исследовании TNT (Treating to New Target) 4 654 из 10 001 (46,5%) участников имели КШ в анамнезе. Оценивали частоту развития таких осложнений, как

смерть, нефатальный инфаркт миокарда, реанимация по поводу асистолии и инсульт, в течение 4,9 года на фоне терапии аторвастатином 80 мг (с достижением ХС ЛНП в среднем до 2,0 ммоль/л) или аторвастатином 10 мг (средний уровень ХС ЛНП 2,6 ммоль/л). В группе интенсивной гиполипидемической терапии было отмечено снижение суммарной частоты ССО на 27% ($p = 0,0004$), необходимость в повторной реваскуляризации уменьшалась на 30% ($p < 0,0001$) при сравнении со стандартной терапией [6].

Согласно данным систематического обзора результатов исследований, опубликованных в период с 1987 по 2009 г., назначение статинов до КШ было связано с уменьшением риска перипроцедурной смертности, инсульта и фибрилляции предсердий. Следует отметить, что статины оказывают влияние на прогноз этих больных, уменьшая количество повторных ССО и смерти по любой причине [15]. Назначение статинов после КШ тормозит прогрессию атеросклероза в нативных коронарных артериях и препятствует поражению венозных анастомозов. В исследовании с участием 2 377 больных операционная летальность в группе приема статинов составила 1,7%, а у больных, не принимавших статины, 2,8% ($p < 0,07$). При множественном регрессионном анализе отсутствие статинов в терапии служило независимым предиктором смертельных исходов ($n = 245$; 12,9 против 5,6% при приеме статинов; $p < 0,05$) [16].

В наблюдательном исследовании у больных ($n = 480$), которым планировалось проведение КШ, лечение статинами сопровождалось снижением количества таких осложнений, как сердечная недостаточность, серьезные нарушения ритма сердца, смерть, на 44% по сравнению с теми, кто не получал статины ($p < 0,05$). При разделении больных, получавших статины, по степени снижения уровня ХС ЛНП меньшее количество исходов отмечено в подгруппе, где оно достигало $\geq 45\%$ от исходного ($n = 87$; ОШ 0,62; 95% ДИ 0,41–0,93; $p < 0,05$) [17].

Описанные противовоспалительные механизмы, положительное влияние на функцию эндотелия, прогноз больных, антиаритмическое действие статинов позволяют сделать вывод о целесообразности назначения препаратов этой группы, в частности аторвастатина, всем кандидатам на КШ, независимо от уровня ХС ЛНП [18].

Для замедления прогрессирования атеросклероза и улучшения проходимости шунтов оптимальным следует считать применение аторвастатин в дозе 40–80 мг/сут

В российском проспективном 12-месячном исследовании изучали влияние агрессивной липидснижающей терапии на проходимость шунтов и динамику атеросклероза в нативных коронарных артериях после операции КШ у больных с ГЛП, рефрактерной к терапии статинами. Было включено 50 мужчин с исходным уровнем ХС ЛНП > 2,6 ммоль/л на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах. Все участники исследования получали

оригинальный atorvastatin в средней дозе 25 мг/сут (Липримар, «Пфайзер»). В группе афереза 25 больных проходили процедуры каскадной плазмофильтрации на фоне терапии atorvastатином. Состояние венозных шунтов и нативных коронарных артерий оценивали с помощью коронарошунтографии. Через 12 месяцев проходимость шунтов составила 85,7% (66 из 77) в активной группе и 72,6% (61 из 84) в группе контроля ($p = 0,05$). Использование экстракорпорального лечения сопряжено со снижением риска окклюзии шунтов на 46%: относительный риск 0,52; 95%-ный доверительный интервал 0,27–1,00; $p = 0,05$. Кроме того, были выявлены признаки замедления прогрессирования атеросклероза коронарных артерий при более агрессивном подходе [19]. Данное исследование подтверждает, что агрессивный подход к липидснижающей терапии имеет более выраженный благоприятный эффект на состояние шунтов после операции КШ, чем

статиноterapia в умеренной дозе. Таким образом, для замедления прогрессирования атеросклероза и улучшения проходимости шунтов оптимальным следует считать применение atorvastatin в дозе 40–80 мг/сут.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больные, перенесшие операции реваскуляризации миокарда, относятся к категории очень высокого риска развития ССО, что требует проведения активных мероприятий по коррекции всех факторов риска, в т. ч. поддержания уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л. В свете современных рекомендаций основным инструментом в достижении данной цели является применение высоких доз современных статинов. Ключевую роль в лечении больных стабильной ИБС, подвергающихся коронарному стентированию или шунтированию, следует отводить atorvastатину.



ЛИТЕРАТУРА

- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*, 2011, 217(1): 3–46.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014, 129(25 Suppl 2): S1–45.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014, 35(37): 2541–619.
- Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med*, 2009, 122: 152–61.
- Fernandez SF, Boden WE. Strategies in stable ischemic heart disease: lessons from the COURAGE and BARI-2D trials. *Curr Atheroscler Rep*, 2010, 12: 423–31.
- Shah SJ, Waters DD, Barter P, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 1938–43.
- Bonsu KO, Reidpath DD, Kadirvelu A. Lipophilic Statin Versus Rosuvastatin (Hydrophilic) Treatment for Heart Failure: a Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Randomised Trials. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(2): 177–88.
- Patti G, Cannon CP, Murphy SA, et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation*, 2011, 123: 1622–32.
- Zhang ZJ, Marroquin OC, Weissfeld JL, Stone RA, Mulukutla SR, Williams DO et al. Beneficial effects of statins after percutaneous coronary intervention. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009, 16: 445–50.
- Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*, 2004, 110: 674–67.
- Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 2157–63.
- Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty). Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 558–65.
- The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med*, 1997, 336: 153–62.
- Waters DD, Azar RR. Postscripts from the Post-Coronary Artery Bypass Graft trial: the sustained benefit of more aggressive cholesterol lowering and the enigma of low-dose anticoagulation. *Circulation* 2000, 102: 144–6.
- Kulik A, Ruel M. Statins and coronary artery bypass graft surgery: preoperative and postoperative efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf*, 2009, 8: 559–71.
- Magovern JA, Moraca RJ, Bailey SH, Dean DA, Simpson KA, Maher TD, et al. Preoperative statin is associated with decreased operative mortality in high risk coronary artery bypass patients. *J Cardiothorac Surg*, 2010, 24(5): 8.
- Quattara A, Benhaoua H, Le Manach Y, Mabrouk-Zerguini N, Itani O, Osman A, et al. Perioperative statin therapy is associated with a significant and dose-dependent reduction of adverse cardiovascular outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009, 23: 633–8.
- Chopra V, Wesorick DH, Sussman JB, Greene T, Rogers M, Froehlich JB, et al. Effect of perioperative statins on death, myocardial infarction, atrial fibrillation, and length of stay: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg*, 2012, 147: 181–9.
- Аджиев Р.Н., Ежов М.В., Ильина Л.Н., Афанасьева О.И., Власова Э.Е., Матчин Ю.Г. и др. Влияние афереза липопротеидов в течение первого года после операции коронарного шунтирования на течение атеросклероза в аутовенозных шунтах и нативных коронарных артериях у больных с гиперлипидемией, рефрактерной к медикаментозной терапии. *Кардиологический вестник*, 2014, 9(3): 70–75. / Adjiev R.N., Ezhov M.V., Ilina L.N., Afanasieva O.I., Vlasova E.E., Matchin Y.G. et al. Effect of lipoprotein apheresis for the first year after the coronary artery bypass surgery on atherosclerosis in autovenous bypasses and native coronary arteries in hyperlipidemia patients refractory to drug therapy. *Kardiologicheskyy Vestnik*, 2014, 9 (3): 70–75.

И.А. ЛИБОВ^{1,2}, А.В. ТИМОФЕЕВА², Ю.Н. МОИСЕЕВА¹¹ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы² Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ:

ФОКУС НА ВОСПАЛЕНИЕ

Гиполипидемическая терапия с использованием статинов является одним из важнейших компонентов в лечении больных с нарушениями липидного обмена. Большое значение придается не только липидмодифицирующему, но и противовоспалительному эффекту при их применении. Эти эффекты особенно присущи более «сильным» синтетическим статинам, в частности розувастатину, и носят дозозависимый характер.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия, воспалительный фактор, С-реактивный белок, розувастатин.

I.A. LIBOV^{1,2}, A.V. TIMOFEEVA², Y.N. MOISEEVA¹¹SBHI of Moscow Botkin Municipal Clinical Hospital²SBHI APE Russian Medical Academy of Postgraduate Education

MODERN ASPECTS OF LIPID LOWERING THERAPY: FOCUS ON INFLAMMATION

Lipid lowering therapy with statin use is one of the most important components in therapy of patients with lipid exchange disturbances. Great meaning is attributed not only to lipid-modifying but to the anti-inflammatory effect at their application. These effects are characteristics of “stronger” synthetic statins, in particular, of rosuvastatin, and have a dose-dependent nature.

Keywords: lipid lowering therapy, inflammatory factor, C-reactive protein, rosuvastatin.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается главной причиной смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях [1]. Внедрение новых технологий (экстренная реваскуляризация миокарда, системный тромболизис) позволило снизить госпитальную летальность у больных с острым инфарктом миокарда, но не повлияло значительно на общую сердечно-сосудистую смертность.

Коррекция факторов риска ИБС представляется очень важной задачей, однако многие пациенты и даже ряд врачей первичного звена недооценивают их значение или преувеличивают роль немедикаментозных методов в лечении пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Вероятность добиться при выраженной дислипидемии целевых уровней липидного обмена без применения гиполипидемических препаратов очень мала. По данным исследования EUROASPIRE IV [2], достигнутым на Европейском кардиологическом конгрессе в 2015 г., уровень основного показателя липидного обмена холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) менее 2,5 ммоль/л в исследуемой выборке пациентов из Российской Федерации, получавших по критериям включения гипотензивные или сахароснижающие препараты, но не использующих гиполипидемические средства, зарегистрирован всего в 9% случаев. Общие данные по Европе в аналогичной группе составили 11% (в возрасте до 60 лет среди женщин 10%, у мужчин 12%; после 60 лет – 10 и 10% соответственно) (рис. 1).

В настоящее время в клинической практике применяют 6 основных групп гиполипидемических препаратов, влияющих на уровень показателей липидного обмена: секвестранты желчных кислот, препараты никотиновой кислоты, фибраты, ингибиторы абсорбции ХС из желудоч-

но-кишечного тракта, 3-омега полиненасыщенные жирные кислоты, статины. В большинстве европейских стран среди пациентов, нуждающихся в гиполипидемической терапии, более чем у 90% используются статины. По данным того же исследования EUROASPIRE, в России использование статинов среди больных, принимающих гиполипидемические препараты, составляет менее 80%, что косвенно указывает на широкое распространение немедикаментозных методов, различных биологических добавок и гиполипидемических препаратов с меньшей доказательной базой. Например, в Швеции и Испании статины используются у 98–99% больных, принимающих гиполипидемические препараты, а в Сербии и Боснии и Герцеговине все 100% пациентов получают статины или их комбинацию с другими гиполипидемическими препаратами (рис. 2).

Рисунок 1. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов, не использующих гиполипидемические средства (по данным EUROASPIRE IV)

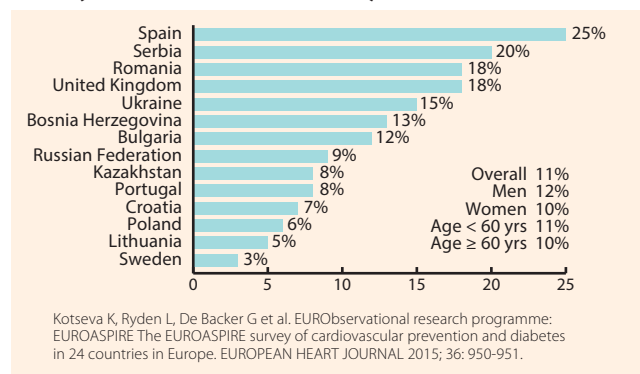
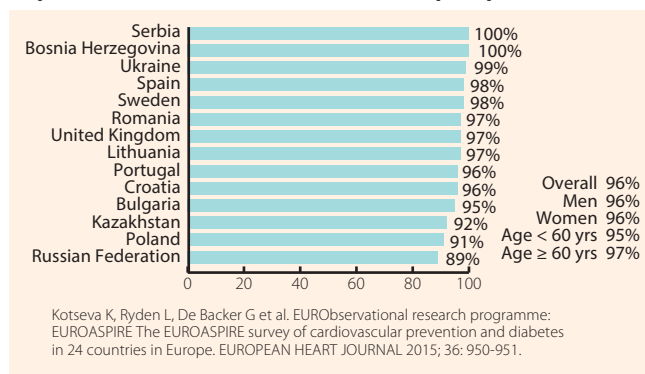


Рисунок 2. Использование статинов среди пациентов, принимающих гиполипидемические препараты



Четкое объяснение пациенту проблемы нарушений липидного обмена является еще одной важной задачей врача. Очень часто даже значительные нарушения липидного обмена не сопровождаются клиническими проявлениями, в связи с чем приверженность к лечению гиполипидемическими препаратами весьма невысокая. Между тем статины являются тем классом гиполипидемических препаратов, для которых во многих исследованиях доказано достоверное снижение таких наиболее значимых конечных точек, как сердечно-сосудистая смертность, количество инфарктов, инсультов и общая смертность.

С учетом данных последних эпидемиологических исследований, частота применения статинов в нашей стране за последние 15 лет заметно увеличилась [3], однако снижения смертности от сердечно-сосудистых событий, например в 2013–2014 г., не отмечалось [4]. На наш взгляд, это может быть обусловлено низким процентом достижения целевых уровней или процентом снижения, прежде всего ХС ЛПНП, за счет применения менее «сильных» статинов или недостаточным контролем лабораторных данных при титрации дозы статина. Согласно последним Российским рекомендациям [5], уровень ХС ЛПНП у пациентов умеренного риска должен быть менее 3,0 ммоль/л, высокого риска – менее 2,5 ммоль/л, а очень высокого риска – менее 1,8 ммоль/л (табл. 1). В случае значительных трудностей в достижении целевых уровней возможно снижение уровня ХС ЛПНП в группе высокого риска на 40% и более от исходных значений, а в группе очень высокого риска на 50% и более. Еще более важным, на наш взгляд, является сочетание достижения этих лабораторных показателей с положительной динамикой клинического течения заболевания и отсутствием роста атеросклеротической бляшки по данным ультразвуковой доплерографии или инвазивных методов контроля. Как видно из таблицы 2, снижение ХС ЛПНП на 50% и более чаще всего возможно только при использовании двух наиболее «сильных» статинов – аторвастатина в дозе 80 мг и розувастатина в дозе 20–40 мг. Трудность титрования дозы статинов, необходимость проведения «дополнительных» лабораторных исследований в случае более длительной титрации обуславливают преимущества старта с более сильного статина, требующего максимум 1–2

Таблица 1. Рекомендации, касающиеся целевых значений уровня ХС ЛПНП при проведении лечения

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов группы ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет < 1,8 ммоль/л (< ~70 мг/дл), и/или в случае невозможности его достижения рекомендуется снизить уровень ХС ЛПНП на 50% от исходного значения	I	A
У пациентов из группы ВЫСОКОГО риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет < 2,5 ммоль/л (< ~100 мг/дл)	IIa	A
У пациентов из группы УМЕРЕННОГО риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет < 3,0 ммоль/л (< ~115 мг/дл)	IIa	C

Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии, 2012; 4: 5-53

шагов при последующем увеличении дозы и при использовании которого даже в стартовой дозе возможно у большего количества пациентов добиться целевого уровня или необходимого процента снижения ХС ЛПНП.

Еще один из факторов, на который в практической кардиологии, на наш взгляд, не всегда обращают достаточно внимания, – противовоспалительный эффект статинов. Наиболее частым этиологическим фактором развития инфаркта миокарда является атеротромбоз коронарных артерий. Однако все чаще обращают на себя внимание

Таблица 2. Сравнительная эффективность статинов

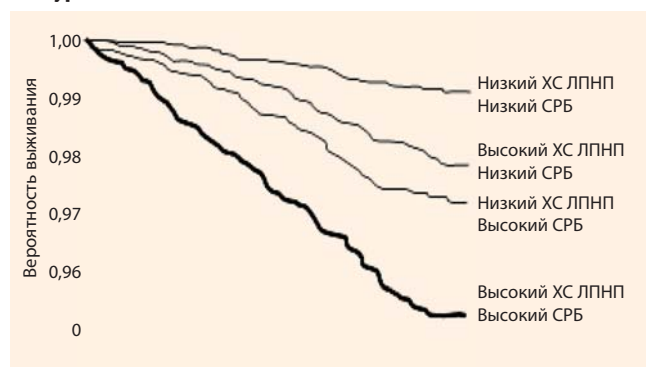
Доза статина	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Правастатин
ХС ЛПНП				
10 мг	-46%	-37%	-28%	-20%
20 мг	-52%	-43%	-35%	-24%
40 мг	-55%	-48%	-39%	-30%
80 мг	Нет данных	-51%	-46%	Нет данных
Триглицериды				
10 мг	-20%	-20%	-12%	-8%
20 мг	-24%	-23%	-18%	-8%
40 мг	-26%	-27%	-15%	-13%
80 мг	Нет данных	-28%	-18%	Нет данных
ХС ЛПВП				
10 мг	+8%	+6%	+5%	+3%
20 мг	+10%	+5%	+6%	+4%
40 мг	+10%	+4%	+5%	+6%
80 мг	Нет данных	+2%	+7%	Нет данных

Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии, 2012; 4: 5-53. Jones PH et al. Am.J. Cardiol, 2003; 92: 152–160

случаи развития инфаркта миокарда у больных с гемодинамически незначимым, по данным коронароангиографии, поражением коронарных артерий. В последнее время одним из важнейших независимых факторов, влияющих на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, является воспаление [6–8]. В классификации нестабильной стенокардии Е. Braunwald (1997) выделена вторичная нестабильная стенокардия, где, кроме коронарного атеросклероза, важную роль в развитии обострения заболевания может играть инфекция, лихорадка, и/или другие отягощающие течение заболевания факторы [9].

Количественное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) как значимого фактора риска развития сердечно-сосудистого осложнения может помочь в определении прогноза заболевания. Работа Р.М. Ridker с соавт. [6] показала значимость этого фактора даже в сравнении с таким показателем, как уровень ХС ЛПНП (рис. 3). Если верхняя и нижняя кривая на данном рисунке представляются достаточно «понятными», то две средние кривые указывают, что повышение уровня СРБ у больных с незначительным повышением уровня ХС ЛПНП так же влияет на прогноз, как и повышение уровня ХС ЛПНП у пациентов с нормальным уровнем СРБ.

Рисунок 3. Выживаемость среди женщин в зависимости от уровней ХС ЛПНП и СРБ



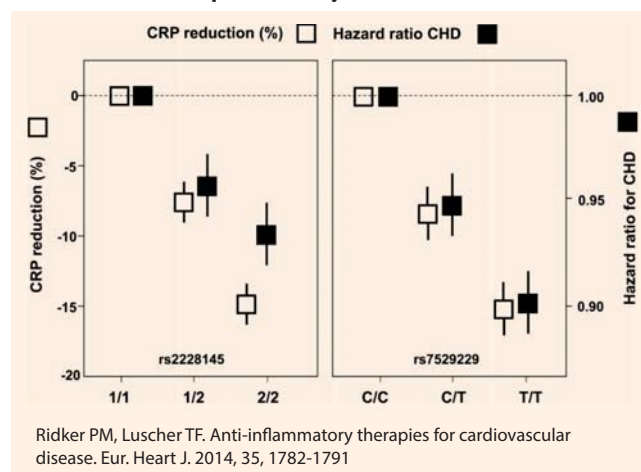
В исследовании ANDROMEDA [10] использование аторвастатина и розувастатина, наряду с гиполипидемическим эффектом, выявило достоверно значимое дозозависимое снижение СРБ.

Результаты исследования JUPITER убедительно показали, что противовоспалительный эффект розувастатина, наряду с гиполипидемическим, является не просто дополнительным плейотропным действием, а реально и достоверно снижает риск развития сердечно-сосудистых событий уже в первые несколько лет применения даже у пациентов без установленного диагноза ИБС. В этом долгосрочном исследовании у больных, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний и у которых уровень ХС ЛПНП не превышал 3,4 ммоль/л, на фоне приема розувастатина в дозе 20 мг удалось достоверно снизить количество инфарктов миокарда (на 54%), инсультов (на 48%), общую смертность (на 20%) по сравнению с пациентами, не получавшими лечения [11]. Проведение промежуточ-

ного анализа данных уже через полтора года от начала исследования позволило выявить явное положительное влияние на прогноз в группе больных, принимавших розувастатин, и досрочно завершить исследование.

В работе Р.М. Ridker и Т.Ф. Luscher также указана взаимосвязь между снижением уровня СРБ и количеством осложнений при ИБС (рис. 4) [12]. При этом даже в настоящее время роль воспалительных маркеров и противовоспалительных медикаментозных средств в плане профилактики или лечения сердечно-сосудистых заболеваний окончательно не ясна. Целый ряд исследований, в которых применялась противовоспалительная терапия для профилактики осложнений кардиоваскулярных событий, либо находятся в процессе их проведения, либо дали разноречивые результаты [13–15].

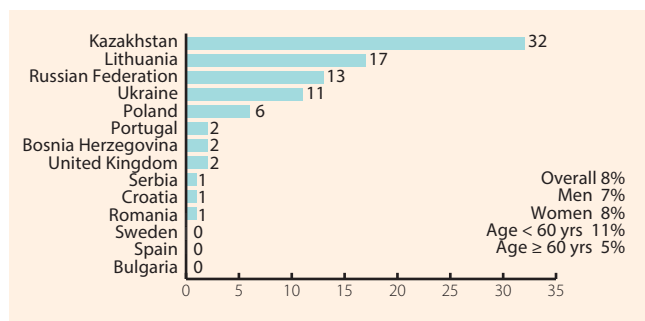
Рисунок 4. Взаимосвязь между снижением уровня СРБ и количеством сердечно-сосудистых событий



Важным аспектом гиполипидемической терапии является приверженность и удержание на ней пациентов. С течением времени приверженность и удержание пациентов на фоне любой медикаментозной терапии снижается. Необходимость в «неопределенно долгом» лечении статинами, а также ряд мифов об опасности их длительного применения затрудняют эту задачу и требуют дополнительных усилий со стороны врача в объяснении пациентам целей, результатов лечения и клинического и лабораторного контроля за безопасностью. По данным EUROASPIRE IV, в Российской Федерации только 59% пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, знают о своем уровне основных показателей липидного обмена и лишь 48% правильно представляют свои целевые показатели [2]. Как видно из рисунка 5, эта проблема касается и нашей страны: 18% российских пациентов признались в пропуске более чем в половине случаев приема гиполипидемических таблеток.

В ряде метаанализов одним из важных факторов, влияющих на приверженность пациентов к лечению, является экономический, что обуславливает широкое применение дженерических препаратов [16]. При этом, по нашему мнению, очень важно, чтобы этот дженерический препара-

Рисунок 5. Количество пациентов с 50%-ной приверженностью (или менее) к терапии в течение последнего месяца



рат имел не только биоэквивалентность, без наличия которой выпуск препарата невозможен, но и собственные исследования по терапевтической эквивалентности по сравнению с оригинальным препаратом. В работе Е.В. Ковш с соавт. [17] по терапевтической эквивалентности препарата Розулип в сравнении с оригинальным розувастатином у пациентов с гиперхолестеринемией было показано, что оба препарата обладают сопоставимым гиполипидемическим действием (при сравнении данных липидограммы статистически значимых различий между группами пациентов, принимавших Розулип или

оригинальный розувастатин в дозе 20 мг, не выявлено). Была отмечена хорошая переносимость и безопасность в обеих группах.

В исследовании АРГО-2 [18], где пациентам в возрасте 30 лет и старше, обратившимся к врачу, был определен уровень общего ХС и назначена терапия розувастатином (99,4% пациентов принимали Розулип компании EGIS, Венгрия). К 33-му дню лечения снижение уровня общего ХС составило 22%. При этом большинству пациентов препарат назначался в дозе 10 (62,8%) и 20 мг (27,3%). По мнению авторов, в реальной клинической практике назначение даже средних доз препарата может привести к достоверной положительной динамике показателей липидного обмена. Еще раз отмечено, что применение препарата с наиболее выраженным гиполипидемическим действием, даже в дозах 10 и 20 мг, позволяет существенно улучшить липидный профиль. Это не касается пациентов, имеющих диагноз острого коронарного синдрома, где уже на старте лечения рекомендуются максимальные дозы наиболее сильных статинов (в частности, розувастатин в дозе 40 мг) [19].

Таким образом, своевременно начатая и рационально проводимая гиполипидемическая терапия, осуществляемая под контролем врача и при понимании пациентом целей и задач своего лечения, может уменьшить количество осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. MC

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>, свободный.
- Kotseva K, Ryden L, De Backer G et al. EURObservational research programme: EUROASPIRE The EUROASPIRE survey of cardiovascular prevention and diabetes in 24 countries in Europe. *EUROPEAN HEART JOURNAL* 2015; 36: 950-951.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. Cardiovascular prevention guidelines in practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373: 929-940.
- Сборник «Здравоохранение в России» 2015, http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1139919134734/ Collection of works Healthcare in Russia, 2015, http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1139919134734
- Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии 2012; 4:5-53/ Russian recommendations on diagnostics and corrections of lipid exchange disturbances with the purpose to prevent and to treat atherosclerosis. *Atherosclerosis I Dislipidemii* 2012; 4: 5-53.
- Ridker P.M. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *New Engl J Med* 2002; 347: 1557-1565.
- Libby P, Hansson G.K. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res.* 2015; 116(2): 307-11.
- Libby P, Tabas I, Fredman G et al. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res* 2014; 114(12): 1867-79.
- Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation.* 1989; 80: 410-414.
- Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (<70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). *American Journal of Cardiology* 2007; 100(8): 1245-8.
- Ridker P.M., Danielson E, Fonseca F. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
- Ridker P.M., Luscher T.F. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014; 35: 1782-1791.
- Ridker P.M., Thuren T., Zalewsky A. et al. Interleukin-1beta inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study (CANTOS).
- Nidorf S.M., Eikelboom J.W., Budgeon C.A. et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013. 61(4):404-410.
- Nicholls SJ, Kastelein JJ, Schwartz GG et al. Varespladib and cardiovascular events in patients with an acute coronary syndrome: the VISTA-16 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311(3): 252-62.
- Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R., et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ.* 2006; 333: 15.
- Е.В. Ковш, А.Г. Булгак, М.И. Бельская и др. Терапевтическая эквивалентность препарата Розулип в сравнении с оригинальным розувастатином у пациентов с гиперхолестеринемией. РМЖ 2013/ Е.В. Ковш, А.Г. Булгак, М.И. Бельская et al. Therapeutic equivalence of Rosulip drug as compared to original rosuvastatin in hypercholesterolemia patients. *RMZ* 2013.
- Н.М. Ахмеджанов, Д.В. Нибиеридзе, А.С. Сафарян и др. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016,12(2):147-153./ N.M. Akhmedzhanov, D.V. Nibieridze, A.S. Safaryan et al. Lipid-lowering therapy in conditions of outpatient practice. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii* 2016, 12 (2): 147-153.
- Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда (без подъема сегмента ST кардиограммы). Зарегистрировано в Минюсте РФ 7 августа 2015 г. Текст приказа опубликован на «Официальном интернет-портале правовой информации» (www.pravo.gov.ru) 12 августа 2015 г./Order of the Ministry of Health of the Russian Federation On Approval of the Specialized Medical Aid Standard at Unstable Angina, Acute and Repeated Myocardium Infarction (without ST-segment elevation). Registered in the Ministry of Justice of RF on August 7, 2015. A text of the Order is published on the Official Internet-Portal of Legal Information (www.pravo.gov.ru) on August 12, 2015.

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ¹, д.м.н., профессор, М.В. ГОЛШМИД¹, к.м.н., И.М. КУЗЬМИНА², к.м.н.

¹ Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, Москва

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ:

ВИДИМАЯ ПРОСТОТА И РЕАЛЬНАЯ СЛОЖНОСТЬ

В статье обсуждается клиническое значение повышенной частоты сердечных сокращений (ЧСС) как у здоровых лиц, так и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Обсуждаются результаты крупных рандомизированных исследований, посвященных оценке эффектов применения ивабрадина у больных с коронарной болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, а также результаты исследований. Обсуждаются результаты анализа, свидетельствующие о положительном влиянии снижения ЧСС за счет применения ивабрадина на ремоделирование левого желудочка. Приводятся данные, которые могут подтверждать обоснованность раннего добавления ивабрадина к β -блокаторам на стационарном этапе лечения больных, которые были госпитализированы по поводу утяжеления сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность, частота сердечных сокращений, ивабрадин.

S.R. GILYAREVSKY¹, MD, Prof., M.V. GOLSHMID¹, PhD in medicine, I.M. KUZMINA², PhD in medicine

¹ SBEI APE Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation

² SBHI Sklifosovsky Scientific and Research Institute of Ambulance Service of Moscow Healthcare Department

THERAPEUTIC EFFECT ON HEART RATE: VISIBLE SIMPLICITY AND REAL DIFFICULTY

The article provides discussion of the clinical importance of the increased heart rate in healthy persons and in cardiovascular disease affected patients. Results of large randomized studies devoted to evaluation of ivabradine effect evaluation in patients with coronary heart disease and chronic cardiac insufficiency, as well as study results. Results of analysis evidencing positive effect of heart rate reduction due to ivabradine use on the left ventricle remodeling are discussed. Data are provided that might confirm justification of the early addition of ivabradine to β -adrenergic blocking agents at the stationary stage of the patients therapy who were hospitalized due to cardiac insufficiency aggravation.

Keywords: cardiovascular insufficiency, heart rate, ivabradine.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВЫШЕННОЙ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Частота сердечных сокращений (ЧСС) представляет собой физический признак, который легко оценить без использования специальных приборов, и его оценка не требует специального обучения. ЧСС определяет потребность миокарда в кислороде, коронарный кровоток и работу сердца, а также представляет собой один из основных механизмов адаптации минутного объема к изменению метаболических потребностей [1]. ЧСС регулируется вегетативной нервной системой и, следовательно, может существенно изменяться при различных заболеваниях [2]. Достичь снижения ЧСС также достаточно просто, поскольку имеется по крайней мере 3 группы лекарственных препаратов, с помощью которых можно непосредственно добиться такого эффекта: β -блокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция (в первую очередь верапамил) и ивабрадин, представляющий собой селективный ингибитор каналов I_f синоатриального (синусного) узла, который, в отличие от β -блокаторов и антагонистов кальция, непосредственно не влияет на сократительную способность миокарда и уровень артериального давления.

Развитие доказательной медицины обуславливает необходимость овладения некоторыми навыками мышления, которые позволяют безопасно и эффективно

использовать результаты как рандомизированных, так и наблюдательных клинических исследований. В первую очередь следует помнить, что установление причинно-следственных связей возможно только в ходе выполнения крупных хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований. Все остальные источники доказательной информации позволяют лишь установить наличие связи между определенными факторами, но не причинно-следственную связь. История изучения прогностической роли ЧСС в покое хороший пример необходимости гибкого подхода к трактовке доказательной информации.

В последние годы были получены данные о том, что повышенная ЧСС может быть надежным маркером развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), выполненных относительно недавно, стали основанием считать, что при некоторых заболеваниях, например, при сердечной недостаточности (СН) ЧСС следует рассматривать не только как маркер повышенного риска развития неблагоприятных исходов, но как истинный модифицируемый фактор риска (ФР), т. к. были получены доказательства того, что снижение ЧСС (у больных с синусовым ритмом) приводит к улучшению прогноза [3–6]. Однако роль ЧСС как ФР или как цели терапии при ряде других заболеваний не столь очевидна.

Создание препаратов, которые специфично снижают ЧСС в отсутствие каких-либо других прямых влияний на сердечно-сосудистую систему, в частности ивабрадина [7], позволяет точно оценить влияние снижения ЧСС на прогноз, т. к. исключает действие каких-либо вмешивающихся факторов, которые могут влиять на результаты оценки при использовании препаратов, механизм действия которых обусловлен не только снижением ЧСС. С момента открытия в 1979 г. неспецифичного катионного I_f -тока, отвечающего за модуляцию спонтанной диастолической деполяризации клеток синусного узла [8], и разработки доступного для клинической практики препарата ивабрадин [9] у врачей появилась фармакологическое средство для изучения связи между снижением ЧСС и риском развития осложнений ССЗ.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ЧАСТОТОЙ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И РИСКОМ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Результаты эпидемиологических исследований, включавших в целом более 100 тыс. участников, которых наблюдали в течение 5–36 лет, свидетельствовали о связи между ЧСС и выживаемостью как в общей популяции, так и в группе лиц с ССЗ [10–13], а также о том, что такая связь носит обратный характер (т.е. чем выше ЧСС, тем ниже выживаемость) и не зависит от исходного риска [11]. В свою очередь, отмечалась связь между повышенной ЧСС и наличием таких ФР, как нарушенная толерантность к глюкозе, ожирение и сахарный диабет [14, 15].

Несмотря на большое число исследований, в ходе выполнения которых отмечалась связь между повышенной ЧСС в покое и риском смерти от осложнений ССЗ и/или любой причины, данные о положительном влиянии снижения ЧСС на прогноз в отсутствие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) остаются противоречивыми. Следует отметить, что не было выполнено ни одного проспективного исследования для проверки гипотезы о положительном влиянии снижения ЧСС в покое у лиц, не имеющих ССЗ, а также у больных с артериальной гипертензией. Более того, сомнения в возможности повлиять на прогноз лиц, не имеющих систолической дисфункции ЛЖ, за счет снижения ЧСС в покое, стали более основательными после получения неоднозначных результатов исследования SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the I_f Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease) [16], которые будут обсуждаться далее. В пользу такого предположения могут свидетельствовать и результаты части известного обсервационного исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [17], в ходе выполнения которого оценивали связь между бессимптомной брадикардией и частотой развития осложнений ССЗ и смертностью. В целом в анализ были включены данные о 6 733 участниках (средний возраст $62 \pm 10,2$ года; 47% мужчины). В подгруппе участников ($n = 5 831$), не принимающих лекарственные препараты, снижающие частоту сердечных сокращений (ПСЧСС), средняя ЧСС

составляла $63 \pm 9,5$ уд/мин; причем у 5,3% из них ЧСС была меньше 50 уд/мин. В ходе выполнения анализа не было отмечено связи между ЧСС менее 50 уд/мин с частотой развития осложнений ССЗ ни в одной из подгрупп участников (т.е. в подгруппах применения или неприменения ПСЧСС). В подгруппе участников, не принимающих ПСЧСС, результаты анализа, выполненного с учетом всех факторов, свидетельствовали об отсутствии различий по риску смерти для участников с ЧСС менее 50 уд/мин (отношение риска 0,71 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,41 до 1,09; $p = 0,12$) и о наличии такой связи у участников с ЧСС более 80 уд/мин (отношение риска 1,49 при 95% ДИ от 1,08 до 2,05; $p = 0,01$) по сравнению с участниками контрольной группы с ЧСС 60–69 уд/мин. В подгруппе участников принимающих ПСЧСС ($n = 902$), отмечалось увеличение риска смерти как при ЧСС менее 50 уд/мин (отношение риска 2,42 при 95% ДИ от 1,39 до 4,2; $p = 0,002$), так и при ЧСС более 80 уд/мин (отношение риска 3,55 при 95% от 1,65 до 7,65; $p = 0,001$) по сравнению с участниками контрольной группы с ЧСС 60–69 уд/мин. Таким образом был сделан вывод о том, что в современной когорте лиц из общей популяции брадикардия в целом не связана с увеличением частоты развития осложнений ССЗ или смертности, за исключением возможной связи между брадикардией и увеличением риска развития таких исходов в подгруппе лиц, принимающих ПСЧСС.

РОЛЬ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И СОХРАНЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Коронарная болезнь сердца (КБС), несмотря на доступность методов лечения с доказанной эффективностью, в большинстве стран мира остается наиболее частой причиной смерти [18]. По статистическим данным, опубликованным в 2016 г., КБС становится основной причиной смерти мужчин и женщин в 19 и 20% случаев [19]. Кроме вмешательств, направленных на уменьшение выраженности ФР и снижение риска смерти, важная цель лечения больных со стабильным течением КБС состоит в уменьшении тяжести стенокардии или ее устранении, а также оптимизации качества жизни больных [20]. Однако по данным регистра PINNACLE (Practice Innovation and Clinical Excellence) [21], в который было включено 156 145 амбулаторных больных с КБС, частота назначения оптимальной лекарственной терапии составляла лишь 66,5%.

Обычно развитие стенокардии обусловлено ишемией миокарда вследствие несоответствия между перфузией миокарда и потребностью в кислороде. Повышение ЧСС приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде и ограничивает перфузию тканей. Последний эффект обусловлен уменьшением продолжительности диастолы, в течение которой в основном осуществляется перфузия миокарда. Отдаленный прогноз у больных с хроническим стабильным течением стенокардии в целом считается относительно благоприятным [22], а примене-

ние лекарственной терапии и выполнение чрескожных вмешательств на коронарных артериях во многих случаях одинаково эффективными [23, 24]. В любом случае, в соответствии с современными клиническими рекомендациями, лекарственная терапия рассматривается как начальный подход к лечению больных со стабильным течением стенокардии [20, 25]. Применение β -блокаторов, рекомендуемое в качестве начальной терапии при стабильной стенокардии в отсутствие противопоказаний, приводит к уменьшению ишемии миокарда и профилактике приступов стенокардии в основной за счет снижения ЧСС. Однако в условиях современной клинической практики у многих больных со стабильной стенокардией требуется применение противоишемических препаратов, относящихся более чем к одному классу. Результаты РКИ свидетельствовали о том, что прием ивабрадина по сравнению с плацебо в виде монотерапии (при необходимости в сочетании с применением коротко действующих нитратов) оказывает противоишемическое и антиангинальное действие у больных с хронической стабильной стенокардией [26], а также о том, что применение ивабрадина в такой ситуации не менее эффективно, чем прием атенолола [27] или амлодипина [28].

В ходе выполнения РКИ ASSOCIATE оценивали эффективность добавления ингибитора каналов I_f -синоatriального узла ивабрадина к терапии β -блокатором у больных с хронической стабильной стенокардией [29]. В исследование было включено 889 амбулаторных больных с хронической стенокардией напряжения. Результаты исследования свидетельствовали о том, что сочетанный прием ивабрадина по 7,5 мг 2 р/сут и атенолола в дозе, обычно применяемой в клинической практике, у больных со стабильной стенокардией приводит к дополнительному повышению эффективности терапии, не влияя на ее безопасность или переносимость. Основным результатом исследования можно считать подтверждение гипотезы о том, что длительное снижение ЧСС за счет добавления ивабрадина к терапии β -блокатором атенолол в течение 4 мес. у больных с хронической стабильной стенокардией приводит к статистически значимому увеличению времени переносимости нагрузки в период минимальной выраженности действия препарата. Кроме того, уже через 2 мес. терапии прием ивабрадина по 5 мг 2 р/сут приводил к статистически значимому улучшению всех оцениваемых показателей переносимости физической нагрузки, а при увеличении дозы ивабрадина с 5 до 7,5 мг 2 р/сут к 4-му месяцу наблюдения отмечалось дальнейшее улучшение переносимости нагрузок. Такой эффект сопровождался снижением ЧСС и двойного произведения как в покое, так и на фоне максимальной нагрузки; причем выраженность таких изменений достигала статистической значимости уже через 2 мес. лечения и возрастала к 4-му месяцу. К преимуществам применения ивабрадина можно отнести удлинение диастолы, и соответственно, увеличение продолжительности периода перфузии миокарда в диастолу в отсутствие дополнительного повышения центрального давления в аорте при снижении ЧСС [30].

Следует однако напомнить, что прием ивабрадина в сочетании с β -блокаторами не приводит к снижению риска развития осложнений ССЗ у больных со стабильным течением КБС в отсутствие систолической дисфункции ЛЖ и СН. В ходе выполнения исследования SIGNIFY [16] проверяли гипотезу о том, что снижение ЧСС за счет приема ивабрадина приведет к снижению смертности и частоты развития осложнений ССЗ у больных со стабильным течением ИБС, но в отсутствие клинических проявлений СН. В исследование было включено 19 102 больных 55 лет и старше с подтвержденной КБС стабильного течения, но в отсутствие клинических проявлений СН. В группе ивабрадина (средняя доза $8,2 \pm 1,7$ мг) ЧСС снижалась с $77,2$ до $60,7 \pm 9,0$ уд/мин в отсутствие существенного изменения ЧСС в группе плацебо. Результаты исследования в целом свидетельствовали об отсутствии преимуществ применения ивабрадина по сравнению с плацебо для снижения риска развития осложнений ССЗ. Более того, прием ивабрадина по сравнению с плацебо сопровождался увеличением основного показателя в подгруппе больных со стенокардией II ФК или более (неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель, при приеме ивабрадина и плацебо развились у 7,6 и 6,5% больных соответственно; отношение риска 1,18 при 95% ДИ от 1,03 до 1,35; $p = 0,02$), но не у больных без стенокардии или со стенокардией I ФК по классификации Канадского общества специалистов по ССЗ (отношение риска 0,89 при 95% ДИ от 0,74 до 1,08; $p = 0,25$). В подгруппе больных со стенокардией II ФК или более. Однако в подгруппе в подгруппе больных со стенокардией II ФК или более статистически значимо чаще отмечалось снижение ФК стенокардии (т. е. улучшение течения стенокардии) при приеме ивабрадина по сравнению с плацебо через 3 мес. после рандомизации отмечалось у 24 и 18,8% больных соответственно ($p = 0,01$).

Уроки исследования SIGNIFY были учтены экспертами Европейского медицинского агентства, которые рекомендуют применение ивабрадина при лечении больных со стенокардией, но при решении вопроса о назначении ивабрадина считают необходимым учитывать следующее [31]:

- Начало терапии только при ЧСС более 70 уд/мин.
- Поскольку прием ивабрадина приводит к снижению риска развития ИМ, инсульта и смерти от осложнений заболевания сердца у больных со стенокардией, его применяют только для уменьшения симптомов стенокардии.
- Начальная доза не должна превышать 5 мг 2 р/сут, а максимальная доза – 10 мг 2 р/сут.
- Врач должен учитывать возможность прекращения приема ивабрадина в случае отсутствия уменьшения симптомов стенокардии после 3 мес. терапии или только при ограниченном улучшении.
- Врач не должен назначать ивабрадин в сочетании с верапамилом или дилтиаземом, которые также снижают ЧСС и фармакологически взаимодействуют с ивабрадином, увеличивая его концентрацию в крови.

РОЛЬ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, СИНУСОВЫМ РИТМОМ И НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Влияние приема ивабрадина в сочетании с β -блокатором на частоту госпитализаций больных с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка

У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) также имеется прямая связь между ЧСС и риском смерти от любой причины, смерти от осложнений ССЗ и госпитализации [32], а снижение ЧСС у таких больных сопровождается улучшением прогноза [33]. Однако у большинства больных, принимающих β -блокаторы, ЧСС остается повышенной [34], что становится дополнительным основанием для поиска новых подходов к терапии.

Цель исследования международного РКИ SHIFT состояла в оценке влияния приема ивабрадина в дополнение к стандартной терапии, соответствующей клиническим рекомендациям, на частоту развития неблагоприятных клинических исходов, связанных с осложнениями ССЗ, а также клинические проявления СН и качество жизни у больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ. В исследование было включено 6 558 больных с ХСН, синусовым ритмом, ЧСС 70 уд/мин и более, а также ФВЛЖ 35% и менее. Эффективность вмешательства оценивали с помощью основного комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ или частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН, в группе ивабрадина и группе плацебо развились у 793 (24%) и 937 (29%) больных соответственно (отношение риска 0,82 при 95% ДИ от 0,75 до 0,90; $p < 0,0001$). На основании данных об абсолютном снижении риска развития таких исходов был рассчитан показатель числа больных, которых необходимо лечить для предотвращения 1 неблагоприятного исхода, который составил 26, т.е. для предотвращения одной смерти от осложнений ССЗ или одной госпитализации по поводу утяжеления СН 26 больных в течение 1 года должны были принимать ивабрадин. Такой эффект в основном достигался за счет снижения частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН, которая в группе ивабрадина и группе плацебо отмечалась у 514 (16%) и 672 (21%) больных соотв. (отношение риска 0,74 при 95% ДИ от 0,66 до 0,83; $p < 0,0001$). В группе ивабрадина не отмечено статистически значимого снижения смертности от осложнений ССЗ ($p = 0,128$), но смертность от СН снижалась статистически значимо (отношение риска 0,74 при 95% ДИ от 0,58 до 0,94; $p = 0,014$).

Таким образом, результаты исследования SHIFT, свидетельствовали о том, что снижение ЧСС за счет применения ивабрадина приводит к уменьшению частоты развития неблагоприятных клинических исходов у больных с ХСН. Полученные в ходе исследования данные подтверждают важную роль повышенной ЧСС среди механизмов развития СН.

Следует напомнить, что роль ивабрадина в лечении больных с ХСН в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению больных с СН, в основном определяется данными, полученными в ходе выполнения исследования SHIFT. Напомним, как отражено место ивабрадина в последнем варианте клинических рекомендаций по лечению больных с СН: «Применение ивабрадина следует учитывать с целью снижения риска госпитализаций по поводу утяжеления СН или смерти по поводу осложнений ССЗ у больных с клиническими проявлениями СН, ФВЛЖ 35% и менее, синусовым ритмом и ЧСС в покое 70 уд/мин, несмотря на применение β -блокатора в дозе, эффективность которой была доказана (или меньше, но максимальной переносимой дозы), ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (или блокатора рецепторов ангиотензина II), а также антагониста минералокортикоидных рецепторов (Класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B)» [35].

Влияние изолированного снижения частоты сердечных сокращений с помощью ивабрадина на ремоделирование левого желудочка и его функцию

Ремоделирование сердца относится к основным патофизиологическим звеньям развития СН [36] и доказанным прогностическим факторам у больных с СН. Имеются данные о связи между увеличением левого желудочка (ЛЖ) и повышением риска развития осложнений заболевания сердца [37], в то время как сниженная ФВЛЖ считается мощным прогностическим фактором развития неблагоприятных клинических исходов и смерти от любой причины [38]. Терапевтический эффект применения β -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и ресинхронизации сердца связывают с их положительным влиянием на ремоделирование сердца [36, 39].

В ходе выполнения части исследования SHIFT оценивали влияние приема ивабрадина по сравнению с плацебо на ремоделирование ЛЖ и его функцию у больных с СН. Медиана продолжительности лечения в ходе выполнения дополнительной части исследования достигала 8,1 мес. (межквартильный диапазон от 7,8 до 8,3 мес.), а медиана продолжительности наблюдения после регистрации эхокардиограммы через 8 мес. наблюдения – 16,1 мес. (межквартильный диапазон от 13,0 до 19,9 мес.). Средняя доза ивабрадина в ходе выполнения дополнительной части исследования достигала $6,0 \pm 1,6$ мг 2 р/сут. Через 8 мес. наблюдения ЧСС снижалась в среднем в группе ивабрадина на $14,7 \pm 11,4$ уд/мин (до $63,5 \pm 9,5$ уд/мин), а в группе плацебо – на $5,8 \pm 10,8$ уд/мин (до $72,2 \pm 12,4$ уд/мин).

Средний индекс конечного систолического объема левого желудочка (ИКСОЛЖ) был сходным в группе ивабрадина и группе плацебо ($65,2 \pm 29,1$ и $63,6 \pm 30,1$ мл/м² соответственно). Прием ивабрадина по сравнению с плацебо в течение 8 мес. сопровождался статистически значимым уменьшением ИКСОЛЖ ($-7,0 \pm 16,3$ и $-0,9 \pm 17,1$ мл/м²; рассчитанный эффект лечения $-5,8 \pm 1,6$ мл/м² при 95% от $-8,8$ до $-2,7$ мл/м²; $p < 0,001$). В группе

ивабрадина по сравнению с группой плацебо было больше больных, у которых ИКСОЛЖ снизился на 15% или более (38 и 25% больных соответственно; $p = 0,005$). Снижение ИКСОЛЖ, связанное с применением ивабрадина, было устойчивым во всех заранее определенных подгруппах больных: при ишемической и неишемической природе СН (рассчитанное различие по сравнению с приемом плацебо достигало $-5,51$ и $-7,61$ мл/м² соответственно), при использовании β -блокатора в дозе не менее 50% от желаемой и в менее высокой дозе в момент рандомизации (рассчитанное различие по сравнению с приемом плацебо достигало $-4,39$ и $-7,89$ мл/м² соответственно), а также при исходной ФВ ЛЖ более и менее 32% (рассчитанное различие по сравнению с приемом плацебо достигало $-6,08$ и $-5,77$ мл/м² соответственно). Исходные средние значения дополнительного показателя эффективности были сходными в группе ивабрадина и группе плацебо. Применение ивабрадина по сравнению с плацебо в течение 8 мес. сопровождалось статистически значимым влиянием на ИКСОЛЖ ($p = 0,002$), КСО ЛЖ ($p < 0,001$), КДО ЛЖ ($p = 0,001$) и ФВ ЛЖ ($p < 0,001$). В группе ивабрадина ФВ ЛЖ в среднем увеличивалась на $2,4 \pm 7,7\%$, в то время как в группе плацебо ФВ ЛЖ не изменялась ($-0,1 \pm 8,0\%$). В группе ивабрадина и группе плацебо увеличение ФВ ЛЖ на 5% или более отмечалось у 36 и 23% больных соответственно ($p = 0,003$). Таким образом, прием ивабрадина по сравнению с плацебо приводит к обратному развитию ремоделирования сердца у больных с СН и систолической дисфункцией ЛЖ.

Предполагаемая обоснованность раннего назначения ивабрадина в сочетании с β -блокатором

Известно, что в ранние сроки после госпитализации имеется особенно высокий риск развития неблагоприятных исходов. Установлено, что, несмотря на усовершенствование и повышение доступности лечения больных с СН, смертность и частота повторных госпитализаций в течение 90 дней после выписки больного с СН из стационара может достигать 15 и 30% соответственно [40]. Можно предполагать, что более раннее назначение ивабрадина уже на этапе пребывания в стационаре по поводу декомпенсации СН, имеет преимущества по сравнению с его добавлением к терапии в более поздние сроки наблюдения. Имеется несколько источников доказательной информации для такого предположения.

В ходе выполнения вторичного анализа данных об участниках исследования SHIFT оценивали влияние длительного приема ивабрадина на частоту повторных госпитализаций в ранние сроки после выписки больных с СН из стационара [41]. В целом в ходе выполнения исследования SHIFT хотя бы одна госпитализация по поводу утяжеления СН отмечалась у 1 186 из 6 505 больных; из них в течение 3 мес. после выписки было повторно госпитализировано 334 (28%) больных (в т. ч. 61% по поводу утяжеления СН). Прием ивабрадина по сравнению с плацебо сопровождался менее высокой частотой повторных госпитализаций в течение 1 мес. после выпи-

ски из стационара (относительный риск – $OR = 0,70$ при 95% ДИ от 0,50 до 1,00; $p < 0,05$), а также через 2 мес. после выписки ($OR = 0,75$ при 95% ДИ от 0,58 до 0,98; $p = 0,03$) и 3 мес. после выписки ($OR = 0,79$ при 95% ДИ от 0,63 до 0,99; $p = 0,04$). Таким образом, прием ивабрадина приводил к снижению частоты развития повторных госпитализаций в наиболее ранний период после выписки из стационара, куда больной был госпитализирован по поводу утяжеления СН.

Эффективность раннего сочетанного применения ивабрадина и β -блокаторов у госпитализированных больных с СН и сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, оценивали в ходе выполнения РКИ ETHIC-ANF [42]. Цель исследования состояла в сравнении эффективности тактики с изолированным применением β -блокаторов и тактики сочетанного приема β -блокаторов и ивабрадина, которое начиналось через 24 ч после госпитализации у больных с остро развившейся СН, ФВЛЖ $<40\%$, синусовым ритмом и ЧСС более 70 уд/мин. В исследование был включен 71 больной: в группу изолированного приема β -блокатора (группа контроля) и группу сочетанного приема β -блокатора и ивабрадина (группа вмешательства) 33 и 38 больных. Продолжительность наблюдения достигала 4 мес.

В группе вмешательства доза ивабрадина через 12 ч после начала приема достигала 5 и 7,5 мг у 61 и 39% больных соответственно, а средняя суточная доза ивабрадина составляла $11,9 \pm 1,6$ мг.

В группе вмешательства по сравнению с группой контроля в разные сроки после выписки из стационара ЧСС была статистически значимо меньше по сравнению с группой контроля: через 28 дней после выписки из стационара в группе вмешательства и группе контроля ЧСС составляла $64,3 \pm 7,5$ vs. $70,3 \pm 9,3$ уд/мин, $p = 0,01$), а через 4 мес. – $60,6 \pm 7,5$ vs. $67,8 \pm 8$ уд/мин, $p = 0,004$. Кроме того, через 4 мес. после рандомизации в группе вмешательства по сравнению с группой контроля отмечалась статистически более высокая ФВЛЖ ($44,8 \pm 14,4$ и $38,1 \pm 6,1\%$ соответственно; $p = 0,039$), а также менее высокий уровень мозгового натрийуретического пептида (259 ± 78 и 554 ± 192 пкг/мл; $p = 0,02$). Кроме того, отмечалась тенденция к улучшению функционального класса СН по классификации NYHA: через 4 мес. после выписки из стационара в группе вмешательства и группе контроля число больных III или IV функциональный класс по классификации NYHA составляло 13 и 27% соответственно ($p = 0,08$).

На основании полученных данных авторы исследования ETHIC-ANF сделали вывод о том, что раннее сочетанное назначение β -блокатора и ивабрадина во время пребывания в стационаре по поводу утяжеления СН возможно и безопасно и приводит к статистически значимо более выраженному снижению ЧСС через 28 дней и 4 мес. после выписки из стационара. Кроме того, раннее назначение ивабрадина в сочетании с β -блокатором сопровождалось улучшением систолической функции ЛЖ и клинических показателей в течение 4 мес. наблюдения [42].



РАЕНОМ®

ивабрадин

УПРАВЛЕНИЕ ПУЛЬСОМ

Эффективный контроль
ЧСС при стабильной
стенокардии и ХСН*



Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Раенوم®

Регистрационный номер: ЛП – 003071-020715. **Международное непатентованное название:** ивабрадин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** антиангинальный препарат. **Код АТХ:** С01ЕВ17. **Показания к применению:** Стабильная стенокардия. **Терапия стабильной стенокардии** у пациентов с нормальным синусовым ритмом: • при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; • в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле симптомов стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. **Хроническая сердечная недостаточность.** Для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с ухудшением течения ХСН) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы:** Препарат Раенوم® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи (см. раздел «Фармакокинетика»). Решение о начале терапии и титровании доз необходимо принимать при регулярном контроле ЧСС, ЭКГ. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистере из ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **Условия хранения:** В оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 2 года. Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту.

* Инструкция по медицинскому применению препарата Раенум от 2.07.2015.

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 8,
тел.: +7 (495) 987 1555, факс: +7 (495) 987 1556. www.g-richter.ru



ГЕДЕОН РИХТЕР

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение ЧСС остается одним из важных подходов к лечению больных с хронической стенокардией напряжения и больных с СН, синусовым ритмом и ФВЛЖ 35% и менее. Причем назначение ивабрадина на ранних этапах терапии позволяет добиться более выраженности клинического эффекта. При лечении больных с хроническим течением стенокардии, синусовым ритмом и

ЧСС 70 уд/мин или более, несмотря на прием целевой или максимально переносимой дозы β -блокатора, позволяет уменьшить выраженность стенокардии, но такая терапия требует выполнения ряда условий для обеспечения безопасности. В связи с этим представляется важным появление нового препарата ивабрадина Раеном® (компания «Гедеон Рихтер»), что позволит повысить доступность использования ивабрадина у более широкого круга больных со стенокардией и СН.



ЛИТЕРАТУРА

- Böhm M, Reil JC, Deedwania P et al. Resting heart rate: risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am J Med*, 2015, 128: 219-228.
- Sabbah HN, Ilisar I, Zaretsky A et al. Vagus nerve stimulation in experimental heart failure. *Heart Fail Rev*, 2011, 16: 171-178.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010, 376: 847-849.
- Böhm M, Reil JC. Heart rate: surrogate or target in the management of heart failure? *Heart*, 2013, 99: 72-75.
- Biel M, Wahl-Schott C, Michalakakis S, Zong X. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. *Physiol Rev*, 2009, 89: 847-885.
- Palatini P. Elevated heart rate: a «new» cardiovascular risk factor? *Prog Cardiovasc Dis*, 2009, 52: 1-5.
- DiFrancesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res*, 2006, 53: 399-406.
- Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature*, 1979, 280: 235-236.
- DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs*, 2004, 64: 1757-1765.
- Dyer AR, Persky V, Stamler J et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*, 1980, 112: 736-749.
- Gillum RF, Makuc DM, Feldman JJ. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J*, 1991, 121: 172-177.
- Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *American Heart Journal*, 1987, 113: 1489-1494.
- Singh BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2001, 6: 313-331.
- Carnethon MR, Yan L, Greenland P et al. Resting heart rate in middle age and diabetes development in older age. *Diabetes Care*, 2008, 31: 335-339.
- Shigetoh Y, Adachi H, Yamagishi S et al. Higher heart rate may predispose to obesity and diabetes mellitus: 20-year prospective study in a general population. *Am J Hypertens*, 2009, 22: 151-155.
- Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1091-1099.
- Dharod A, Soliman EZ, Dawood F et al. Association of Asymptomatic Bradycardia With Incident Cardiovascular Disease and Mortality: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JAMA Intern Med*, 2016, 176: 219-227.
- Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet*, 2006, 368: 679-686.
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*, 2016 Aug 14. pii: ehv334. [Epub ahead of print].
- Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 2014, 130: 1749-1767.
- Maddox TM, Chan PS, Spertus JA et al. Variations in coronary artery disease secondary prevention prescriptions among outpatient cardiology practices: insights from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 539-546.
- Hjelm Dahl P, Eriksson SV, Held C et al. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSYS). *Heart*, 2006, 92: 177-182.
- Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation*, 2005, 111: 2906-2912.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1503-1516.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2949-3003.
- Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*, 2003, 107: 817-823.
- Tardif J-C, Ford I, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*, 2005, 26: 2529-2536.
- Ruzylo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomized, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs*, 2007, 67: 393-405.
- Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*, 2009, 30: 540-548.
- Dillinger JG, Maher V, Vitale C et al. Impact of Ivabradine on Central Aortic Blood Pressure and Myocardial Perfusion in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Hypertension*, 2015, 66: 1138-1144.
- European Medicines Agency recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlentor/Procoralan (ivabradine). EMA/705247/2014.
- Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2006, 27: 65-75.
- Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, Krum H. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol*, 2008, 101: 865-869.
- Komajda M, Follath F, Swedberg K et al. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J*, 2003, 24: 464-474.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2129-2200.
- Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. On Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35: 569-582.
- St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*, 1994, 89: 68-75.
- Solomon SD, Anavekar N, Skali H et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*, 2005, 112: 3738-3744.
- St John Sutton M, Ghio S, Plappert T et al. Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure. *Circulation*, 2009, 120: 1858-1865.
- Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA*, 2006, 296: 2217-2226.
- Komajda M, Tavazzi L, Swedberg K et al. Chronic exposure to ivabradine reduces readmissions in the vulnerable phase after hospitalization for worsening systolic heart failure: a post-hoc analysis of SHIFT. *Eur J Heart Fail*, 2016 May 22. [Epub ahead of print].
- Hidalgo FJ, Anguita M, Castillo JC et al. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta-blockers versus beta-blockers alone in patients hospitalised with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (ETHIC-AHF): A randomised study. *Int J Cardiol*, 2016, 217: 7-11.

БЕЗОПАСНОСТЬ ТОРАСЕМИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:

РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЕРЕКРЕСТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

При лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) мы должны использовать обязательные препараты, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/сартаны, β -блокаторы и антагонисты минерал-кортикоидных рецепторов (АМКР). Как известно, иАПФ и АМКР могут приводить к задержке калия в организме человека [1, 2]. Опасение о развитии у пациентов гиперкалиемии увеличивается в связи с тем фактом, что большинство больных старше 60 лет и у них могут быть нарушения функции почек. Тем не менее данные R. Pisoni [3] говорят о нечастом развитии гиперкалиемии у пациентов с хронической болезнью почек и использовании в терапии спиронолактона. Результаты исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [4] показали, что включение в терапию спиронолактона имело преимущество перед терапией без спиронолактона у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной СКФ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, торасемид, фуросемид.

E.E. AVERIN, MD, Prof., Pirogov Russian National Research University of the Ministry of Health of Russia

TORASEMIDE SAFETY IN COMPLEX THERAPY OF CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY: RESULTS OF RANDOMIZED CROSS STUDY

In therapy of patients with chronic cardiac insufficiency we must use obligatory drugs as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors)/sartans, β -antagonists and mineral-corticoid receptor antagonists (MCRA). As is known, ACE inhibitors and MCRA can lead to potassium retention in the human body [1, 2]. Fear of hyperkalemia development in patients might increase due to the fact that the majority of patients are older than 60 and they might have disturbances of the kidney function. Nevertheless, data provided by R. Pisoni [3], testify about not frequent development of hyperkalemia in patients with chronic renal disease and use in therapy of spironolactone. Results of the study RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [4] showed that inclusion in the therapy of spironolactone had advantages compared to therapy without spironolactone in patients with cardiac insufficiency and reduced GFR.

Keywords: chronic cardiac insufficiency, torasemide, furosemide.

Часто для лечения больных с сердечной недостаточностью нам необходимы диуретики, такие как торасемид. Одновременное применение иАПФ/сартанов, АМКР и торасемида может вызывать опасение у врачей по поводу возможного развития гиперкалиемических состояний. В связи с этим целью нашего исследования была оценка безопасности добавления торасемида к комбинации препаратов для лечения ХСН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В открытое рандомизированное перекрестное исследование было включено 19 пациентов старше 18 лет со стабильной ХСН II и III функционального класса (ФК) по NYHA (табл. 1–7). Все пациенты получали стандартную терапию ХСН: β -блокатор, иАПФ, ингибитор минерал-кортикоидных рецепторов и диуретик. Данную терапию без изменений все пациенты получали не менее 1-го месяца до рандомизации. С помощью рандомизации пациенты были разделены на 2 группы: первая группа из 8 человек начинали диуретическую терапию с фуросеми-

да, а вторая группа – 11 человек – с торасемида. Все пациенты получали дозировки препаратов, необходимые по клиническому состоянию (табл. 2).

Критерии исключения: клинически значимые заболевания печени и почек (уровень креатинина плазмы более 221 мкмоль/л и/или повышение аланин- и/или аспартатаминотрансфераз); исходный уровень калия плазмы крови более 5 ммоль/л или менее 3,5 ммоль/л; исходный уровень натрия плазмы крови менее 135 ммоль/л. Все пациенты подписали информированное согласие участия в исследовании.

Образцы крови брались по утрам натощак в начале исследования и в конце каждого периода исследования. Каждый терапевтический период длился 4 нед. без отмычного периода между периодами перехода пациентов с одного препарата на другой.

Первичной конечной точкой были изменения через 8 нед. терапии плазменной концентрации калия и натрия по сравнению с исходными. Вторичной конечной точкой было изменение результатов теста шестиминутной ходьбы по сравнению с исходным.

Таблица 1. Исходные характеристики больных

Параметр	Значение
Количество, человек	19
Муж.	10
Жен.	9
Возраст, лет	68,3 ± 9,6
Масса тела, кг	84,1 ± 13,0
Индекс массы тела	29,5 ± 4,6
Наличие СД, человек	10
Инфаркт миокарда в анамнезе, человек	9

Для оценки восприятия лечения пациентом мы использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) самочувствия. В данной шкале 0 являлся «хорошим самочувствием», а 10 – «очень плохим самочувствием, хуже быть не может». Тем самым чем меньше баллов указывал пациент, тем лучшее самочувствие соответствовало этому. Каждому пациенту было предложено оценить свое текущее самочувствие по данной 10-балльной шкале. Оценку от 6 до 10 интерпретировали как низкий показатель самочувствия. Оценка проводилась при включении пациента в исследование и после каждого из этапов исследования.

Для оценки удовлетворенности пациентов мочегонной терапией мы использовали ВАШ. В данной шкале 0 – «полностью удовлетворен», а 10 – «крайне не удовлетворен». Тем самым чем меньше баллов указывал пациент, тем большее удовлетворение испытывал по отношению к диуретической терапии. Оценка проводилась по 10-балльной шкале. Оценку от 6 до 10 интерпретировали как низкую удовлетворенность мочегонной терапией. Оценка проводилась при включении пациента в исследование и после каждого из этапов исследования.

Статистическая обработка результатов исследования. Компьютерный анализ результатов настоящего исследования проводили с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) – с применением параметрических и непараметрических алгоритмов вариационной статистики, учитывающих шкалы измерений каждого показателя.

Для показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали средние значения, стандартные отклонения, ошибки среднего значения, медианы, интерквартильные расстояния и т. д. Для показателей, измеряемых по номинальной («наличие/отсутствие») или ранговой шкале, определяли частоту регистрации разных порядковых оценок показателя в процентах.

При анализе межгрупповых различий для показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам – в трех различных модификациях, учитывающих особенности статистического распределения конкретных показателей. Значимость внутригрупповой динамики таких показателей за период лечения оценивали по соответствующим критериям для парных измерений.

В случае «бинарных» показателей достоверность различия частоты выявления некоторого фактора в двух сравниваемых группах больных оценивали также по t-критерию, но с учетом arcsin-преобразования Фишера.

Попарные корреляционные связи оценивали с помощью коэффициентов линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена, а также коэффициентов связи Тау-b Кендалла и коэффициентов сопряженности Крамера, статистическая значимость которых оценивалась системой SAS по специальным формулам. Множественные связи между показателями моделировали с помощью уравнений пошаговой многомерной регрессии – как линейных, так и логистических.

Связи между ранговыми и бинарными показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности, а значимость таких связей – на основе трех различных модификаций Хи-квадрат критерия Пирсона и критерия точной вероятности Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, – 68,2 ± 9,5 года. Мужчин было 52,6%. Средняя доза торасемида в исследовании была 24,5 ± 7,4 мг/нед., а фуросемида – 111,6 ± 16,8 мг/нед.

Во время использования фуросемида уровень натрия плазмы крови достоверно снизился со 138,42 ± 2,41 до 133,21 ± 10,43 ммоль/л, т. е. на 5,21 ± 9,32 ммоль/л (p < 0,05). В то время как использование торасемида привело к снижению уровня натрия плазмы крови с

Таблица 2. Исходные характеристики больных по принимаемым препаратам

Параметр	Группа торасемида	Группа фуросемида
Количество, человек	11	8
Муж.	6	4
Жен.	5	4
Возраст, лет	67,4 ± 9,0	69,5 ± 10,8
Уровень натрия, ммоль/л	139,21 ± 2,64	138,42 ± 2,41
Уровень калия, ммоль/л	4,43 ± 0,50	4,51 ± 0,44
Тест шестиминутной ходьбы, м	261,1 ± 49,3	290,8 ± 43,4*

* p < 0,01 при сравнении групп торасемида и фуросемида.

Таблица 3. Исходные характеристики групп мужчин и женщин

Параметр	Женщины	Мужчины
Количество, человек	9	10
Возраст, лет	72,1 ± 5,7	64,8 ± 11,3
Масса тела, кг	79,1 ± 13,9	88,6 ± 10,9
Индекс массы тела	29,97 ± 5,24	29,13 ± 4,29
СД, человек	5	5
Инфаркт миокарда, человек	2	6

139,21 ± 2,64 до 136,21 ± 5,46 ммоль/л, т. е. снизилось на 3,00 ± 4,73 ммоль/л ($p < 0,05$). Статистически достоверной разницы между концентрациями натрия в плазме крови в конце исследования у пациентов, принимавших торасемид и фуросемид, не выявлено. Однако у пациентов, принимавших фуросемид, зафиксировано снижение уровня натрия плазмы крови ниже нормальных значений – 135 ммоль/л.

Во время использования фуросемида уровень калия плазмы крови снизился с 4,51 ± 0,44 до 4,43 ± 0,45 ммоль/л, т. е. на 0,08 ± 0,49 ммоль/л. При использовании торасемида произошло повышение уровня калия плазмы крови с 4,43 ± 0,50 до 4,51 ± 0,43 ммоль/л, т. е. повысилось только на 0,08 ± 0,33 ммоль/л.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле MDRD, у пациентов, принимавших тора-

семид, изменилась с 75,6 ± 15,2 до 79,9 ± 17,1 мл/мин, т. е. повысилась на 4,3 ± 11,2 мл/мин. СКФ у пациентов, принимавших фуросемид, изменилась с 75,9 ± 15,2 до 80,2 ± 17,1 мл/мин, т. е. повысилась на 4,3 ± 11,2 мл/мин.

По результатам теста шестиминутной ходьбы произошло увеличение пройденного расстояния пациентами, принимавшими торасемид, на 35,6 ± 24,9 м (13,6%, $p < 0,001$). Пациентов, принимавших фуросемид, отмечено снижение пройденного расстояния на 3,1 ± 31,0 м (1,1%).

Достоверной разницы по количеству пациентов, прошедших более 300 м до начала исследования, не было. Однако достоверно возросло количество человек, прошедших более 300 м в конце исследования, в группе, которая принимала торасемид, что не было отмечено в группе, принимавшей фуросемид.

Важным аспектом терапии является то, как воспринимает лечение пациент. При приеме торасемида было отмечено достоверное улучшение самочувствия пациентов на 21,4% ($p < 0,001$). При приеме фуросемида достоверных изменений не происходило. Более того, при приеме фуросемида отмечалась тенденция к ухудшению самочувствия на 11,3%.

Пониженным показателем самочувствия мы считали оценку терапии пациентом от 6 баллов и выше. При приеме торасемида количество пациентов с пониженным самочувствием снижалось с 36,8 до 5,3% ($p < 0,01$). На фоне приема фуросемида наблюдалась обратная картина, что выражалось в росте пациентов с пониженным самочувствием с 15,8 до 36,8%. До начала терапии у пациентов, принимавших торасемид и фуросемид, не было достоверной разницы в количестве пациентов с пониженным самочувствием. При оценке после терапии было выявлено, что число пациентов с пониженным самочувствием, принимавших торасемид, было достоверно ниже ($p < 0,01$).

Изменения удовлетворенности мочегонной терапией полностью совпадали с динамикой самочувствия пациентов. При приеме торасемида отмечалось достоверное увеличение удовлетворенностью мочегонной терапией пациентами на 29,6% ($p < 0,01$). При приеме фуросемида достоверных изменений не происходило. Более того, при приеме фуросемида отмечалась тенденция к снижению удовлетворенности мочегонной терапией на 15,1%.

Низкой удовлетворенностью мочегонной терапией мы считали оценку от

Таблица 4. Исходные характеристики больных по принимаемым препаратам

Параметр	Женщины		Мужчины	
	Торасемид	Фуросемид	Торасемид	Фуросемид
САД, мм рт. ст.	134,0 ± 7,7	127,3 ± 9,1*	134,0 ± 10,3	132,1 ± 13,4
ДАД, мм рт. ст.	77,2 ± 8,3	75,3 ± 8,9	82,1 ± 7,3	79,4 ± 9,8
ЧСС, уд/мин	69,6 ± 7,9	67,1 ± 6,6	69,7 ± 8,4	69,4 ± 7,3
Креатинин, мкмоль/л	79,7 ± 6,5	81,3 ± 12,1	85,9 ± 16,1	83,5 ± 8,0 ^Г
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м ²	65,3 ± 6,2	65,0 ± 10,9	84,9 ± 15,1	85,7 ± 8,7 ^Г
Уровень натрия, ммоль/л	139,3 ± 1,6	138,7 ± 3,2	139,1 ± 3,4	138,2 ± 1,5
Уровень калия, ммоль/л	4,49 ± 0,58	4,60 ± 0,41	4,38 ± 0,44	4,43 ± 0,47
Тест шестиминутной ходьбы, м	246,6 ± 29,4	279,0 ± 33,9 ^Р	274,1 ± 60,7	301,5 ± 49,7
Самочувствие, баллы	4,77 ± 1,09	4,44 ± 1,01	4,60 ± 1,65	4,10 ± 1,10
Удовлетворенность мочегонной терапией, баллы	4,44 ± 1,59	3,33 ± 1,32	4,80 ± 1,93	4,30 ± 1,64

* $p < 0,01$ при сравнении групп торасемида и фуросемида.

^Р $p < 0,05$ при сравнении групп торасемида и фуросемида. ^Г $p < 0,01$ при сравнении групп мужчин и женщин.

Таблица 5. Исходные характеристики больных в зависимости от возраста

Параметр	Младше 70 лет		Старше 70 лет	
	Торасемид	Фуросемид	Торасемид	Фуросемид
САД, мм рт. ст.	136,3 ± 6,6	134,9 ± 8,1 ^Р	132,4 ± 10,3	126,2 ± 12,5 ^Р
ДАД, мм рт. ст.	84,5 ± 4,5	82,8 ± 9,3	76,4 ± 8,4 ^Г	73,6 ± 7,7 ^Г
ЧСС, уд/мин	72,4 ± 6,8	71,1 ± 7,4	67,6 ± 8,4	66,3 ± 6,0
Креатинин, мкмоль/л	84,0 ± 10,0	84,3 ± 8,9	82,2 ± 14,6	81,2 ± 10,9
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м ²	81,6 ± 15,6	80,9 ± 12,8	71,3 ± 14,0	72,3 ± 14,7
Уровень натрия, ммоль/л	138,5 ± 2,4	138,3 ± 1,5	139,7 ± 2,8	138,5 ± 3,0
Уровень калия, ммоль/л	4,26 ± 0,27	4,36 ± 0,31	4,55 ± 0,60	4,62 ± 0,50
Тест шестиминутной ходьбы, м	280,3 ± 64,5	313,8 ± 50,5	247,1 ± 30,7	274,2 ± 29,6* ^Г
Самочувствие, баллы	4,63 ± 1,41	3,63 ± 0,74	4,73 ± 1,42	4,73 ± 1,01 ^Р
Удовлетворенность мочегонной терапией, баллы	4,63 ± 2,13	3,50 ± 1,31	4,64 ± 1,50	4,09 ± 1,70

* $p < 0,01$ при сравнении групп торасемида и фуросемида.

^Р $p < 0,05$ при сравнении групп торасемида и фуросемида. ^Г $p < 0,05$ при сравнении групп младше и старше 70 лет.

Таблица 6. Исходные характеристики больных с и без ишемической болезни сердца

Параметр	ИБС нет		ИБС есть	
	Торасемид	Фуросемид	Торасемид	Фуросемид
САД, мм рт. ст.	133,1 ± 10,4	126,2 ± 12,9 ^Р	135,3 ± 6,8	134,9 ± 7,4
ДАД, мм рт. ст.	76,5 ± 8,5	76,2 ± 10,7	84,3 ± 4,7 ^Г	79,3 ± 7,4
ЧСС, уд/мин	66,0 ± 7,4	66,1 ± 6,1	74,6 ± 5,8 ^Г	71,4 ± 7,2
Креатинин, мкмоль/л	82,8 ± 14,2	81,7 ± 10,3	83,1 ± 10,8	83,5 ± 10,0
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	72,1 ± 16,0	73,2 ± 16,5	80,5 ± 13,6	79,6 ± 10,2
Уровень натрия, ммоль/л	139,7 ± 2,9	138,6 ± 2,7	138,5 ± 2,2	138,1 ± 2,1
Уровень калия, ммоль/л	4,52 ± 0,61	4,60 ± 0,48	4,31 ± 0,31	4,39 ± 0,36
Тест шестиминутной ходьбы, м	261,7 ± 55,1	285,2 ± 46,6	260,1 ± 43,5	298,6 ± 40,2 ^К
Самочувствие, баллы	5,18 ± 1,40	4,36 ± 1,36	4,00 ± 1,07	4,13 ± 0,35
Удовлетворенность мочегонной терапией, баллы	4,73 ± 1,95	3,73 ± 1,49	4,50 ± 1,51	4,00 ± 1,69

^К $p < 0,001$ при сравнении групп торасемида и фуросемида.

^Р $p < 0,05$ при сравнении групп торасемида и фуросемида. ^Г $p < 0,05$ при сравнении групп младше и старше 70 лет.

Таблица 7. Исходные характеристики больных с и без сахарного диабета

Параметр	СД нет		СД есть	
	Торасемид	Фуросемид	Торасемид	Фуросемид
САД, мм рт. ст.	136,2 ± 7,8	132,1 ± 12,1	132,0 ± 9,8	127,8 ± 11,1
ДАД, мм рт. ст.	77,2 ± 6,4	79,3 ± 10,7	82,1 ± 8,9	75,8 ± 8,2 [*]
ЧСС, уд/мин	67,1 ± 6,3	67,7 ± 6,6	71,9 ± 8,9	68,9 ± 7,5
Креатинин, мкмоль/л	79,6 ± 5,1	83,0 ± 10,5	86,0 ± 16,4	82,0 ± 10,0
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	80,0 ± 17,0	77,2 ± 18,9	71,7 ± 13,0	74,7 ± 9,2
Уровень натрия, ммоль/л	138,3 ± 2,2	138,8 ± 2,7	140,5 ± 2,9	138,1 ± 2,2
Уровень калия, ммоль/л	4,43 ± 0,60	4,48 ± 0,49	4,43 ± 0,43	4,54 ± 0,41
Тест шестиминутной ходьбы, м	274,8 ± 66,2	293,8 ± 60,8	248,7 ± 24,4	288,2 ± 21,4 ^К
Самочувствие, баллы	4,67 ± 1,41	4,11 ± 1,17	4,70 ± 1,42	4,40 ± 0,97
Удовлетворенность мочегонной терапией, баллы	4,33 ± 1,50	4,11 ± 1,36	4,90 ± 1,97	3,60 ± 1,71

^{*} $p < 0,01$ при сравнении групп торасемида и фуросемида. ^К $p < 0,001$ при сравнении групп торасемида и фуросемида.

6 баллов и выше. При приеме торасемида количество пациентов со сниженной удовлетворенностью уменьшалось с 31,6 до 10,5% ($p < 0,05$). На фоне приема фуросемида не было динамики удовлетворенности мочегонной терапией.

В нашем исследовании мы оценивали влияние терапии на различные клинические параметры. Так, систолическое артериальное давление (САД) на фоне приема торасемида снижалось на $7,4 \pm 6,9$ мм рт. ст. (5,5%, $p < 0,001$). На фоне приема фуросемида снижение составило $2,6 \pm 9,9$ мм рт. ст. (2,0%). Диастолическое артериальное давление (ДАД) на фоне приема торасемида снижалось на $5,4 \pm 6,6$ мм рт. ст. (6,8%, $p < 0,01$). На фоне приема фуросемида снижение составило $0,2 \pm 9,0$ мм рт. ст. (0,3%).

Интересно отметить тот факт, что частота сердечных сокращений (ЧСС) на фоне приема торасемида снижа-

лась на $3,7 \pm 4,5$ удара (5,3%, $p < 0,01$). На фоне приема фуросемида произошло увеличение ЧСС на $4,3 \pm 4,9$ удара (6,3%, $p < 0,01$). Разницы в ЧСС в начале терапии между группами пациентов, принимавших торасемид и фуросемид, не было. По окончании терапии разница в ЧСС между группами составляла $6,7 \pm 3,5$ удара ($p < 0,001$).

Сравнение мужчин и женщин представлено в *таблицах 3 и 4*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение уровня натрия плазмы крови ниже 135 ммоль/л при использовании фуросемида является неблагоприятным фактором.

Более выраженное снижение САД и ДАД на фоне приема торасемида позволяет задуматься о назначении торасемида пациентам, которым показан более строгий контроль АД. Например, больным с сопутствующим сахарным диабетом (СД).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Добавление торасемида к стандартной терапии больных ХСН II–III ФК NYHA, состоящей из β -блокатора, иАПФ и спиронолактона 25 мг, не вызывало значимого роста калия в плазме крови. Не было зафиксировано ни одного гиперкалиемического состояния. Применение фуросемида вместо торасемида приводило к статистически значимому снижению уровня натрия в плазме крови.

Результаты теста шестиминутной ходьбы значимо улучшались при применении торасемида, но не изменялись при использовании фуросе-

мида. Торасемид лучше переносился пациентами.



ЛИТЕРАТУРА

- Shah KB, Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 46: 845-849.
- Pitt B, Bakris G, Ruilope LM et al. EPHEUS Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHEUS). *Circulation*, 2008. 118: 1643-1650.
- Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens*, 2012. 26: 502-506.
- Vardeny O, Wu DH, Desai A et al. Influence of Baseline and Worsening Renal Function on Efficacy of Spironolactone in Patients With Severe Heart Failure: Insights From RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol*, 2012. 60: 2082-2089.

АДЕКВАТНОСТЬ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Проведена оценка риска тромбоэмболических осложнений и адекватности применения оральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) на момент поступления на стационарное лечение в Тюменский кардиологический центр в 2014 г. Большинство пациентов с ФП неклапанной этиологии, 82% общего количества пациентов, поступающих в клинику, относились к группе высокого риска тромбоэмболических осложнений (по шкале $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ баллов). До госпитализации 39,4% пациентов группы высокого риска принимали ОАК, большинство получали варфарин. Терапевтический уровень МНО при поступлении в стационар зарегистрирован у 30,8% получавших варфарин пациентов. Новые ОАК получали 11,1% пациентов высокого риска. Таким образом, антикоагулянтную терапию можно было признать адекватной у 205 пациентов (19,8% группы высокого риска). Выявлена взаимосвязь применения ОАК с риском по шкалам $CHADS_2$ и $HAS-BLED$, но не CHA_2DS_2VASc . ОАК чаще получали пациенты с устойчивыми формами ФП. Подтверждается необходимость проведения комплекса образовательных и организационных мероприятий, направленных на обеспечение анти-тромботической терапии, соответствующей действующим клиническим рекомендациям, у пациентов с неклапанной ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, оральные антикоагулянты, профилактика инсульта.

A.Y. RYCHKOV, MD, N.Y. KHORKOVA, PhD in medicine, A.V. MINULINA

Branch of Cardiology Research Institute «Tyumen Cardiology Center»

THE APPROPRIATENESS OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION IN REAL CLINICAL PRACTICE

The article evaluates the risk of thromboembolic complications and appropriateness of oral anticoagulants (OAC) in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) upon admission to inpatient treatment at the Tyumen Cardiology Center in 2014.

The majority of patients with non-valvular AF, which is 82% of the total number of patients admitted to the hospital, were referred to the high risk group for thromboembolic events (≥ 2 points according to CHA_2DS_2VASc). Before hospitalization, 39.4% of high-risk patients were taking OAC, the majority receiving warfarin. The therapeutic INR range at admission was registered in 30.8% of patients treated with warfarin. 11.1% of high-risk patients received new OAC. Thus, the anticoagulant therapy could be appropriate in 205 patients (19.8% of the high-risk group). There was a relationship between OAC treatment and the risks according to $CHADS_2$ and $HAS-BLED$, but not CHA_2DS_2VASc . OAC were more frequently administered by patients with persistent AF.

The article demonstrates the need for a comprehensive educational and organizational initiative aimed at ensuring antithrombotic therapy which corresponds to the current clinical guidelines for patients with non-valvular AF.

Keywords: atrial fibrillation, oral anticoagulants, stroke prevention.



Фибрилляция предсердий (ФП) – независимый фактор, пятикратно повышающий риск инсульта [1]. Современные руководства рекомендуют назначение оральных антикоагулянтов всем пациентам с ФП группы высокого риска ишемических событий [2]. По двухлетним результатам крупнейшего регистра GARFIELD-AF, представленным на Европейском конгрессе кардиологов в 2015 г., назначение оральных антикоагулянтов (ОАК) при впервые выявленной ФП приводит к снижению риска смерти на 38% и риска инсульта/системной эмболии также на 38% [3]. Однако адекватное применение ОАК на глобальном и региональных уровнях сталкивается с рядом барьеров медицинского, образовательного и административного характера [4].

Цель работы: оценить риск тромбоэмболических осложнений и адекватность анти тромботической терапии у пациентов с неклапанной ФП в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ данных из историй болезни пациентов на момент поступления на стационарное лечение в Тюменский кардиологический центр в период с 1 января 2014 г. по 31 декабря 2014 г. Сбор данных электронных медицинских записей проводился с помощью специализированной поисковой системы по сформулированному запросу. Основным критерием запроса было наличие в диагнозе ФП. Исключением из итоговой базы явилась клапанная этиология ФП. Данные повторных госпитализаций в течение года не учитывались.

Оценка риска возникновения тромбоэмболических осложнений проводилась на основе шкал CHA_2DS_2VASc и $CHADS_2$. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в качестве фактора риска учитывалась лишь в случае декомпенсации сердечной недостаточности при поступлении или в анамнезе, независимо от величины фрак-

ции выброса, либо при фракции выброса левого желудочка $\leq 40\%$. Для оценки риска кровотечений использовалась шкала HAS-BLED.

Статистическую обработку проводили с помощью электронного пакета прикладных программ Statistica, версия 7.0 для Windows. Показатели представлены в виде *средняя арифметическая величина $\pm$ стандартное отклонение*. Распределение переменных определяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для сравнения величин при их нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при отклонении от нормального и ранговых данных – использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Соответствие частот оценивалось по критерию Хи-квадрат с поправкой Йетса. Уровень значимости был принят $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Критериям отбора соответствовали истории болезни 1 264 пациентов (696 мужчин и 568 женщин), средний возраст составил $64,5 \pm 10,9$ года. Пароксизмальная форма у пациентов нашей клиники наблюдалась чаще (53,2%), чем персистирующая (7,6%) и постоянная формы (39,2%) ФП. Средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc составил $3,1 \pm 1,8$ (медиана 3).

Из факторов риска по шкале CHA₂DS₂VASc у пациентов с ФП наиболее часто наблюдалась артериальная гипертензия (АГ), которая была диагностирована у большинства больных. Заболевание сосудов (перенесенный инфаркт миокарда, наличие атеросклеротических бляшек в аорте и заболевание периферических артерий) было вторым по частоте фактором риска и наблюдалось у 34,8% пациентов, включая 24,4% случаев перенесенного ранее инфаркта миокарда. Примерно у трети пациентов зарегистрирована ХСН. Реже отмечены сахарный диабет и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и/или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе.

Основные клиничко-демографические характеристики пациентов и частота применения ОАК были сопоставлены с данными международных и отечественных наблюдательных программ и представлены в *таблице*.

По данным российского амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА, сочетанная кардиоваскулярная патология (АГ, и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС), и/или ХСН) имела место у всех пациентов с ФП [5]. Больные в этом регистре относились к группе очень высокого риска со средним баллом 4,6 по шкале CHA₂DS₂VASc. Авторы отметили, что, вероятно, диагнозы АГ, ИБС и ХСН, взятые из амбулаторных карт пациентов, не всегда соответствовали должному уровню обследования имеющейся кардиальной патологии. В другой работе, выполненной в амбулаторно-поликлинических учреждениях трех городов России, анализировались только пациенты группы высокого риска, более подробные данные о клинической характеристике больных в публикации отсутствуют [6]. В сравнении с нашими, пациенты в обоих исследованиях были старше, среди них преобладали женщины и чаще наблюдались устойчивые (персистирующая и постоянная) формы ФП.

В зарубежных регистрах GARFIELD [7], PREFER [8] и международном наблюдательном исследовании XANTUS [9] также наблюдались пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений. В сравнении с нашими данными и результатами РЕКВАЗА, несколько реже встречались такие факторы риска, как АГ, застойная ХСН и перенесенный инфаркт миокарда. Риск геморрагических осложнений приведен только в двух публикациях. В Европейском исследовании PREFER он был сопоставимым, а в отечественном регистре РЕКВАЗА несколько превосходил риск, наблюдавшийся у наших пациентов.

Таким образом, характеристики пациентов, поступающих в специализированную кардиологическую клинику и включенных в наблюдательные программы, могут отличаться, что отражает особенности больных в реальной клинической практике и требует осторожности в сопоставлении данных об адекватности терапии.

Использование антитромботических препаратов у всех пациентов с неклапанной ФП и в подгруппах, сформированных с учетом баллов по шкале CHA₂DS₂VASc, представлено на *рисунке*. Наблюдается тенденция: чем выше риск по шкале CHA₂DS₂VASc, тем ниже частота применения антикоагулянтной терапии. Так, при наличии 1 балла ОАК получали 49,1% пациентов, при 2–3 баллах ОАК назначались 42,9 и 40,7% соответственно. А в группе самого высокого риска (6–9 баллов) лишь треть больных получала антикоагулянтную терапию.

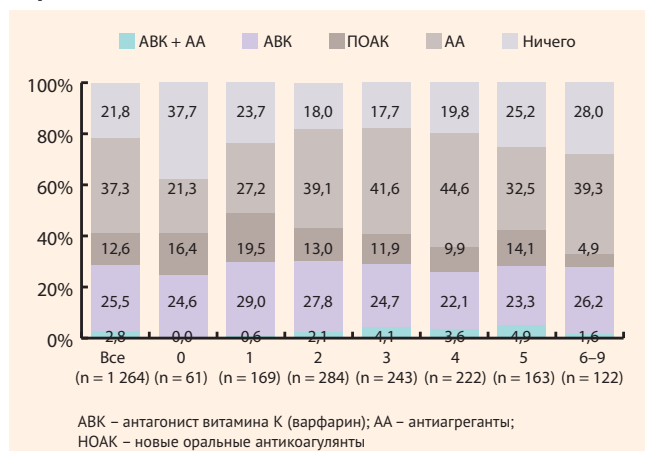
ОАК при поступлении в нашу клинику получали 40,9% пациентов с неклапанной ФП (*табл.*), что близко к данным наблюдательного проекта XANTUS (44%) [9]. По материалам зарубежных регистров GARFIELD [7] и PREFER [8], антикоагулянты применялись существенно чаще – в 60,3 и

Таблица. Основные клиничко-демографические характеристики пациентов и частота применения ОАК

	ТКЦ	GARFIELD [7]	PREFER [8]	XANTUS [9]	РЕКВАЗА [5]	Поликлиники РФ [6]
Возраст, лет	64,5	70,2	71,5	71,5	72,3	67,5
Мужской пол, %	55,1	56,8	60,1	59,2	33	46,4
Женский пол, %	44,9	43,2	39,9	40,8	67	53,6
Средний балл по CHA ₂ DS ₂ VASc	3,1	3,2	3,4	3,4	4,6	3,6
Средний балл по CHADS ₂	1,9	1,9	«-»	2,0	«-»	«-»
Сердечная недостаточность, %	33,5	21,0	21,3	18,6	96,8	«-»
АГ, %	89,6	77,8	72,0	74,7	98,3	«-»
Сахарный диабет, %	19,3	22,0	22,4	19,6	21,1	«-»
Инсульт/ТИА в анамнезе, %	12,3	14,4	8,4	19,0	14,9	«-»
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	24,4	10	10,7	10,1	20,2	«-»
Средний балл HAS-BLED	2,2	«-»	2,0	«-»	2,99	«-»
Пароксизмальная форма ФП, %	53,2	27,5	30	40,6	26,4	31
Устойчивые формы ФП, %	46,8	72,5	70	59,4	73,6	69
ОАК, %	40,9	60,3	82,3	44	4,2	30,9

Примечание. ТКЦ – Тюменский кардиологический центр (собственные данные); «-» – нет данных.

Рисунок. Назначение антитромботических препаратов при ФП



82,3% случаев соответственно. В исследовании РЕКВАЗА [5], в котором все пациенты были отнесены к группе высокого риска, антикоагулянтная терапия была назначена только в 4,2% случаев, несколько выше (30,9%) была частота применения ОАК во втором отечественном регистре [6].

Группа высокого риска (по шкале $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ баллов) включала 1 034 пациента (81,8% общего количества). В этой группе преобладали женщины (53,5%), средний возраст пациентов составил $67,1 \pm 9,8$ года. До госпитализации 407 пациентов (39,4% группы высокого риска) принимали ОАК, из них 292 получали варфарин и 115 (11,1% группы высокого риска) – новые пероральные антикоагулянты (НПОАК). В подгруппе варфарина терапевтический уровень МНО при поступлении в стационар зарегистрирован у 90 пациентов. В половине случаев у 146 пациентов отмечен уровень МНО $< 2,0$, в 56 случаях – МНО $> 3,0$. Суммируя количество больных с МНО в терапевтическом диапазоне и получавших НПОАК, мы пришли к выводу, что антикоагулянтную терапию можно было признать адекватной только у 205 пациентов (19,8% группы высокого риска).

НПОАК обладают большим удобством применения и лучшим соотношением эффективности и безопасности по сравнению с варфарином [2, 4]. Следует отметить, что сравнительных исследований НПОАК между собой не проводилось.

В реальной клинической практике, как и у наших пациентов, преобладает использование антагонистов витамина К [5–10], что во многом определяется высокой стоимостью новых препаратов [4]. Эффективность и безопасность варфарина определяются адекватными подбором и контролем дозы, для оценки которых применяется показатель *время в терапевтическом диапазоне (ВТД) МНО*. Уже достижение значения ВТД $\geq 55\%$ ассоциировано со значительным снижением риска тромбоэмболических осложнений, а риск кровотечений соответствует таковому при назначении ацетилсалициловой кислоты (АСК) [11]. ВТД при терапии варфарином для обеспечения достаточной эффективности и безопасности должно превышать 70% [12, 13]. Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что при ВТД $\geq 70\%$ применение варфарина

может быть предпочтительным [14]. Таким образом, выбор ОАК определяется не только особенностями препарата, но и доступностью регулярного лабораторного контроля МНО, а также тем, насколько врачи и медицинский персонал владеют алгоритмами подбора дозы варфарина.

Кроме того, неоправданно считать целесообразным замену варфарина на другой антитромботический препарат, если его гипокоагуляционный эффект стабилен, а доза не изменяется в течение многих месяцев и даже лет [15, 16].

В нашем одномоментном исследовании ВТД не оценивалось, но можно предположить, что у большинства пациентов не соответствовало рекомендованному экспертами. В подгруппе пациентов, получавших варфарин при поступлении в нашу клинику, МНО в пределах от 2,0 до 3,0 было в 30,8% случаев, более 3,0 у 19,2% и менее 2,0 у 50% пациентов. В то время как вероятность кровотечений при превышении значения 3,0 общепризнана, риск тромбоэмболических осложнений при МНО $< 2,0$ зачастую недооценивается. В сравнении с МНО = 2,0, при значении МНО = 1,7 риск возрастает в два раза, при МНО = 1,5 в три, а при МНО = 1,3 в шесть раз [17]. И даже в случае возникновения инсульта риск 30-дневной летальности при МНО в границах 1,5–1,9 практически такой же, как при МНО менее 1,5, т. е. почти в два раза выше, чем при МНО = 2,0 [18].

В группе высокого риска 412 больных (39,8%) принимали только антиагреганты (339 – АСК, 24 – клопидогрел, 49 – АСК + клопидогрел). Из 407 пациентов принимавших ОАК, антиагреганты получали 47 пациентов (33 – АСК, 10 – клопидогрел и 4 – АСК + клопидогрел). В то же время 215 пациентов, т. е. 20,8% группы высокого риска, не получали никакой антитромботической терапии на момент поступления в стационар.

Группа высокого риска (по шкале $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ баллов) была разделена на две подгруппы: пациенты, принимающие ОАК, и пациенты, не получавшие ОАК. Нами проведен анализ взаимосвязи частоты приема ОАК и основных клинико-демографических характеристик пациентов.

Несмотря на то что возраст и женский пол повышают риск тромбоэмболических осложнений, эти факторы не достаточно учитываются в клинической практике. Так, возраст больных, получавших ОАК ($64,8 \pm 8,9$ года) был меньше, чем у не получавших ОАК ($68,6 \pm 10,1$ года) ($p = 0,007$), в группе высокого риска препараты получали 43,2% мужчин и 36,3% женщин ($\chi^2 = 4,83$, $p = 0,028$). Пациенты, принимавшие ОАК, имели средний балл по шкале $CHADS_2$ $2,3 \pm 1,2$, а не принимавшие – $2,0 \pm 1,1$ ($p = 0,008$). При оценке риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA_2DS_2VASc обе группы имели сходный индекс ($3,6 \pm 1,5$ и $3,7 \pm 1,5$ соответственно, $p = 0,126$). ОАК реже назначались пациентам с повышенным риском кровотечений по шкале HAS-BLED ($1,9 \pm 0,9$ и $2,8 \pm 1,2$ соответственно, $p < 0,001$). С учетом результатов анализа можно предположить, что практические врачи на амбулаторном этапе продолжают назначать ОАК, используя шкалу $CHADS_2$, вместо шкалы CHA_2DS_2VASc , а риск кровотечений по шкале HAS-BLED рассматривают как противопоказание для назначения этого класса препаратов, что не соответствует экспертным рекомендациям 2012 г. [2].

Выявлена взаимосвязь характера клинического течения неклапанной ФП и применения антикоагулянтной терапии. Устойчивая (постоянная и персистирующая формы) ФП наблюдалась у 488 пациентов, а пароксизмальная форма – у 546. ОАК получали 53,5% больных с устойчивой и только 27,1% с пароксизмальной ФП ($\chi^2 = 73,89$, $p < 0,001$). В современных рекомендациях [2] при оценке риска тромбоэмболических осложнений вариант течений ФП не учитывается. Однако метаанализ крупнейших клинических исследований показал, что непароксизмальный тип ФП ассоциирован с повышением риска тромбоэмболических осложнений в 1,355 раза, а у пациентов, не получающих ОАК, – в 1,689 раза [19]. Тем не менее частота применения ОАК и у пациентов с устойчивыми формами, а тем более с пароксизмальной ФП остается недостаточной.

Анализ данных международных программ позволил экспертам выделить ряд барьеров, препятствующих адекватному внедрению в практику современных рекомендаций по применению ОАК у пациентов с неклапанной ФП [4]. Факторы, определяемые пациентом, такие как наличие противопоказаний, отказ от лечения или злоупотребление алкоголем, имеют меньшее значение, чем барьеры, связанные с оказанием медицинской помощи и доступностью адекватного лабораторного контроля или НПОАК. Как и в нашем исследовании, отмечена недооценка врачами риска тромбоэмболических и переоценка риска геморрагических осложнений. Эксперты подчеркивают необходимость комплекса образовательных мероприятий на основе национальных рекомендаций и региональных стандартов, своев-

ременно обновляемых в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества. Для ликвидации административных барьеров целесообразно проведение исследований *эффективность – стоимость* в условиях конкретных стран, обсуждение проблемы с группами пациентов, политиками и в средствах массовой информации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов с ФП неклапанной этиологии, поступающих в клинику, относятся к группе высокого риска тромбоэмболических осложнений. Менее трети больных имеют высокий риск кровотечений, что требует соблюдения осторожности и более тщательного контроля безопасности антитромботической терапии. ОАК принимают менее половины больных с ФП, имеющих по шкале CHA₂DS₂VASc ≥ 2 баллов. В реальной клинической практике антитромботическая терапия может быть признана адекватной только у 19,8% пациентов высокого риска тромбоэмболических событий. Выявлена взаимосвязь применения ОАК с риском по шкалам CHADS₂ и HAS-BLED, но не CHA₂DS₂VASc, а также с такими клинико-демографическими факторами, как возраст, пол, ХСН, ИМ и ОНМК в анамнезе. ОАК чаще получали пациенты с устойчивыми формами ФП. Таким образом, подтверждается необходимость проведения комплекса образовательных и организационных мероприятий, направленных на обеспечение адекватной антитромботической терапии у пациентов с неклапанной ФП, соответствующей действующим клиническим рекомендациям. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991, 22(8): 983-988.
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. *Российский кардиологический журнал*, 2014, 4(102), приложение 3. / Diagnosis and treatment of atrial fibrillation, recommendations of the Russian Society of Cardiology, Russian Society of Arrhythmology and Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*, 2014, 4(102), supplement 3.
3. CardioPulse Articles / Anticoagulants reduce risk of death in atrial fibrillation patients by 38%. *Eur Heart J*, 2016, 37: 860-867.
4. Camm AJ, Pinto FJ, Hankey GJ, Andreotti F, Hobbs FD. Writing committee of the action for stroke prevention alliance. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and atrial fibrillation guidelines in practice: barriers to and strategies for optimal implementation. *Europace*, 2015, 17(7): 1007-1017.
5. Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным РЕГистра КардиоВаскулярных Заболеваний РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2014, 10(4): 366-377. / Lukyanov M.M., Boitsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Y., Vorobyov A.N., Zagrebelskiy A.V. et al. Diagnosis, treatment, concomitant cardiovascular disease and comorbidities in patients diagnosed with «atrial fibrillation» in actual outpatient practice (according to the register of cardiovascular diseases REKVAZA). *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2014, 10(4): 366-377.
6. Линчак Р.М., Компанец О.Г., Недбайкин А.М., Комков Д.С., Юсов А.И. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? *Кардиология*, 2015, 55(6): 34-39. / Linchak R.M., Kompanets O.G., Nedbaykin A.M., Komkov D.S., Yusov A.I. What are the realities of prescription and monitoring of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation in outpatient practice? *Kardiologiya*, 2015, 55 (6): 34-39.
7. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, Haas S et al. GARFIELD Registry Investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63479.
8. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*, 2014, 16: 6-14.
9. Camm AJ, Amarencu P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S et al. XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2016, 37(14): 1145-1153.
10. Chai-Adisakopha C, Hillis C, Isayama T, Lim W, Iorio A, Crowther M. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(11): 2012-2020.
11. An J, Niu F, Lang DT, Jazdzewski KP, Le PT, Rashid N, Meissner B, Mendes R, Dills DG, Aranda G, Bruno A. Stroke and Bleeding Risk Associated With Antithrombotic Therapy for Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in Clinical Practice. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(7). pii: e001921.
12. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*, 2013, 110(6): 1087-107.
13. Björck F, Renlund H, Lip GH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(2): 172-180.
14. Janzic A, Kos M. Cost effectiveness of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation depending on the quality of warfarin anticoagulation control. *Pharmacoeconomics*, 2015, 33(4): 395-408.
15. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 1996, 335(8): 540-546.
16. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2003, 349(11): 1019-1026.
17. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, McGavigan AD. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*, 2016, 37: 1591-1602.
18. White HD, Gruber M, Feizi J et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*, 2007, 167: 239-245.
19. Witt DM, Delate T, Clark NP et al. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. *Blood*, 2007, 114: 952-956.

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



www.warfarin.ru 18+

- Калькулятор CHA2DS2-VASc on-line
- Калькулятор HAS-BLED on-line
- Калькулятор расчёта дозы Варфарина on-line
- Вопросы – ответы специалиста
- Рекомендации по ведению пациентов, принимающих Варфарин
- Анонсы антитромботических школ компании «Такеда»



Сокращённая информация по применению

Торговое название: ВАРФАРИН НИКОМЕД. **МНН:** Варфарин. **Лекарственная форма:** таблетки, 2,5 мг. **Показания к применению:** лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза, эмболии лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбозов и эмболий после инфаркта миокарда; профилактика тромбозов и эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика преходящих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов. **Способ применения и дозы:** Варфарин назначается 1 раз в сутки желательнее в одно и то же время. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению. **Противопоказания:** установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность, тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков C и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами, бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутричерепным кровоизлиянием. **Наиболее частые побочные эффекты:** очень часто: кровоточивость; часто: гиперчувствительность, повышенная чувствительность к варфарину после длительного применения, рвота, тошнота, диарея. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:** лихорадка, гипертиреоз, декомпенсированная сердечная недостаточность, алкоголизм с сопутствующими поражениями печени могут усиливать действие варфарина. При гипотиреозе эффект варфарина может быть снижен. В случае почечной недостаточности или нефротического синдрома повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови, которая в зависимости от сопутствующих заболеваний может приводить как к усилению, так и к снижению эффекта. В случае умеренной печёночной недостаточности эффект варфарина усиливается. Во всех вышеперечисленных состояниях должно проводиться тщательное мониторирование уровня МНО. Не следует принимать варфарин пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции в связи с наличием в составе препарата лактозы. Лечение пациентов пожилого возраста должно проводиться с особыми предосторожностями, т.к. синтез факторов свёртывания и печёночный метаболизм у таких пациентов снижается, вследствие чего может наступить чрезмерный эффект от действия варфарина. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: +7 (495) 933 5511, ф.: +7 (495) 502 1625
www.takeda.com.ru, www.warfarin.ru
Варфарин Никомед: рег. уд. № П N013469/01. Дата выпуска рекламы: август 2016.



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

На правах рекламы

В.А. САНДРИКОВ, д.м.н., профессор, Т.Ю. КУЛАГИНА, к.м.н., Е.Ю. ВАН, к.м.н., Е.В. БЕРЕЗИНА, к.м.н., А.А. ЕРЕМЕНКО, д.м.н., профессор, М.А. БАБАЕВ, к.м.н.
Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА В ОЦЕНКЕ ПОЦИКЛОВОГО АНАЛИЗА МЕХАНИКИ СЕРДЦА

У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В работе анализируются результаты лечения больных под действием левосимендана, основанные на алгоритме оценки функции миокарда по данным эхокардиографии. Результаты оценивались по показателям гемодинамики – фракции изгнания, давления в легочной артерии, ударному выбросу и скорости сокращения миокарда ($dVol/dt$), которая строилась в автоматическом режиме в виде диаграммы «поток – объем». Вектора скорости сокращения характеризуют асинхронность миокарда с учетом кардиомеханики в виде поциклового анализа механики сердца. Доказана эффективность действия левосимендана у кардиохирургических больных с исходно низкой фракцией изгнания левого желудочка.

Ключевые слова: эхокардиография, биомеханика миокарда, скорость смещения миокарда, диаграмма «поток – объем», левосимендан.

V.A. SANDRIKOV, MD, Prof., T.Y. KULAGINA, PhD in medicine, E.Y. VAN, PhD in medicine, E.V. BEREZINA, PhD in medicine, A.A. EREMENKO, MD, Prof., M.A. BABAEV, PhD in medicine
Petrovsky Scientific Center of Surgery, Moscow
NEW POSSIBILITIES OF ECHOCARDIOGRAPHIC METHOD IN EVALUATION OF CYCLE ANALYSIS OF CARDIAC MECHANICS IN CARDIOGRAPHIC PATIENTS

The article provides analysis of results of patient therapy under effect of levosimendan based on algorithm of evaluation of myocardium function on the basis of echocardiographic data. The results were evaluated on hemodynamic indicators – ejection fraction, pressure in the pulmonary artery, stroke output and myocardium contraction speed ($dVol/dt$), that were plotted in the automatic regime as a chart “Flow – Volume”. Vectors of the contraction speed characterize asynchronous behavior of the myocardium taking into account cardiomechanics in the form of cycle analysis of the cardiac mechanics. Effectiveness of levosimendan effect in cardiosurgical patients with the initially low ejection fraction of the left ventricle was proved.

Keywords: echocardiography, myocardium biomechanics, myocardium displacement speed, “Flow-Volume” chart, levosimendan.

ВВЕДЕНИЕ

Определение резервов миокарда является необходимым и обязательным этапом при выборе метода лечения у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функционального класса (ФК) [1, 2, 3].

Однако, несмотря на прогресс в развитии методов функциональной и лучевой диагностики, проблема оценки степени инвалидизации миокарда, в силу крайней тяжести данной группы пациентов, на настоящий момент остается нерешенной. Применение стандартных тестов в виде физических или фармакологический нагрузок, определяющих резервы миокарда, не всегда возможно из-за тяжести состояния больных и высокого риска развития побочных эффектов (нарушение ритма сердца, увеличение потребления кислорода миокардом и др.). Вышеизложенные причины послужили поводом к поиску комплекса методов диагностики, позволяющих выполнять

оценку функции миокарда и сердца в целом с учетом регистрации биомеханики сокращения, характеризующей резервные возможности гемодинамики, а также более точно оценивать результаты лечебного действия.

В настоящей работе показана возможность применения поциклового анализа механики сердца после лечебно-диагностической инфузии левосимендана для оценки резервов миокарда у кардиохирургических больных с ХСН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировано 45 пациентов (средний возраст 42 ± 4 года), которым до операции с целью компенсации кровообращения вводился левосимендан. В основном это были пациенты III-IV ФК (NYHA). Методика введения во всех случаях была стандартной и описана в предыдущих работах [2]. Все пациенты обследовались не менее двух раз до и после введения левосимендана через 7–8 ч после инфузии.

В состоянии покоя выполняли трансторакальную эхокардиографию на приборе экспертного класса VIVID E9 (GE HC, USA) мультисигментным матричным датчиком 3,5–5,5 МГц по стандартной методике с обязательной регистрацией отведения ЭКГ. Трансторакальное эхокардиографическое исследование включало: серошкальные М-модальное и двухмерное исследования, цветное, импульсно-волновое и постоянно-волновое доплеровские исследования кровотоков через митральный, аортальный и трикуспидальный клапаны. Перед исследованием измеряли артериальное давление (АД) в обязательном порядке. Результаты в виде статических и движущихся изображений (продолжительностью до 3 кардициклов) сохраняли в памяти рабочей станции "Echopac 7" (GE Vingmed Ultrasound, USA) и удаленном сервере для последующего количественного анализа и постобработки на собственной рабочей станции (Мультивокс, Гаммамед-П, РФ). Диаграмма «поток – объем» строится автоматически по временным параметрам и представляет собой замкнутую кривую (рис. 1), описывающую фазы систолы (часть кривой, расположенная под осью абсцисс) и диастолы (верхняя часть кривой, расположенная над осью абсцисс). Фазы определяются автоматически по электрокардиограмме, динамике изменения объема и скорости изменения объема. Также, на диаграмме различными цветами обозначены фазы сокращения и расслабления желудочка.

Оценку функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) проводили на основе измерения геометрии полостей сердца и определения основных показателей центральной гемодинамики: объемных параметров камер сердца, скоростных показателей кровотоков, давления в малом круге кровообращения, длительности фаз сердечного цикла. Пиковое систолическое давление в легочной артерии (РЛА) определяли по формуле $P = 79 - 0,45 \times (AcT \times 1000)$ путем регистрации систолического потока в стволе ЛА в режиме импульсно-волновой доплерографии (Kwang-Leung-Chean et. al), а также по максимальному градиенту давления трикуспидальной регургитации в режиме постоянно-волновой доплерографии. Конечный систолический (КСО) и конечный диастолический (КДО) объемы ЛЖ и фракцию изгнания (ФИ) определяли из апикальной четырехкамерной и двухкамерной позиций по методу дисков или модификации метода Sympson. Кроме этого оценивали скорость изменения объема ($dVol/dt$) в период систолы и диастолы основываясь на диаграмме «поток-объем» [4, 5, 6].

Исследование было выполнено у больной Л. 55 лет с диагнозом: хронический вирусно-иммунный миокардит с исходом в дилатационную кардиомиопатию (пролеченный кортикостероидами и цитостатиками), вне обострения. Относительная недостаточность митрального клапана 3-й степени, трикуспидального клапана 1-й степени, легочная гипертензия 2-й степени.

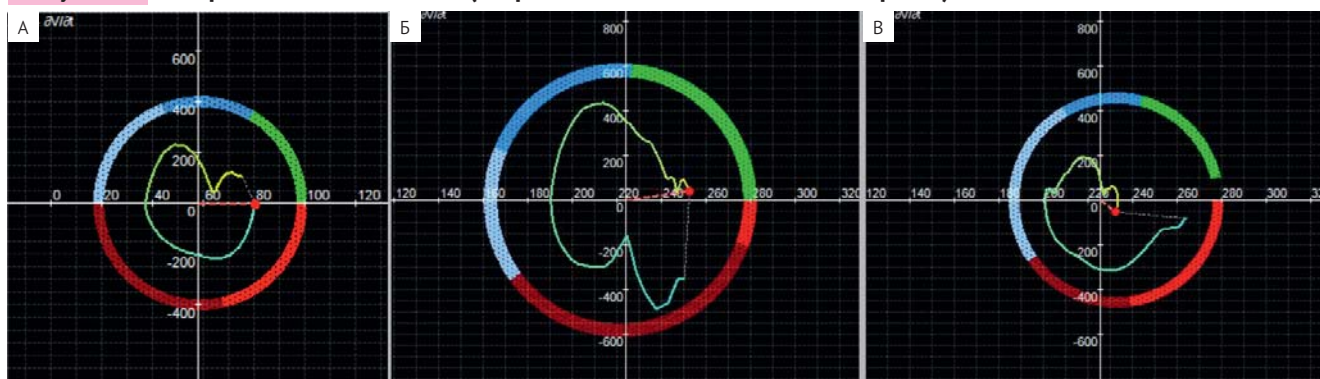
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Нарушения ритма сердца и проводимости: полная блокада левой ножки пучка Гиса, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (трепетание предсердий), желудочковая экстрасистолия, пробежки неустойчивой и устойчивой желудочковой тахикардии (в анамнезе). Имплантация сердечной ресинхронизирующей системы с функцией кардиовертера-дефибриллятора (CRT-D) Medtronic. Гипертоническая болезнь 2 стадии, 3 степени, риск 3. Недостаточность кровообращения II-III ФК (NYHA).

В связи с отсутствием прямых противопоказаний (отсутствие желудочковых нарушений ритма, эпизодов гипотензии при суточном мониторинге ЭКГ и АД, удовлетворительные показатели выделительной функции почек) с целью определения резервов миокарда и тактики лечения пациента (по разработанной методике в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского [2]) выполнена лечебно-диагностическая 24-часовая инфузия левосимендана (начальная доза 0,025 мкг/кг/мин, средняя дозировка 0,15 мкг/кг/мин).

С помощью прикроватной мониторной системы General Electric (CARE SCAPE Monitor B650) осуществлялся контроль показателей центральной гемодинамики: измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС). Выполнялся учет суточного диуреза. До начала и после окончания инфузии левосимендана иммунофлюоресцентным методом определяли концентрацию мозгового

Рисунок 1. Диаграмма «поток – объем» (направление движения по часовой стрелке)



В норме (А), у больной с ХСН до инфузии левосимендана (Б), у той же больной после инфузии левосимендана (В). По горизонтальной оси – объем левого желудочка (Vol), по вертикальной оси – скорость изменения объема ($dVol/dt$). Кривая под горизонтальной осью отражает изменение потока в систолу, над осью – в диастолу. Цветовая гамма: красный цвет – систола, голубой – ранняя диастола, зеленый – поздняя диастола и сокращение предсердий.

Рисунок 2. Эхокардиография

Апикальная 4-камерная позиция, различным цветом обозначены 6 сегментов левого желудочка. Векторы скоростей смещения миокарда левого желудочка в норме (А), у больной с ХСН до инфузии левосимендана (Б), и после инфузии левосимендана в фазу максимального изгнания. Желтый и бордовый цвет – базальный отдел; голубой и темно-синий – срединный отдел; зеленый и розовый – верхушка.

натрийуретического пептида В-типа (BNP, пг/мл) как маркера степени выраженности сердечной недостаточности (аппарат Abbot Architect 2000i).

РЕЗУЛЬТАТЫ

До инфузии левосимендана у больной ЧСС составила 77 уд в мин., АД 110 /60 мм рт. ст., уровень мозгового натрийуретического пептида В-типа (BNP) 1500 пг/мл.

По данным трансторакальной эхокардиографии ЛЖ шарообразной формы, с повышенной трабекулярностью миокарда в области верхушки. КДО – 322 мл, КСО – 238 мл, ударный объем (УО) – 84 мл, ФИ – 26 %. Локальная сократимость – диффузный гипо-акинез всех сегментов ЛЖ. Скорость изменения объема (dVol/dt s) в систолу – 485 мл/с, в диастолу (dVol/dt d) 445 мл/с (рис. 2).

Правый желудочек 3,0 см (N до 3,0 см). В правых отделах лоцируются электроды ЭКС. Межжелудочковая перегородка значительно выгнута в сторону правого желудочка. Размеры левого предсердия (ЛП): М-режим – 4,2 см, апикальная позиция – 4,3 x 5,5 см. Размеры правого предсердия: апикальная позиция – 3,9 x 4,3 см.

Аорта: уплотнение стенок. Аортальный клапан – уплотнение створок, включения кальция в фиброзном кольце. Систолический кровоток: Vmax 1,1 м/с, PGr 5,3/3,0 мм рт. ст., регургитации нет.

Митральный клапан: диаметр фиброзного кольца 33 мм. Диастолический кровоток: рестриктивный E 0,9 м/с, A 0,4 м/с, E/A 2,25, E> A, Vmax 0,9 м/с, PGr 3,9 мм рт. ст. При цветовом доплеровском картировании (ЦДК): митральная регургитация 3 степени. Широкая струя, достигает верхней трети ЛП, PISA 1,0 см², площадь ЛП – 27 см², Spgr – 9,1 см², по соотношению площадей митральная регургитация составляет 33,7 %, что соответствует 3 степени.

Трикуспидальный клапан: диаметр фиброзного кольца 31 мм; диастолический поток: Vmax 0,5 м/с, PGr 1,2 мм рт. ст. При ЦДК: регургитация 1 степени. PGrtr – 50 мм рт. ст. Легочная артерия: РЛА - пиковый градиент 55 мм рт. ст., Vmax 0,7 м/с, PGr 1,8 мм рт. ст. При ЦДК – регургитация 0–1 степени.

Нижняя полая вена: диаметр 25 мм. На вдохе спадается < 50%. Межжелудочковая асинхрония: 48 мс (N<40 мс). Время диастолы 42 %.

Заключение: Состояние после имплантации системы CRT-D от 25.03.2011 г., реимплантации CRT-D от 05.06.2014г. Дилатация левых отделов сердца, преимущественно ЛЖ. Выраженное снижение глобальной и локальной систолической функции ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ 2 типа. Атеросклеротическое поражение корня аорты. Митральная анулоэктазия. Митральная недостаточность 3 степени. Трикуспидальная недостаточность 1 степени. Недостаточность клапана легочной артерии 0-1 степени. Легочная гипертензия 2 степени. Незначительная межжелудочковая асинхрония.

Пациентке была выполнена операция: пластика трикуспидального клапана по Де Вега. Пластика ЛЖ. Хордосохраняющее протезирование митрального клапана механическим протезом Carbomedics Optiform №29. Течение послеоперационного периода неосложненное. На 2-е сутки в удовлетворительном состоянии переведена из отделения реанимации в стационар.

Во время инфузии препарата падения АД, нарушений ритма и проводимости сердца не наблюдалось. Левосимендан положительно влиял на параметры гемодинамики: по сравнению с исходным уровнем отмечено увеличение ФИ с 26 до 35% и УО ЛЖ с 84 до 97мл (рис. 3). После инфузии снизились давление в легочной артерии с 55 до 36 мм рт. ст.), КДО (с 322 до 279 мл), КСО (с 238 до 182 мл) и концентрации BNP (с 1500 до 600 пг/мл). Почасовой диурез увеличился на 28 %. При этом скорость изменения объема (dVol/dt s) в период систолы пришла практически к нормальным значениям 263 мл/с. Норма – 255 мл/с. Скорость изменения объема в диастолу составила 200 мл/с. Норма – 264 мл/с.

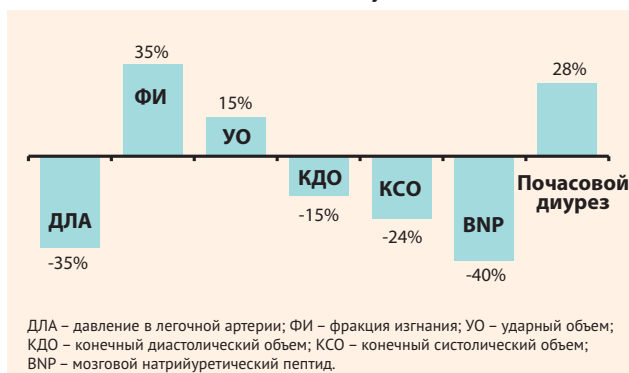
ОБСУЖДЕНИЕ

Полноценность диагностики нарушений центральной или периферической гемодинамики зависит от объема зарегистрированной информации, способа ее обра-

ботки для выявления значимых признаков клинико-физиологического содержания и формы отображения признаков, подлежащих анализу. Традиционные приемы диагностики заключаются в анализе особенностей формы зарегистрированных первичных кривых и некоторых числовых индексов. Стремление расширить объем информации за счет увеличения числа регистрируемых показателей приводит к необходимости отображать и оценивать значительный массив цифрового материала, многократно превышающий число первичных признаков. Необходимость повышения оперативности и точности клинической диагностики требует поиска более рациональных способов обработки и отображения информации, регистрируемой стандартными способами. Этому способствует и поцикловый анализ механики сердца.

Для оценки систолической функции ЛЖ нами выбрана фаза максимального изгнания, когда скорость изменения объема ЛЖ наибольшая, а все векторы скоростей смещения (сокращения) миокарда в норме направлены внутрь полости ЛЖ (рис. 2А). В данном случае у больной с ХСН и умеренной межжелудочковой асинхронией сокращения (до 60 мс, в данном примере 48 мс) наблюдалась отчетливо выраженная гетерогенность и асинхронность сокращения различных сегментов миокарда ЛЖ и, в особенности, межжелудочковой перегородки и противоположных стенок (рис. 2Б). Векторы скоростей смещения не только разнонаправлены, но имеют меньшую амплитуду, что в конечном итоге регистрируется в виде снижения насосных коэффициентов и в частности ФИ, при этом на диаграмме «поток-объем» нижняя часть кривой, отражающая систолу ЛЖ, приобретает вид двухфазной, напоминающей диастолическую в норме, т.е. сокращение происходит в два этапа, с потерей эффективности выброса и большими энерготратами (рис. 1Б). Отмечается асинхронное сокращение миокарда ЛЖ в период систолы, что трактуется как нарушение сократительной функции миокарда. В период диастолы - монофазный поток, отсутствует ранняя и поздняя диастола - выраженная диастолическая дисфункция. После инфузии левосимендана наблюдается возвращение синхронности сокращения различных и, особенно, противоположных сегментов миокарда ЛЖ на фоне уменьшения межжелудочковой асинхронии (до 42 мс) (рис. 2В). Диаграмма «поток-объем» изменяется и приближается по форме к нормальной кривой (рис. 1В).

Рисунок 3. Динамика показателей кровообращения после введения левосимендана у пациентки с ХСН 4 ФК



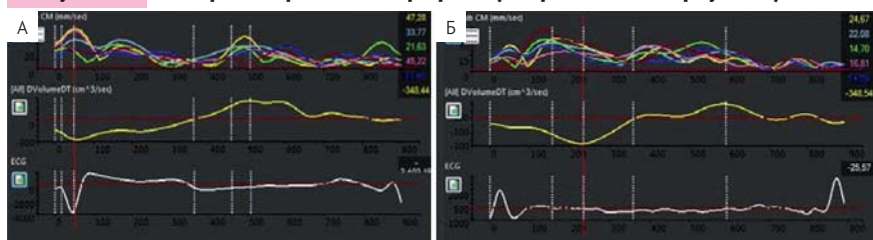
Более яркие изменения наблюдаются в период систолы – однофазная структура с отчетливой точкой максимального изгнания несколько смещенной влево, что свидетельствует о частичном улучшении сократительной функции миокарда [5]. Однако диастолическая функция на фоне сохраняющейся недостаточности митрального клапана и выраженной объемной перегрузки остается нарушенной, что проявляется незавершенностью диастолы. Тем не менее по многим гемодинамическим показателям отмечается отчетливая положительная динамика (рис. 3).

На рисунке 4 представлены синхронизированные графики скоростей смещения миокарда ЛЖ, кривой скорости изменения объема ЛЖ и электрокардиограммы у больных с ХСН до (рис. 4А) и после инфузии левосимендана (рис. 4Б). Обращает на себя внимание совпадение пиков скоростей сокращения миокарда в систолу и сохраняющаяся асинхронность в диастолу после использования левосимендана. Таким образом, хороший ответ на инфузию левосимендана, по оценке динамики эхокардиографических данных, свидетельствует о достаточном функциональном резерве миокарда.

Как известно, сокращение сердца сопровождается циклическими изменениями его объемов и конфигураций, отражающими механическую деятельность этого органа. Естественно, что геометрия этих изменений и внутрисердечная гемодинамика должны обладать количественной взаимосвязью. Ключом к анализу поцикловой работы сердца является объективная регистрация сокращений сердца с одновременной оценкой гемодинамики.

Изучение линейных и нелинейных характеристик сокращений сердца осуществляли методом построения и оценки векторов смещения. Учитывая сложность проблемы, мы позволили себе решить ее с новых позиций, через регистрацию локальных изменений скоростей смещения миокарда воссоздавать целостную картину механики сердца не только по направлению и величине векторов, но и с помощью построения рабочих диаграмм «поток – объем». Это

Рисунок 4. Синхронизированные графики (направление сверху вниз)



У больной с ХСН до инфузии левосимендана (А), у той же больной после инфузии левосимендана (Б): кривые скоростей смещения миокарда за один кардицикл (по оси x – частота кадров, по оси y – скорость смещения. Цвет кривых см. обозначения к рисунку 3, скорости изменения объема ЛЖ, электрокардиограмма.

позволяет по динамическим сериям ультразвуковых изображений производить слежение за контуром желудочков сердца [4].

Основные фазы сердечного цикла: изоволюмического сокращения, максимального изгнания, изоволюмического расслабления, ранней диастолы были использованы нами при исследовании скоростей смещения миокарда для более детальной оценки сократительной функции. Анализ сердечной механики в соответствии с фазовой структурой сердечного цикла предполагает не только временной анализ собственно сердечного выброса, но и взаимодействия как минимум трех детерминант – объема желудочка, состояние малого круга кровообращения и механики сокращения и расслабления стенок сердца [7]. Разумеется, не стоит анализировать отдельно выбранный параметр в оценке эффективности того или иного метода лечения. Это объясняется в первую очередь тем, что все процессы в организме нелинейны и могут быть связаны между собой опосредованно. Это и наблюдается при введении левосимендана.

Почечный анализ механики сердца мы проводили с использованием регистрации скорости смещения миокарда основанный на автоматизированном методе построения рабочих диаграмм сердца. Эти методы были проверены при различной патологии сердечно-сосудистой системы и оказались высокоинформативными во многих клинических ситуациях. В частности, при оценке защиты миокарда от гипоксии в ходе операции, при оценке адекватности хирургической коррекции пороков, для дифференцировки «миокардиального» от других факторов острой сердечно-сосудистой недостаточности, при внешнем управлении кислородтранспортной функцией кардиореспираторной системы [7, 8]. Метод почечного анализа механики сердца вполне, с нашей точки зрения, себя оправдывает. Построение двух- и трехмерных почечных диаграмм, отражающие работу сердца в систолу и диастолу, фактически позволяет визуализировать насосную функцию сердца, включая его сократимость, что, с нашей точки зрения, является удачной и очень перспективной альтернативой широ-

ко распространенному, но малоприменимому вычислению различных «насосных» и «инотропных» коэффициентов.

Это практически график работы сердца (рис. 1), показывающий взаимосвязанные процессы по изменению двух параметров, характеризующих процесс сокращения и заполнения сердца во время сердечного цикла.

У здоровых людей диаграмма «поток – объем» состоит из систолического изменения потока и объема крови, которые приходятся на фазу ранней систолы. При этом самая нижняя точка на диаграмме соответствует показателю систолической $dVol/dt(s)$. Максимальная скорость изменения объема ЛЖ $dVol/dt(d)$ при его наполнении наблюдается преимущественно в фазу ранней диастолы или пассивного всасывания, при этом на долю систолы предсердий приходится не более 20% от КДО ЛЖ.

Таким образом, объединение информации об изменении потока и объема желудочка за сердечный цикл со скоростями смещения сегментов миокарда на базальном, срединном и верхушечном уровнях ЛЖ являются показателями отражающие функцию систолы и диастолы [5, 6].

Помимо визуального представления интерес представляет количественная информация, отражающая функцию миокарда и клапанного аппарата сердца и содержащаяся в диаграмме. К ним принадлежат отклонения участков, соответствующих заполнению и изгнанию крови из желудочков. Рассматриваются фрагменты диаграммы, соответствующие фазовой структуре сердечного цикла и, в первую очередь, в различные периоды фаз систолы и диастолы.

Полученные результаты клинического и инструментального обследования достаточно оптимистичны и вселяют надежду, что на современном этапе развития медицины мы имеем высокоэффективный способ оценки резервных возможностей миокарда. Метод регистрации биомеханики сокращения миокарда позволяет воссоединить изменения гемодинамики с учетом всех детерминант, которые участвуют в регуляции сердечного выброса.



ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2013, 81(7): 379-472. / National guidelines PRAS, RKO and PHMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Journal of Cardiac Failure*, 2013, 81(7): 379-472.
2. Еременко А.А., Бабаев М.А., Фоминых М.В., Колпаков П.Е., Федуллова С.В. Использование левосимендана для оценки резервных возможностей миокарда у кардиохирургических пациентов с сердечной недостаточностью. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2013, 1: 81-86. / Erements A.A., Babaev M.A., Fominykh M.V., Kolpakov P.E., Fedulova S.V. Use levosimendan to assess the reserve capacity of cardiac infarction in patients with heart failure. *Cardiology and cardiovascular surgery*, 2013, 1: 81-86.
3. Лобачева Г.В. Абдугаппаров Б.А., Абасов Ф.Х. Случаи успешного лечения сердечной недостаточности после кардиохирургических вмешательств. *Анестезиология и реаниматология*, 2013, 5: 56-57. / Lobacheva G.V., Abdugapparov B.A., Abasov F.H. Cases of successful treatment of heart failure after cardiac surgeries. *Anesteziologya and reanimatologiya*, 2013, 5: 56-57.
4. Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю., Гаврилов А.В., Архипов И.В. Патент на изобретение №2354301. Способ диагностики недостаточности сократительной функции миокарда от 10.10.2007. / Sandrikov V.A., Kulagina T.Yu., Gavrilov A.V., Arkhipov I.V. Medical patent №2354301. A method to diagnose heart pump failure 10.10.2007.
5. Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю., Ван Е.Ю., Дземешкевич С.Л., Гаврилов А.В., Архипов И.В. Диаграмма «поток-объем» у пациентов с аортальным стенозом (сообщение 1). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*, 2010, 6: 56-64. / Sandrikov V.A., Kulagina T.Yu., Van Ye. Yu., Dzemeshkevich S.L., Gavrilov A.V., Arkhipov I.V. «Flow-volume» diagram in patients with aortic stenosis. *Ultrasound functional diagnostics*, 2010, 6: 56-64.
6. Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю., Ван Е.Ю., Березина Е.В. Диастолическая дисфункция миокарда у пациентов с аортальной недостаточностью. Диаграмма «поток – объем». *Ультразвуковая и функциональная диагностика*, 2012, 2: 84-93. / Sandrikov V.A., Kulagina T.Yu., Van Ye. Yu., Berezina E.V. Myocardial Diastolic Dysfunction in Patients with Aortic Insufficiency. Flow-volume Loop. *Ultrasound functional diagnostics*, 2012, 2: 84-94.
7. Константинов Б.А., Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю. Деформация миокарда и насосная функция сердца. 1-е издание. М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2006, 304с.: ил. / Konstantinov B.A., Sandrikov V.A., Kulagina T.Yu. Myocardial strain and heart pump function. 1-st edition. M.: LLC «Firma STROM», 2006, 304 p.
8. Opie L. Heart physiology. From cell to circulation. Philadelphia. 2004, 648 p.

САМОКОНТРОЛЬ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ:

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ

В статье представлены данные об эффективности и правилах самоконтроля уровня сахара в крови. Анализируются различные типы глюкометров, их возможности и ограничения. Подробно описаны преимущества технологии «Без кодирования», используемые в глюкометрах компании Ascensia Diabetes Care*, и практические рекомендации по их применению.

Ключевые слова: самоконтроль, глюкометр, сахарный диабет.

M.N. MAMEDOV, PhD, Prof., State Scientific and Research Preventive Medicine Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow
SELF-CONTROL AT DIABETES MELLITUS: MODERN TECHNOLOGIES APPLICATION IN DOMESTIC CONDITIONS

The article deals with effectiveness and rules of blood sugar self-control. Various types of glucometers area analyzed, their possibilities and limitations. Advantages of the “No coding” technologies used in Bayer glucometers are described in detail and practical recommendations on their application are provided.

Keywords: self-control, glucometer, diabetes mellitus.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – ПАНДЕМИЯ XXI ВЕКА

Сахарный диабет (СД) объединяет группу метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, возникающей в результате нарушения секреции инсулина и/или действия инсулина. Эксперты ВОЗ объявили СД 2-го типа пандемией XXI в. [1]. По данным Международной диабетической федерации (IDF), к 2011 г. численность больных СД в мире составила 366 млн человек. По данным Государственного регистра РФ, больных СД на январь 2011 г. насчитывается 3,4 млн, из них: 10% – СД 1-го типа и 90% – СД 2-го типа. Специалисты предполагают, что реальная распространенность диабета в России составляет не менее 10 млн человек [2].

Нормальным уровнем глюкозы в крови натощак по плазме крови принято считать концентрацию до 6,1 ммоль/л, через 2 ч после еды концентрация глюкозы в крови не должна превышать уровень 7,8 ммоль/л. При СД эти показатели превышают допустимый нормальный уровень, и даже через 2 ч после еды уровень глюкозы крови становится выше 11,1 ммоль/л. Если рассматривать цельную кровь, то натощак должно быть не более 5,5 ммоль/л. В плазме концентрация глюкозы выше примерно на 12%, чем в цельной крови [3].

Благодаря интенсивному и качественному контролю уровня сахара частота некоторых осложнений СД, в частности микрососудистых осложнений (нефропатия, нейропатия и т. д.), уменьшилась [4]. Однако вопросы продолжительности и качества жизни пациентов с СД являются актуальной проблемой медицины, т. к. у большинства пациентов имеется коморбидность соматических заболеваний и сочетание трех и более факторов риска. Наряду с эффективным подбором сахароснижающей терапии,

контроль уровня сахара является важным фактором оптимизации гликемического статуса пациентов с СД.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ САМОКОНТРОЛЯ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ

Самоконтроль является важным методом управления факторами риска [5]. Врач/медработник за короткий визит и недолгое общение может только выявить тот или иной фактор и назначить лечение. А остальное время пациент остается со своими проблемами один на один. Безусловно, мотивация и информированность – важные шаги в контроле факторов риска.

Самоконтроль уровня сахара в крови – это регулярный контроль гликемии обученными пациентами или членами их семей, анализ полученных результатов, учет режима питания и физической активности, умение проводить самостоятельную коррекцию лечения в зависимости от меняющихся условий дня.

Осуществление самоконтроля позволяет максимально быстро определить уровень сахара крови, достоверно подтверждает низкий сахар, является лучшим ориентиром для коррекции лечения, позволяет достоверно оценивать уровень сахара крови, изменяющегося под действием инсулина, пищи и физических нагрузок.

Целевые параметры самоконтроля гликемии:

- сахар крови перед едой – не выше 6,1 ммоль/л (по плазме крови),
- через 2 ч после еды – не выше 7,8 ммоль/л (по плазме крови) [3, 5].

СД 2-го типа – это заболевание, возникающее в зрелом возрасте, после 40 лет. При этом инсулин вырабатывается в достаточном количестве, однако ткани резистентны к нему. Лишь на поздних стадиях СД 2-го типа выработка инсулина снижается. Поэтому пациенты с СД 2-го типа получают в начале заболевания оральные противодиабетические препараты. На этой стадии диабета

* Компания Ascensia Diabetes Care была образована в 2016 г. в результате приобретения подразделения Bayer Diabetes Care компанией Panasonic Healthcare Holdings.

им рекомендуется проводить самоконтроль в среднем 1–2 раза в день. Поэтому обычно им необходима 1 упаковка тест-полосок на 1–3 мес.

Если же пациенту назначен инсулин, то самоконтроль он должен проводить чаще – 3–8 раз в день, как и при СД 1-го типа. Таким образом, ему понадобится 2–3 упаковки тест-полосок в месяц.

Больные СД часто привыкают жить «на повышенных сахарах» и физически не ощущают, когда его уровень повышается. Но хорошее самочувствие вовсе не означает хорошую компенсацию СД.

В зависимости от типа и уровня компенсации гликемии рекомендуется следующая схема самоконтроля сахара крови (табл. 1).

Таблица 1. Частота самоконтроля уровня сахара

Тип СД	Частота самоконтроля
СД 2-го типа	При компенсации СД: 1–7 раз в неделю (перед и после еды). При декомпенсации СД: 1–4 раза в сутки. При заболеваниях, существенных переменах образа жизни – 4–8 раз в день. В случае лечения инсулином – аналогично рекомендациям при СД 1-го типа
СД 1-го типа	Ежедневно перед основными приемами пищи (или перед каждой инъекцией инсулина) и перед сном, т. е. не менее 3–4 раза в сутки. Периодически – через 2 ч после еды. Более часто – при заболевании, занятиях спортом, во время отдыха и т. д.

Пациентам с ранними нарушениями углеводного обмена (предиабет) достаточно 2–3 раза в месяц определять сахар крови натощак и через 2 ч после еды. Все современные глюкометры пересчитывают результат сахара крови по плазме.

ПРИБОРЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ

На сегодняшний день на рынке представлено более десяти видов портативных глюкометров от ведущих мировых компаний [6]. Несмотря на некоторую схожесть принципов работы, эти приборы различаются по техническим возможностям и методам определения уровня сахара в крови, что и определяет их точность и надежность при длительном применении.

Что влияет на точность определения глюкозы крови сегодня?

Со стороны пользователя:

- Кодирование/калибровка.
- Использование «правильного» образца крови.
- Влажные и грязные руки.
- «Недозаполнение» кровью тест-полоски.
- Срок годности и условия хранения тест-полосок.

Ограничения метода измерения (системы):

- Уровень гематокрита крови.

■ Интерференция (кислород, мальтоза, лекарственные препараты и другие агенты).

■ Температура и влажность окружающей среды.

Ниже перечислены ситуации, когда глюкометр может показать неверный результат.

1. При низком или высоком гематокрите крови. Низкий гематокрит может быть при анемии, кровопотере, недоедании и лейкозе. Высокий гематокрит может быть следствием обезвоживания, может наблюдаться при хронических обструктивных болезнях легких и других болезнях легких, полученных в результате курения. Высокий гематокрит также наблюдается у беременных.
2. В случае присутствия в крови неглюкозных сахаров (галактозы, мальтозы и др.). Содержатся в молочных продуктах, пиве, сахарной свекле и жевательной резинке, в растворах для перитонеального диализа и в растворах иммуноглобулинов. Уровень галактозы повышается при галактоземии.
3. При приеме лекарственных препаратов (парацетамол, аскорбиновая кислота, витамин С, ацетилсалициловая кислота). При приеме лекарственных препаратов результаты измерений могут значительно искажаться при высоких содержаниях этих веществ в крови.
4. В случае присутствия в крови других сильных окислителей (мочевой кислоты, билирубина) и липидов. Выбрасываются в кровь при ожирении, подагре, почечной недостаточности, при болезнях печени и гепатитах, при злоупотреблении алкоголем и при диете с высоким содержанием пуринов, при обильном потреблении жиров и масел в пищу.

Глюкоза в капле крови, которая помещается на тест-полоску, взаимодействует с реактивами, которые были внесены в тест-полоску в процессе производства. Вариативность реактивности тест-полосок является следствием различий в компонентах сырья и других производственных переменных в разных партиях тест-полосок. Реактивность каждой партии тест-полосок измеряется, и благодаря этому можно определить наилучшую калибровочную кривую в каждой партии. Процесс, в ходе которого глюкометру передается наилучший код калибровки данной партии тест-полосок, называется «кодирование».

Больные СД часто привыкают жить «на повышенных сахарах» и физически не ощущают, когда его уровень повышается. Но хорошее самочувствие вовсе не означает хорошую компенсацию СД

Почему производители вообще говорят о кодировании?

- Вариации в материалах/компонентах и производственных процессах – это реальность.
- Эти вариации влияют на реактивность партии лота тест-полосок.
- Кодирование устанавливается для каждой партии тест-полосок, чтобы компенсировать эти влияния.

Правильная кодировка глюкометра является необходимым условием для работы всех существующих глюкометров. По данным различных исследований:

- 1 из 6 человек кодирует свой глюкометр неправильно (Kristensen and Baum).
- Только 54% пациентов понимают необходимость кодирования (Canadian Clinic Program [3 600 пациентов]).
- 75% пациентов не всегда кодируют свои приборы верно (Nationwide HCP survey в США).

КАК РАБОТАЕТ ТЕХНОЛОГИЯ «БЕЗ КОДИРОВАНИЯ»?

Компания Bayer первой в мире стала предлагать потребителям средства для самостоятельного определения уровня глюкозы, начав с выпуска простейших инструментов, но в те времена по-настоящему революционных: быстрорастворимых таблеток и тест-полосок для определения сахара в моче.

Именно компания Bayer первой в мире выпустила портативный глюкометр, который в то время имел громоздкие размеры и был довольно тяжел. Продолжая идти по пути прогресса, в 2006 г. был выпущен портативный прибор для определения уровня гликированного гемоглобина A1C Now+, а в 2007 г. поступил в продажу глюкометр с революционной технологией «Без кодирования».

Глюкометры с технологией «Без кодирования» имеют встроенную автоматическую функцию, устраняющую

необходимость этапа ручной кодировки, который может иногда пропускаться пользователем, что приводит к ошибкам в показателях глюкозы крови. Калибровка глюкометров с технологией «Без кодирования» выполняется автоматически каждый раз, когда тест-полоски вставляются в глюкометр. Тест-полоски с ферментом FAD-GDH и новым медиатором обеспечивают стабильно большое соотношение полезного сигнала и шума, что позволяет точно считывать показания глюкозы в крови, даже при низком уровне глюкозы.

Мультиимпульсная технология использует для анализа образца несколько электрических импульсов с целью повышения точности измерения. Собранные результаты дают более полную картину, чем результат одиночного измерения, а конечный результат вычисляется с помощью сложных формул патентованного алгоритма

В сравнении с глюкометрами, кодируемыми вручную, глюкометры с технологией «Без кодирования» обеспечивают:

- снижение риска ошибки:
 - возросла уверенность в точности измерений уровня глюкозы в крови,
 - сократился риск ошибок в дозе инсулина;



РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ



Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.

ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru

Таблица 2. Основные принципы работы глюкометра с мультимпульсной технологией и новым патентованным алгоритмом

Глюкометр автоматически «считывает» код тест-полоски
Универсальность пробы крови: капиллярная, венозная, артериальная
«Капиллярное» заполнение тест-полоски
Минимальная чувствительность к ацетаминифену, мочевой и аскорбиновой кислотам. Нет интерференции с мальтозой и галактозой
Автоматическая коррекция показаний с учетом уровня гематокрита от 0 до 70%
Автоматическая маркировка контрольных значений (они «выключены» из расчета средних значений)
Соответствует требованиям ISO 15197: 2013 (количество результатов, соответствующих требованиям ISO – 600 из 600 (100%)) [7]
Быстрое время измерения – 5 с
Память на 480 результатов
Большой диапазон значений глюкозы (0,6–33,3 ммоль/л)
Рабочий диапазон температур 5–45 °С
Минимальный размер капли крови – 0,6 мкл с детекцией недозаполнения

- большее удобство использования:
 - экономия времени,
 - удобен для обучения пациентов, экономит время и силы врача,
 - прост и доступен пациентам;
- приверженность пациентов к самоконтролю!

Глюкометры с технологией «Без кодирования» имеют встроенную автоматическую функцию, устраняющую необходимость этапа ручной кодировки

В таблице 2 представлены технические характеристики глюкометра с мультимпульсной технологией и новым патентованным алгоритмом. Мультимпульсная технология использует для анализа образца несколько электрических импульсов с целью повышения точности измерения. Собранные результаты дают более полную картину, чем результат одиночного измерения, а конечный результат вычисляется с помощью сложных формул патентованного алгоритма.

Кроме того, точность результатов, полученных с помощью глюкометра, достигается благодаря новому медиатору с патентованным составом:

- быстрота реакции с ферментом,
- стабильность в окисленной и восстановленной формах,
- селективность,
- минимизация ошибок, связанных с условиями хранения, интерферирующими субстанциями и низкими концентрациями глюкозы.

Как глюкометр обеспечивает точность?

- Технология «Без кодирования» устраняет причины множества ошибок, связанных с процессом кодирования.
- Фермент нового поколения FAD-GDH в тест-полоске подавляет интерферирующие воздействия неглюкозных сахаров, кислорода, лекарственных препаратов и др.
- Есть возможность дополнительного нанесения капли крови – технология «Второй шанс».
- Два режима измерений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо подчеркнуть, что самоконтроль в домашних условиях увеличивает мотивацию и приверженность к здоровому образу жизни и профилактике заболеваний и осложнений. В настоящее время самоконтроль глюкозы крови – лучший метод оценки качества регулярного контроля глюкозы крови и полезен всем пациентам с СД. Точность измерения зависит от множества факторов; некоторые из них связаны с пациентами, другие – с прибором для определения сахара в крови. Очень важным является выбор прибора, наилучшего для данного пациента, поскольку все пациенты различны и проводят тестирование в различных условиях. Несмотря на то что все приборы для определения глюкозы в крови по ряду параметров похожи, они отличаются в отношении факторов, которые могут влиять на точность, а поэтому так важно оценивать каждую систему для определения уровня сахара в крови во всех деталях.

Таким образом, единственный метод профилактики осложнений СД – поддержание сахара крови на уровне, максимально приближенном к нормальным показателям, путем проведения самоконтроля.



ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition 2015. Online version of IDF Diabetes Atlas. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*, 2015, 18(3): 5-23./Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. State register of diabetes mellitus in the Russian Federation: status of 2014 and development prospects. *Sakharny Diabet*, 2015, 18 (3): 5-23.
3. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2013, 34(39): 3035-87.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2014 January, 37(Suppl. 1): 81-90.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Вып. 7. М., 2015, 112./Algorithms of specialized medical aid to diabetes mellitus patients. Ed. by I.I. Dedova, M.V. Shestakova. Issue 7, M., 2015, 112.
6. Арбатская Н.Ю. Современные приборы для самоконтроля уровня сахара в крови. <http://www.lvrach.ru/2005/05/4532531/>. Arbatskaya N.Y. Modern devices for blood glucose level self-control. <http://www.lvrach.ru/2005/05/4532531>
7. Caswell M et al: Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 3: 1-7.

УЧАСТИЕ МИКРООРГАНИЗМА HELICOBACTER PYLORI В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Представлен обзор литературы по актуальным вопросам факторов формирования поражения сердечно-сосудистой системы у лиц, инфицированных микроорганизмом *Helicobacter pylori*. Проведена оценка влияния инфицирования на различные клинические проявления атеросклероза, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, инфаркта миокарда.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, сердечно-сосудистая патология, атеросклероз.

V.A. AKHMEDOV, MD, professor, O.V. GAUS, Assistant of the Department
Omsk State Medical University

PARTICIPATION OF THE MICROORGANISM HELICOBACTER PYLORI IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE

A review of the literature dedicated to topical issues of the factors forming the defeat of the cardiovascular system in individuals infected with the microorganism *Helicobacter pylori*. The evaluation of the impact of infection on the various clinical manifestations of atherosclerosis, hypertension, atrial fibrillation, myocardial infarction were made.

Keywords: *Helicobacter pylori*, cardiovascular disease, atherosclerosis.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема инфицирования микроорганизмом *Helicobacter pylori* вышла за рамки желудочно-кишечного тракта. В последние годы появляется целая серия научных исследований, показывающих участие микроорганизма в формировании патологии опорно-двигательного аппарата, железодефицитной анемии, аллергозов, тромбоцитопенической пурпуры, халитоза, и даже обсуждается возможное влияние *Helicobacter pylori* на состояние репродуктивной функции мужчин. Безусловно, не обошла проблема инфицирования *Helicobacter pylori* и состояние сердечно-сосудистой системы. В представленной обзорной статье на основе анализа современной литературы рассматривается участие *Helicobacter pylori* в механизмах формирования, прогрессирования заболеваний сердца и сосудов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Связь инфицирования микроорганизмом *Helicobacter pylori* (Hр) с развитием внежелудочных проявлений основывается на теории персистенции возбудителя в слизистой оболочке желудка и, как следствие, формирования системного иммунного ответа инфицированного организма на Hр [1]. В проведенном метаанализе влияния инфицирования Hр на развитие ишемической болезни сердца (ИБС) было показано, что присутствие CagA-положительных штаммов по данным 15 исследований было связано с повышением на 2,11 отношения шансов формирования ИБС [2].

Одним из возможных механизмов данного явления служит влияние Hр на липидный спектр крови. Так,

по результатам крупного эпидемиологического исследования, проведенного с участием 6289 мужчин в Японии, было показано, что у инфицированных Hр пациентов уровень липопротеидов низкой плотности был статистически значимо повышенным в сравнении с неинфицированными лицами, однако данное исследование охватывало только лиц мужского пола [3]. В другом проведенном исследовании было также выявлено повышение у лиц, инфицированных Hр, липопротеидов низкой плотности и общего холестерина и, более того, выявлялись положительные корреляционные связи между уровнем Hр липопротеидов низкой плотности и общего холестерина и степенью воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка [4]. Проведение успешной эрадикационной терапии приводило к положительному изменению в липидном спектре крови в виде снижения концентрации липопротеидов низкой плотности и повышению содержания в крови липопротеидов высокой плотности [5].

По результатам проведенного исследования было отмечено, что инфицирование CagA-положительным штаммом Hр сопровождается более выраженными сосудистыми изменениями, что может приводить к статистически значимому увеличению риска развития инсульта

Другим механизмом связи инфицирования Hр и формирования атеросклероза является аутоиммунный процесс. В частности, одним из компонентов аутоиммунного механизма являются белки теплового шока, выработка которых осуществляется в ответ на инфекцию, воспали-

ние и гипоксию [6]. При инфицировании Нр происходит выработка белка теплового шока с молекулярной массой 60 килодальтон [7]. Как показали результаты исследования *случай – контроль*, у пациентов, инфицированных Нр, отмечалось увеличение концентрации IgG антител к белку теплового шока с данной молекулярной массой 60 при наличии у пациентов проявлений ИБС в ответ на инфицирование СagA-позитивным штаммом Нр в сравнении с группой без СagA-антигена [7].

Другим возможным аутоиммунным механизмом влияния Нр на прогрессирование атеросклероза является реакция мимикрии между СagA-антигеном Нр и белками сосудистой стенки, приводящая к воспалительному ответу сосудистой стенки, что создает благоприятные условия для прогрессии атеросклеротического процесса у инфицированных больных [8].

Определенное значение в механизмах формирования ИБС у больных, инфицированных Нр, отводится атрофическому гастриту, возникающему в ответ на инфицирование и связанному с ним нарушению всасывания витамина В12 [9]. Как известно, нарушение всасывания витамина В12 приводит к повышению в сыворотке крови гомоцистеина, который является важным фактором риска формирования системного атеросклероза и ИБС [10, 11].

Важное значение в механизмах развития атеросклеротического процесса у больных, инфицированных Нр, отводится сопутствующему нарушению углеводного обмена. Так, было отмечено статистически значимая ассоциация между серопозитивностью к Нр и формированием атеросклероза у мужчин с сахарным диабетом [12]. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании, при этом у Нр инфицированных пациентов с сахарным диабетом более часто выявлялись признаки атеросклеротического поражения церебральных сосудов [13]. Проведение успешной эрадикационной терапии сопровождалось улучшением состояния углеводного обмена в виде уменьшения индекса инсулинорезистентности НОМА, а следовательно, и уменьшением прогрессирования атеросклероза [14]. Аналогичные результаты были получены и в недавно проведенном исследовании, показавшем, что успешная эрадикационная терапия приводит к увеличению содержания в крови адипонектина, что сопровождается уменьшением риска прогрессирования метаболического синдрома и связанного с ним риска развития сердечно-сосудистой патологии [15].

Определенное значение в современной литературе отводится возможному влиянию инфицирования Нр на формирование и прогрессирование артериальной гипертензии. Так, в проведенном исследовании было показано, что у инфицированных лиц отмечалось повышение ригидности сосудистой стенки сонных артерий и других сосудов, что может быть связано с повышением артериального давления [16]. При этом результаты другого исследования показали, что проведение успешной эрадикационной терапии ассоциировалось со значительным статистически значимым снижением показателей артериального давления у пациентов с гипертонической болез-

нью, что лишний раз подтверждает возможную связь инфицирования с формированием гипертензии [17].

Как известно, в ответ на инфицирование Нр возникает системная воспалительная реакция организма, что может сопровождаться процессом дестабилизации атеросклеротической бляшки, а также агрегацией тромбоцитов, и, как следствие, инфицирование может сопровождаться более высоким риском развития инфаркта миокарда у лиц молодого возраста [18]. При анализе причин смертности от острого инфаркта миокарда было отмечено, что у умерших отмечался статистически значимый повышенный титр антител IgG к Нр, что лишний раз подтверждает возможную связь инфицирования с риском развития инфаркта миокарда [19]. Неблагоприятной особенностью является тот факт, что повышенная частота развития инфаркта миокарда на фоне инфицирования микроорганизмом *Helicobacter pylori* отмечалась в наиболее трудоспособном возрасте – моложе 55 лет (отношение шансов = 2,7) по сравнению с лицами в возрасте старше 55 лет [20].

Имеются единичные исследования, обнаруживающие присутствие ДНК *Helicobacter pylori* непосредственно в атеросклеротических бляшках, что может указывать на возможность непосредственного участия Нр в процессе атерогенеза

По результатам проведенного исследования было отмечено, что инфицирование СagA-позитивным штаммом Нр сопровождается более выраженными сосудистыми изменениями, что может приводить к статистически значимому увеличению риска развития инсульта (отношение шансов = 2,99) и дестабилизации бляшек в сонных артериях (отношение шансов = 8,42) [21]. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании, показавшем повышенную частоту формирования ишемического инсульта у пациентов, инфицированных СagA-позитивным штаммом Нр [22]. В проведенном исследовании было отмечено, что у лиц, инфицированных СagA-позитивным штаммом, отмечалось наличие статистически значимого сужения просвета коронарных артерий и формирование рестенозов после проведенного стентирования коронарных артерий, а проведение успешной эрадикационной терапии сопровождалось замедлением прогрессии сужения коронарных артерий [23].

В литературе имеются единичные сведения о неблагоприятном влиянии инфицирования микроорганизмом Нр на состояние периферических артерий. В исследовании *случай – контроль* было отмечено, что инфицирование Нр сопровождалось повышенной частотой поражения периферических артерий у молодых женщин при наличии повышенного уровня С реактивного белка в крови [24]. Аналогичные результаты в виде негативного влияния инфекции Нр на формирование поражения периферических артерий были получены и в другом исследовании, по результатам которого было выявлено, что у инфицирован-

ных лиц частота поражения достигала 79,7% по сравнению с 44,8% у группы контроля ($p < 0,01$) [25].

Определенное значение отводится связи инфицирования Нр и развитием у пациентов фибрилляции предсердий (ФП). В недавно проведенном исследовании было показано, что у пациентов с персистирующей формой ФП, особенно с длительным анамнезом нарушения ритма, отмечалась наиболее выраженная степень инфицированности Нр [26]. Одним из механизмов, объясняющим высокую частоту формирования ФП у пациентов, инфицированных Нр, является повышенный синтез в ответ на инфицирование микроорганизмом С-реактивного белка [27]. Как известно, С-реактивный белок выступает одним из маркеров системного воспаления в организме, являясь при этом одним из независимых предикторов развития фибрилляции предсердий [28]. Вместе с тем наиболее неблагоприятным в плане формирования фибрилляции предсердий является инфицирование CagA-положительным штаммом Нр, которое приводит к усилению синтеза провоспалительного цитокина – интерлейкин-8, хемотаксису нейтрофилов и выраженной системной воспалительной реакции, с повышенным риском поражения кардиомиоцитов предсердий и развитием приступов ФП [29].

Помимо влияния инфицирования Нр на формирование и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии через системную воспалительную реакцию организма, имеются единичные исследования, обнаруживающие присутствие ДНК *Helicobacter pylori* непосредственно в атеросклеротических бляшках, что может указывать на возможность непосредственного участия Нр в процессе атерогенеза [30, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные современной литературы показывают наличие определенной связи инфицирования микроорганизмом *Helicobacter pylori* с поражением сердца и сосудов. Безусловно, множество из проведенных исследований констатируют лишь факт ассоциации инфицирования и сердечно-сосудистой патологии. Именно поэтому требуется проведение в будущем более масштабных работ по изучению непосредственных патогенетических факторов, лежащих в основе данной ассоциации, что позволит найти доказательную базу и в последующем проводить своевременные профилактические мероприятия у инфицированных пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Cook PJ, Lip G.Y. Infectious agents and atherosclerotic vascular disease. *QJM* 1996; 89: 727-735.
2. Zhang S., Guo Y., Ma Y., Teng Y. Cytotoxin-associated gene-A-seropositive virulent strains of *Helicobacter pylori* and atherosclerotic diseases: a systematic review. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 946-951.
3. Saton H., Saijo Y., Yoshioka E., Tsutsui H. *Helicobacter Pylori* infection is a significant risk for modified lipid profile in Japanese male subjects. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 1041-1048.
4. Kucukazman M., Yavuz B., Sacikara M. et al. The relationship between updated Sydney System score and LDL cholesterol levels in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 604-607.
5. Pellicano R., Oliaro E., Fagoonee S. et al. Clinical and biochemical parameters related to cardiovascular disease after *Helicobacter pylori* eradication. *Int Angiol* 2009; 28: 469-473.
6. Lindquist S., Craig E.A. The heat-shock proteins. *Annu Rev Genet* 1988; 22: 631-677.
7. Lenzi C., Palazzuola A., Giorrdanol N. et al. H. pylori infection and systemic antibodies to CagA and heat shock protein 60 in patients with coronary heart disease. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 7815-7820.
8. Niccoli G., Franceschi F., Cosentino N. et al. Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of *Helicobacter pylori*. *Coron Artery Dis* 2010; 21: 217-221.
9. Antobiades C., Antonopoulos A.S., Tousoulis D. et al. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 6-15.
10. Torisu T., Takata Y., Ansai T. et al. Possible association of atrophic gastritis and arterial stiffness in healthy middle-aged Japanese. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 691-697.
11. Senmaru T., Fukui M., Tanaka M. et al. Atrophic gastritis is associated with coronary artery disease. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 51: 39-41.
12. Yoshikawa H., Aida K., Mori A. et al. Involvement of *Helicobacter pylori* infection and impaired glucose metabolism in the increase of brachial-ankle pulse wave velocity. *Helicobacter* 2007; 12: 559-566.
13. de Luis D.A., Lahera M., Cantón R. et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with cardiovascular and cerebrovascular disease in diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 1129-1132.
14. Gen R., Demir M., Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. *South Med J.* 2010; 103: 190-196.
15. Naja F., Nasreddine L., Hwalla N. et al. Association of H. pylori infection with insulin resistance and metabolic syndrome among Lebanese adults. *Helicobacter* 2012; 17: 444-451.
16. Adachi K., Arima N., Takashima T. et al. Pulse-wave velocity and cardiovascular risk factors in subjects with *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 771-777.
17. Migneco A., Ojetti V., Specchia L. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves blood pressure values in patients affected by hypertension. *Helicobacter* 2003; 8: 585-589.
18. Danesh J., Youngman L., Clark S. et al. *Helicobacter pylori* infection and early onset myocardial infarction: case-control and sibling pairs study. *BMJ* 1999; 319: 1157-1162.
19. Alkout A.M., Ramsay E.J., Mackenzie D.A. et al. Quantitative assessment of IgG antibodies to *Helicobacter pylori* and outcome of ischaemic heart disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 29: 271-274.
20. Kinjo K., Sato H., Sato H. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its link to coronary risk factors in Japanese patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2002; 66: 805-810.
21. Gabrielli M., Santoliquido A., Cremonini F. et al. CagA-positive cytotoxic H. pylori strains as a link between plaque instability and atherosclerotic stroke. *Eur Heart J* 2004; 25: 64-68.
22. De Bastiani R., Gabrielli M., Ubaldi E. et al. High prevalence of Cag-A positive H. pylori strains in ischemic stroke: a primary care multicenter study. *Helicobacter* 2008; 13: 274-277.
23. Kowalski M. *Helicobacter pylori* (H. pylori) infection in coronary artery disease: influence of H. pylori eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of H. pylori specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. *J Physiol Pharmacol* 2001; 52: 3-31.
24. Bloemenkamp D.G., Mali W.P., Tanis B.C. et al. Chlamydia pneumoniae, *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus infections and the risk of peripheral arterial disease in young women. *Atherosclerosis* 2002; 163: 149-156.
25. Sawayama Y., Hamada M., Otaguro S. et al. Chronic *Helicobacter pylori* infection is associated with peripheral arterial disease. *J Infect Chemother* 2008; 14: 250-254.
26. Wang D., Chen W., Yang S. et al. *Helicobacter pylori* infection in Chinese patients with atrial fibrillation. *Clinical Interventions in Aging* 2015; 10: 813-819.
27. Pirat B., Atar I., Ertan C. et al. Comparison of C-reactive protein levels in patients who do and do not develop atrial fibrillation during electrophysiologic study. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 1552-1555.
28. Sharma D., Li G., Xu G. et al. Atrial remodeling in atrial fibrillation and some related microRNAs. *Cardiology.* 2011; 120: 111-121.
29. Ki M.R., Shin D.G., Park J.S. et al. Frequency of vacuolating cytotoxin A (VacA)-positive *Helicobacter pylori* seropositivity and TGF-β1 decrease in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2010; 145: 345-346.
30. Ameriso S.F., Fridman E.A., Leiguarda R.C. et al. Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke* 2001; 32: 385-391.
31. Izadi M., Fazel M., Sharubandi S.H. et al. *Helicobacter species* in the atherosclerotic plaques of patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21: 307-311.

С.О. МЕДВЕДЕВА, аспирант, С.В. КОЛБАСНИКОВ, д.м.н., профессор
Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

ОРГАНИЗАЦИЯ УГЛУБЛЕННОГО ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ И ОЦЕНКА ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА УЧАСТКЕ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

Обследовано 83 больных артериальной гипертонией II стадии с достигнутой нормотонией, которые находились на диспансерном наблюдении у врача общей практики. У всех пациентов оценивались факторы риска, клинические признаки церебральных расстройств, жесткость сосудистой стенки. В течение года наблюдения пациентам дважды было проведено углубленное индивидуальное профилактическое консультирование. Оказалось, что активное диспансерное наблюдение больных артериальной гипертонией с внедрением на участке врача общей практики углубленного профилактического консультирования позволило не только достигнуть целевых цифр артериального давления, улучшить эласто-тонические свойства сосудистой стенки, снизить выраженность эндотелиальной дисфункции, но и уменьшить выраженность таких модифицируемых факторов риска, как избыточное употребление поваренной соли с пищей, гиподинамия, гипергликемия, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и ожирение. Опыт показывает, что для закрепления образовательных навыков у больных артериальной гипертонией с церебральными нарушениями необходимо чаще проводить углубленное профилактическое консультирование (не менее 2–3 раз в год), что в конечном итоге повышает приверженность к выполнению врачебных рекомендаций.

Ключевые слова: углубленное профилактическое консультирование, артериальная гипертония, жесткость сосудистой стенки, факторы риска, церебральные расстройства.

S.O. MEDVEDEVA, Ph.D candidate, S.V. KOLBASNIKOV, MD, Prof.

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tver, Russia

ORGANIZATION OF IN-DEPTH PREVENTIVE CONSULTING AND EVALUATION OF ITS EFFECTIVENESS OF ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS IN THE AREA OF RESPONSIBILITY OF GENERAL PRACTITIONER

83 arterial hypertension patients of Stage II with the achieved eutonia who were on the dispensary observation by the general practitioner were studied. Risk factors, clinical signs of cerebral disturbances, rigidity of the vascular were evaluated in all patients. During a year of observation in-depth individual preventive consulting was provided to patients two times. It turned out that active dispensary observation of arterial hypertension patients with implementation in the area of responsibility of the general practitioner of individual consulting allowed not only achieving target values of arterial pressure, improving elastic and tonic properties of the vascular wall, reducing intensity of the endothelial dysfunction but reducing intensity of such modified risk factors as excessive consumption of salt with food, sedentary lifestyle, hyperglycemia, hypercholesterolemia, excessive body weight and obesity. The experience shows that to reinforce the educational skills in arterial hypertension patients with cerebral disturbances it's necessary to perform in-depth preventive consulting (no less than 2-3 times per year), which finally increases compliance with performance of medical recommendations.

Keywords: in-depth preventive consulting, arterial hypertension, rigidity of the vascular wall, risk factors, cerebral disturbances.

Введение: эффективный контроль артериальной гипертензии (АГ) предполагает не только правильность медикаментозных врачебных назначений (подбор препарата, дозы, режима приема и пр.), но и коррекцию основных факторов риска, тесно связанных с поведенческими привычками пациента [1]. В Российской Федерации распространенность АГ за последние годы выросла: если в 2008 г. она составляла 40,8%, то, по данным исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 2012–2014 гг., она уже составила 43,5% (у мужчин и женщин – 45,4 и 41,6% соот-

ветственно) [2]. Большинство лиц с АГ имеют неблагоприятные факторы риска, негативно влияющие на прогноз развития и течения заболевания. Только около 10% больных АГ находятся под наблюдением врача, однако и у этих больных сохраняются выраженные факторы риска, не достигается целевое АД, что неблагоприятно влияет на прогноз [3–5]. Кроме того, многочисленными исследованиями (А.М. Калинина [6], Р.Г. Оганов [7], Ю.А. Баланова, А.В. Концевая [8] и др.), изучавшими вопросы причин неадекватного контроля АГ в реальной практике, показа-

но, что основным препятствием к повышению качества медицинской профилактической помощи является низкая приверженность пациентов с АГ к выполнению врачебных назначений. Научные исследования последних лет, направленные на изучение факторов повышения приверженности пациентов к выполнению врачебных назначений [9–11], показали, что одним из основных методов, повышающих полноту и точность выполнения пациентами врачебных назначений, является обучение пациентов [12]. Исходя из этого, целью данного исследования явилось изучение эффективности углубленного профилактического консультирования на участке врача общей практики у больных артериальной гипертензией.

Материалы и методы: обследовано 83 больных (мужчин – 29, женщин – 54; средний возраст – $58,1 \pm 1,1$ лет) АГ II стадии, которые находились на диспансерном наблюдении у врача общей практики и получали комбинированную гипотензивную терапию. У всех больных АГ имелись признаки хронического нарушения мозгового кровоснабжения, причем начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) были у 31 человека, дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) I стадии – у 31, ДЭ II стадии – у 21 человека. Проводилось неврологическое обследование, антропометрия, контроль уровня АД и анкетирование по выявлению факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, определялся липидный спектр плазмы крови и уровень гликемии натощак [13]. Всем обследованным выполнялся контурный анализ пульсовой волны и проба с реактивной гиперемией (окклюзионная проба) с использованием фотоплетизмографического метода [14]. На основании контурного анализа пульсовой волны (аппарат «Ангиоскан-01») рассчитывались показатели: биологический возраст сосудистой системы (VA, лет), индекс жесткости (SI, м/с), центральное систолическое артериальное давление (Spa, мм рт. ст.), индекс аугментации (Alp 75, %), нормализованный для частоты пульса (ЧП=75 уд/мин), индекс отражения (RI, %). Для оценки эндотелиальной дисфункции проводилась проба с реактивной гиперемией с определением индекса окклюзии по амплитуде (ИОА, %) и сдвиг фаз (СФ, мс) между каналами. В рамках диспансерного наблюдения, в течение года пациентам дважды (первоначально и через 6 мес.) было проведено углубленное индивидуальное профилактическое консультирование. Программа обучения состоит из цикла структурированных 3 занятий продолжительностью по 120 минут с частотой 3 раза в неделю. Содержание каждого занятия предусматривает чередование информационной и активной части. Последняя представляет обсуждение предоставленной информации, калькуляцию индивидуальных факторов риска, обучение больных конкретным навыкам контроля состояния здоровья. Занятия направлены на изучение причин, симптомов повышения артериального давления и обострений заболеваний, факторов риска развития осложнений заболевания, основ самоконтроля АД, средств доврачебной самопомощи при повышении АД, основ здорового питания при АГ, роли физической активности и основных групп гипотензивных препаратов, используемых в терапии АГ.

Через 6 месяцев оценивалась выраженность факторов риска, уровень АД, а через 12 месяцев – выраженность церебральных расстройств и динамика показателей фотоплетизмографии.

Полученные данные накапливались в таблице Excel-2003 и обрабатывались с помощью статистических функций данного приложения. Результаты измерения величин отдельных переменных представлены в виде средней арифметической и стандартной ошибки ($M \pm m$), достоверную вероятность различия средних величин оценивали с использованием критерия Стьюдента для независимых выборок.

Результаты: до начала проведения углубленного профилактического консультирования уровень АД составил $136,6 \pm 1,1/82,5 \pm 1,1$ мм рт. ст. По данным анкетирования, употребление поваренной соли (>5 г/сутки) выявлялось у 24 (28,9%), избыточная масса тела и ожирение (ИМТ – $27,1 \pm 0,4$ кг/м²) – у 78 (93,9%), табакокурение – у 22 (26,5%), злоупотребление алкоголем – у 11 (13,2%), малая физическая активность – у 29 (34,9%), гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина плазмы крови – $6,6 \pm 0,2$ ммоль/л) – у 22 (26,5%), сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы плазмы крови – $7,1 \pm 0,3$ ммоль/л) – у 12 (14,4%). При оценке клинических признаков церебральных нарушений головная боль имела у 61 (73,4%), головокружение – у 46 (55,4%), шум и звон в ушах – у 47 (56,6%), нарушение сна – у 57 (68,6%), повышенная утомляемость – у 46 (55,4%), снижение памяти и внимания – у 59 (71,0%).

При проведении контурного анализа пульсовой волны имелось увеличение RI ($44,8 \pm 2,0\%$), Alp 75 ($18,6 \pm 1,3\%$), Spa ($137,0 \pm 2,0$ мм рт. ст.), что свидетельствовало о повышении тонуса мелких резистивных артерий и жесткости артериальной стенки; уровень SI составил $8,0 \pm 0,1$ м/с, VA – $57,1 \pm 1,7$ лет. При проведении окклюзионной пробы регистрировались снижение по ИОА – $1,4 \pm 0,3\%$, СФ – минус $5,7 \pm 0,4$ мс, что указывало на выраженную эндотелиальную дисфункцию.

Таким образом, до начала проведения углубленного профилактического консультирования у больных АГ с церебральными нарушениями часто выявлялись гиподинамия, избыточная масса тела и ожирение, избыточное употребление поваренной соли с пищей, курение, злоупотребление алкоголем, гипергликемия и гиперхолестеринемия, которые сочетались с ухудшением эласто-тонических свойств сосудистой стенки и выраженной эндотелиальной дисфункцией.

Всем больным было проведено индивидуальное профилактическое консультирование и дважды оценивалась его эффективность с кратностью между осмотрами в 6 месяцев. Так, через 6 месяцев у больных АГ с церебральными нарушениями уровень АД составил $129,4 \pm 1,5/81,3 \pm 0,8$ мм рт. ст. Среди факторов риска у 6,0% имелось снижение употребления поваренной соли с пищей, у 9,6% – малой физической активности, у 7,2% – гиперхолестеринемии (уровень общего холестерина плазмы крови – $6,5 \pm 0,1$ ммоль/л), у 7,2% – гипергликемии и нарушенной толерантности к глюкозе (уровень глюкозы

плазмы крови – $6,9 \pm 0,3$ ммоль/л), у 4,8% – избыточной массы тела и ожирения ($\text{ИМТ} = 30,8 \pm 0,5$ кг/м²) при сохранении признаков церебральных нарушений.

Через 12 месяцев у больных АГ с церебральными нарушениями уровень АД составил $138,1 \pm 1,9/82,2 \pm 1,2$ мм рт. ст. У 10,8% пациентов имелось снижение употребления поваренной соли с пищей, у 6,0% нормализовался липидный обмен, у 5% отмечался отказ от курения табака, у 4,8% – от злоупотребления алкоголем, у 7,2% снижалась избыточная масса тела и ожирение ($\text{ИМТ} = 30,8 \pm 0,5$ кг/м²), у 7,2% – гиподинамия, у 6% – гипергликемия и нарушенная толерантность к глюкозе (уровень глюкозы плазмы крови – $7,5 \pm 0,4$ ммоль/л). При оценке клинических признаков церебральных нарушений у 4,8% больных отмечалось уменьшение выраженности головной боли, у 16,8% – головокружения, у 20,4% – нарушения сна, у 2,4% – шума и звона в ушах, у 2,4% – когнитивных расстройств (память и внимание).

При проведении контурного анализа пульсовой волны у больных этой группы на фоне нормального центрального систолического давления в аорте Spa ($137,3 \pm 2,2$ мм рт. ст.) и индекса жесткости SI ($7,8 \pm 0,1$ м/с) отмечалось уменьшение показателей RI ($42,1 \pm 1,8\%$), Alp 75 ($17,6 \pm 1,1\%$), VA

($56,1 \pm 1,4$ лет). По данным окклюзионной пробы регистрировалось увеличение показателей индекса окклюзии по амплитуде ИОА ($1,8 \pm 0,2\%$) и СФ ($-6,9 \pm 0,7$ мс), что свидетельствовало об улучшении функции эндотелия.

Выводы: через 6 месяцев после проведения углубленного профилактического консультирования у больных АГ с церебральными нарушениями отмечается уменьшение выраженности управляемых ФР, таких как гиподинамия, повышенное употребление поваренной соли, избыточная масса тела и ожирение, гиперхолестеринемия, гипергликемия. Через год наблюдения у больных АГ с церебральными нарушениями отмечалось дальнейшее снижение выраженности модифицируемых факторов риска, что сочеталось со снижением выраженности жалоб церебрального характера и улучшением эласто-тонических свойств сосудистой стенки и уменьшением эндотелиальной дисфункции. Таким образом, в рамках диспансерного наблюдения требуется чаще проводить углубленное профилактическое консультирование (не реже 2–3 раз в год) для больных АГ с церебральными нарушениями, что способствует повышению их знаний о заболевании и методах реабилитации, что в конечном итоге приводит к выполнению назначенных рекомендаций.



ЛИТЕРАТУРА

- Голубев А.Д., Зиньковская Т.М., Завражных Л.А. Обучение больных пожилого и старческого возраста как основной фактор коррекции сердечно-сосудистых и обменных нарушений. Актуальные вопросы внутренней патологии, 2001, 101-103./Golubev A.D., Zinkovskaya T.M., Zavrazhnykh L.A. Training of patients of elderly and old age as a major factor of correction of cardiovascular and metabolic disturbances. Aktualniye Voprosy Vnutrenney Patologii, 2001, 101-103.
- Клочков В.А., Данилов А.Н. Современное состояние доклинической диагностики артериальной гипертензии. Фундаментальные исследования, 2015, 1(7):1480-1485./Klochkov V.A., Danilov A.N. Modern state of preclinical diagnostics of arterial hypertension. Fundamentalniye issledovaniya, 2015, 1 (7): 1480-1485.
- Петричко Т.А. Эффективность структурированной обучающей программы в профилактике осложнений АГ путем модификации факторов риска. Автореф. дис. к.м.н. Хабаровск, 2002, 28./Petrichko T.A. Effectiveness of structured training program in prevention of AH complications by risk factors modification. Extended abstract from PhD in medicine dissertation, Khabarovsk, 2002, 28.
- Приказ МЗ РФ № 4 от 24.01.2003 «О мерах по совершенствованию организации медицинской помощи больным с артериальной гипертензией в Российской Федерации»./ Order of the Ministry of Health of RF No. 4 dated 24.01.2004 "On measures to improve organization of medical aid to arterial hypertension patients in the Russian Federation".
- Шапиро И.А. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на уровне амбулаторно-поликлинических учреждений в условиях реформ здравоохранения. Автореф. дис. д.м.н. Москва, 2002, 45./Shapiro I.A. Secondary prevention of cardiovascular diseases at the level of inpatient polyclinic establishments in conditions of healthcare reforms. Extended abstract from MD dissertation, Moscow, 2002, 45.
- Калинина А.М., Еганян Р.А., Стоногина В.П., Лахман Е.Ю. Оценка эффективности школ здоровья для больных с артериальной гипертензией как профилактической медицинской услуги в первичном звене здравоохранения: пособие для врачей. МЗ РФ, 2003, 18./Kalinina A.M., Eganyan R.A., Stonogina V.P., Lakhman E.Y. Evaluation of health schools effectiveness for patients with arterial hypertension as a preventive medical service in the primary chain of healthcare: Guide for doctors. Ministry of Health of RF, 2003, 18.
- Оганов Р.Г., Константинов В.В., Тимофеева Т.Н., Капустина А.В., Деев А.Д., Шальнова С.А. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2011, 1: 9-13./Oganov R.G., Konstantinov V.V., Timofeeva T.N., Kapustina A.V., Deev A.D., Shalnova S.A. et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. Results of federal monitoring 2003-2010. Cardiovascular therapy and prevention, 2011, 1: 9-13.
- Концевая А.В., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М. и др. Социально-экономические градиенты поведенческих факторов риска в российской популяции (по результатам исследования ЭССЕ-РФ). Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015, 4: 59-67./Kontseva A.V., Shalnova S.A., Balanova Y.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gagonova T.M. et al. Social and economic gradients of behavioral risk factors in the Russian population (by results of study ESSE-RF). Cardiovascular therapy and prevention, 2015, 4: 59-67.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия в вопросах и ответах: справочник для практикующих врачей. Москва, 2002./Kobalava Z.D., Kotovskaya Y.V. Arterial hypertension in questions and answers: guide for practicing doctors. Moscow, 2002.
- Конради А.О., Соболева А.В., Максимова П.А., Полуничева Е.В., Бродская И.С., Шляхто Е.В. Обучение больных гипертонической болезнью – бессмысленная трата времени или реальный инструмент повышения качества контроля заболевания. Артериальная гипертензия, 2002, 6(8): 217-220./Konradi A.O., Soboleva A.V., Maximova P.A., Polunicheva E.V., Brodskaya I.S., Shlyakhto E.V. Training of arterial hypertension patients – useless loss of time or a real tool to increase disease quality control. Arterialnaya Gipertenziya, 2002, 6 (8): 217-220.
- Концевая А.В. Клиническая эффективность и клинико-экономическое обоснование обучения больных с артериальной гипертензией. Автореф. дис. к.м.н. Иваново, 2005, 24./Kontseva A.V. Clinical effectiveness and clinical and economic justification of training of arterial hypertension patients. Extended abstract from PhD in medicine dissertation, Ivanovo, 2005, 24.
- Классификатор сложных и комплексных медицинских услуг (приказ Минздрава России № 268 от 16.07.2001 «Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации»)/Classifier of complex and complicated medical services (Order of the Ministry of Health of Russia No. 268 dated 16.07.2001 System of Standardization in Healthcare of the Russian Federation).
- Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Кардиологический вестник, 2014, XX(1):19./Recommendations on maintenance of arterial hypertension patients with metabolic disturbances. Kardiologicheskyy Vestnik, 2014, XX (1):19.
- АнгиоСкан-01 Диагностический комплекс для анализа состояния сердечно-сосудистой системы. Руководство пользователя, Москва: ООО «АнгиоСкан Электроникс», 2012./AngioScan-01 Diagnostic Complex for Analysis of Cardiovascular System State. Instruction Manual, Moscow: LLC AngioScan Electornics, 2012.