

# CONSILIUM MEDICUM [КАРДИОЛОГИЯ]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Терапия артериальной гипертензии

---

Острый коронарный синдром  
и сопутствующая патология

---

Коронарная ангиопластика  
и стентирование у больных ишемической  
кардиомиопатией

---

Аспекты терапии сердечной  
недостаточности

---

Конференция Клуба аритмологов России

---

Профилактика пароксизмов фибрилляции  
предсердий

---

Оценка амбулаторной  
антитромботической терапии у пациентов  
с фибрилляцией предсердий

---

Многофакторный подход к снижению  
сердечно-сосудистого риска

---

Когнитивные нарушения после инсульта

---

Некоторые проблемы профилактики  
и лечения сахарного диабета типа 2

---

Эректильная дисфункция в современной  
клинической практике

---

Нефропротективные свойства  
антагонистов кальция

---



## Главный редактор номера:

д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН  
И.Е. Чазова

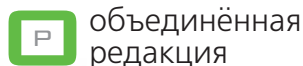
Журнал зарегистрирован в Государственном комитете  
Российской Федерации по печати.  
Рег. номер: ПИ № ФС77-43299  
Общий тираж 55 тыс. экз.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,  
должны быть ознакомлены с инструкциями  
для авторов и публичным авторским договором.  
Информация на сайте [www.hpmp.ru](http://www.hpmp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов. В статьях представлена точка  
зрения авторов, которая может не совпадать  
с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,  
опубликованных в журнале, допускается только  
с письменного разрешения редакции.  
Все права защищены, 2014 г.

Научное производственно-практическое издание.  
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск  
и распространение данного производственно-  
практического издания допускается без размещения  
знака информационной продукции.



объединённая  
редакция

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83  
E-mail: [or@hpmp.ru](mailto:or@hpmp.ru)

## Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

## Исполнительный директор:

Э.А. Батова

## Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,

Д.А. Катаев

## Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



MEDIAMEDICA

«МедиаМедика»

Адрес: 115054, Москва,  
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: [media@con-med.ru](mailto:media@con-med.ru)

Электронная версия: [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)

## Директор:

Т.Л. Скоробогат  
[tatiana@con-med.ru](mailto:tatiana@con-med.ru)

## Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева  
[nelly@con-med.ru](mailto:nelly@con-med.ru)

## Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

## Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,  
Ю.В. Соболева, Е.Д. Кандина, А.С. Баринаова

## Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: [subscribe@con-med.ru](mailto:subscribe@con-med.ru)

## Аллергология и иммунология

Н.И. Ильина  
Е.С. Феденко  
Р.М. Хаитов

## Ангиология

В.Ю. Богачев  
И.А. Золотухин  
В.М. Кошкин  
А.В. Покровский  
Ю.М. Стойко

## Анестезиология и интенсивная терапия

А.В. Бутров  
Б.Р. Гельфанд  
И.В. Молчанов  
В.А. Руднов  
А.И. Салтанов  
Л.Е. Цыпин  
Е.М. Шифман

## Внутренние болезни

О.М. Драпкина  
Л.Б. Лазебник  
А.Л. Сыркин

## Гастроэнтерология и гепатология

Ю.В. Васильев  
В.Т. Ивашкин  
А.В. Калинин  
И.В. Маев  
О.Н. Минушкин  
М.Ю. Надинская  
А.И. Парфенов  
С.Д. Подымова  
П.Л. Щербаков

## Гематология

А.Г. Румянцев

## Герiatrics

Л.И. Дворецкий  
Ю.В. Конев

## Гинекология

И.В. Кузнецова  
А.Д. Макацария  
В.Н. Прилепская  
В.Н. Серов  
В.П. Сметник

## Дерматология и венерология

В.И. Кисина  
Н.Г. Кочергин  
Ю.К. Скрипкин  
С.М. Федоров  
А.А. Халдин

## Инфекции и антимикробная терапия

Н.В. Белобородова  
В.Б. Белобородов  
И.И. Деревянко  
С.В. Сидоренко  
С.В. Яковлев

## Кардиология

Ю.Н. Беленков  
Ю.А. Бунин  
М.А. Гуревич  
А.И. Мартынов  
О.Д. Остроумова  
Б.А. Сидоренко  
С.Н. Терещенко  
И.Е. Чазова  
Е.В. Шляхто

## Клиническая фармакология

Ю.Б. Белоусов  
А.Л. Верткин  
Т.Е. Морозова  
Е.А. Ушкалова  
Е.В. Ших

## Неврология и нейрохирургия

А.Н. Бойко  
О.В. Воробьева  
Е.И. Гусев  
И.В. Дамулин  
Т.Л. Демина  
П.Р. Камчатнов  
В.В. Крылов  
О.С. Левин  
Л.Б. Лихтерман  
В.И. Скворцова  
З.А. Суслина  
А.И. Федин  
Н.Н. Яхно

## Неотложная помощь

Б.М. Блохин

## Нефрология

Л.В. Козловская  
Н.А. Мухин

## Онкология

А.М. Гарин  
И.В. Поддубная

## Оториноларингология

М.Р. Богомильский  
С.Я. Косяков  
А.И. Крюков  
А.С. Лопатин  
А.Ю. Овчинников

## Педиатрия и детская хирургия

А.А. Баранов  
Н.Н. Ваганов  
Н.А. Тепле  
О.В. Зайцева  
И.Н. Захарова  
Ю.Ф. Исаков  
Н.А. Коровина  
В.А. Ревякина  
Г.А. Самсыгина  
В.К. Таточенко  
В.Ф. Учайкин

## Профессиональные болезни

С.А. Бабанов  
В.В. Косарев

## Психиатрия и наркология

Ю.А. Александровский  
Н.Н. Иванец  
А.Б. Смулевич

## Пульмонология

С.Н. Авдеев  
А.С. Белевский  
А.А. Визель  
М.М. Илькович  
Н.П. Княжеская  
В.Е. Ноников  
С.И. Овчаренко  
А.И. Синопальников  
А.Г. Чучалин

## Ревматология

Н.В. Бунчук  
Е.Л. Насонов  
Н.А. Шостак

## Стоматология и челюстно-лицевая хирургия

И.М. Макеева  
Е.А. Скатова

## Урология

Ю.Г. Аляев  
Л.М. Горилковский  
К.И. Забиров  
О.Б. Лоран  
Д.Ю. Пушкарь  
М.Ф. Трапезникова

## Фтизиатрия

С.Е. Борисов  
В.Ю. Мишин  
Е.И. Шмелев

## Хирургия

М.Д. Дибиров  
А.И. Кириенко  
В.П. Кочуков  
В.С. Савельев

## Эндокринология

А.А. Александров  
А.С. Аметов  
И.И. Дедов  
И.Ю. Демидова  
Г.А. Мельниченко  
Е.А. Трошина  
В.В. Фадеев  
М.В. Шестакова

# Содержание

## Артериальная гипертензия

### Комбинация сартана и антагониста кальция – новые горизонты в лечении артериальной гипертензии

О.Л.Барбараш, Т.Н.Зверева 5

### Комбинированный препарат периндоприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии: эффективно, безопасно, оптимально

Н.Г.Потешкина 10

### Новые возможности повышения эффективности лечения артериальной гипертензии

Г.А.Барышникова, С.А.Чорбинская, И.И.Степанова 14

### Применение фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов у женщин с артериальной гипертензией

Р.И.Стрюк 19

### Терапия артериальной гипертензии у больных с нарушением углеводного и липидного обмена, с андрогенным дефицитом

А.И.Мартынов, Е.В.Акатова, И.В.Урлаева, О.П.Николин 22

### Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении артериальной гипертензии: существующие доказательства и перспективы

С.Г.Канорский 27

## Ишемическая болезнь сердца

### Острый коронарный синдром и сопутствующая патология: характеристики пациентов, особенности лечения и исходы за время госпитализации

А.Д.Эрлих 33

### Метаболический миокардиальный цитопротектор триметазидин в лечении больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующих заболеваний (обзор)

В.П.Лупанов 37

### Коронарная ангиопластика и стентирование у больных ишемической кардиомиопатией (клинический случай)

А.Н.Самко, Е.В.Меркулов, В.М.Миронов, Д.Н.Филатов 43

## Хроническая сердечная недостаточность

### Клинические и фармакоэкономические аспекты терапии сердечной недостаточности селективным антагонистом альдостерона эплереноном

А.В.Рудакова, О.М.Моисеева 47

### Диуретическая терапия пациентов с хронической сердечной недостаточностью: возможность улучшить качество жизни пациента

И.И.Чукаева, Н.В.Орлова, М.В.Соловьева 51

## Нарушения ритма сердца

Конференция Клуба аритмологов России 56

### Профилактика пароксизмов фибрилляции предсердий у кардиологического больного в хирургическом стационаре

С.С.Давыдова, И.А.Комиссаренко 62

### Оценка амбулаторной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и факторов, влияющих на ее проведение

В.А.Сергеева, С.В.Майорова 65

## Вопросы профилактики и терапии

### Исследование эффективности применения генерического розувастатина при цереброваскулярных заболеваниях

Ласло Сапари, Гергей Фехер 71

### Роль триметазидина как энергетического модулятора в регуляции метаболизма миокарда при ишемической болезни сердца

Г.Б.Дорофеева, И.В.Дорофеев, Ю.В.Трофимова 73

### Безопасность разных форм ацетилсалициловой кислоты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

И.Н.Бокарев, Л.В.Попова 79

### Лечение кардиологического пациента: купирование симптомов или снижение сердечно-сосудистого риска

А.В.Руденко, Б.А.Руденко 84

### Профилактика и терапия сердечно-сосудистых заболеваний: место ацетилсалициловой кислоты

А.М.Щикота, А.А.Ялымов, Г.Г.Шехян, Е.И.Леонова, В.С.Задонченко 89

### Многофакторный подход к снижению сердечно-сосудистого риска: возможности комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином

К.В.Протасов 94

### Когнитивные нарушения после инсульта: происхождение, выявление, лечение

М.М.Петрова, С.В.Прокопенко, Т.Д.Корягина, Т.В.Дядюк, М.В.Родиков 100

## Смежные вопросы кардиологии

### Некоторые проблемы профилактики и лечения сахарного диабета типа 2

Е.А.Волкова, О.Ф.Мальгина 105

### Новые аспекты применения силденафила цитрата в лечении эректильной дисфункции

С.И.Гамидов, Р.И.Овчинников, А.Ю.Попова 112

### Эректильная дисфункция в современной клинической практике: нужны ли взаимодействия кардиолога и уролога?

И.А.Тюзииков 117

### Нефропротективные свойства антагонистов кальция: роль лерканидипина

Т.Е.Руденко, И.М.Кутырина 123

Юбилей А.П.Савченко 126

# Комбинация сартана и антагониста кальция – новые горизонты в лечении артериальной гипертензии

О.Л.Барбараш<sup>1,2</sup>, Т.Н.Зверева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России

Ежегодно в мире от болезней системы кровообращения (БСК) умирают 17,5 млн человек [13]. По данным Росстата, в 2012 г. в России эта цифра составила 761,3 человека на 100 тыс. населения. Среди БСК лидирующее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 49,3% и цереброваскулярные заболевания – 35,3%, в основном мозговые инсульты, на долю которых приходится 84,6% всех смертей и 23,9% всех потерь вследствие нетрудоспособности населения России [6].

В последние годы имеет место тенденция к снижению данного показателя. Важнейшим результатом явилось снижение смертности лиц трудоспособного возраста, отмеченное с 2006 г. По сравнению с 2005 в 2011 г. число смертей снизилось на 30,4%. Однако эти цифры еще далеки от цели, которую поставил президент России по снижению показателя смертности от БСК: к 2018 г. он должен достичь 649,4 на 100 тыс. населения [30].

В современном обществе основной «питательной средой» для БСК является артериальная гипертензия (АГ), распространенность которой чрезвычайно велика в нашей стране. Если в 2002 г. было официально зарегистрировано только 6,2 млн больных АГ, то в результате активного выявления в период с 2002 по 2011 г. более чем у 8 млн лиц была впервые диагностирована АГ [7]. Однако до сих пор существуют проблемы эффективной оценки у данной категории пациентов индивидуального сердечно-сосудистого риска и достижения целевых показателей при коррекции основных факторов риска. Так, до настоящего времени в России доля больных АГ, у которых был достигнут и поддерживался уровень артериального давления (АД), не превышает 25%. Вместе с тем анализ причин развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, проведенный в США, выявил, что у 69% пациентов, впервые перенесших инфаркт миокарда, 77% с сердечной недостаточностью и 77% пациентов с инсультом в анамнезе присутствовала неконтролируемая АГ.

Опыт большинства развитых стран показал, что наиболее выгодной в отношении снижения смертности от БСК является борьба с факторами риска, в том числе и АГ, определяющая более 50% успеха в снижении смертности [13]. Вот почему борьба с АГ является приоритетной программой в России.

Последние годы щедрны на появление новых фактов доказательной медицины, демонстрирующих современные подходы к диагностике, оценке риска и лечению пациентов с АГ. Ревизии и обновлению подвергнуты вопросы, определяющие оценку общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), критерии начала терапии и целевые значения АД, стратегию выбора антигипертензивной терапии. Обсуждению этих проблем посвящено большое количество публикаций последнего года в российских и зарубежных изданиях [3, 4, 15]. До сих пор сохраняет актуальность выбор оптимальной комбинации антигипертензивной терапии с позиции эффективности и безопасности. В новых версиях Ре-

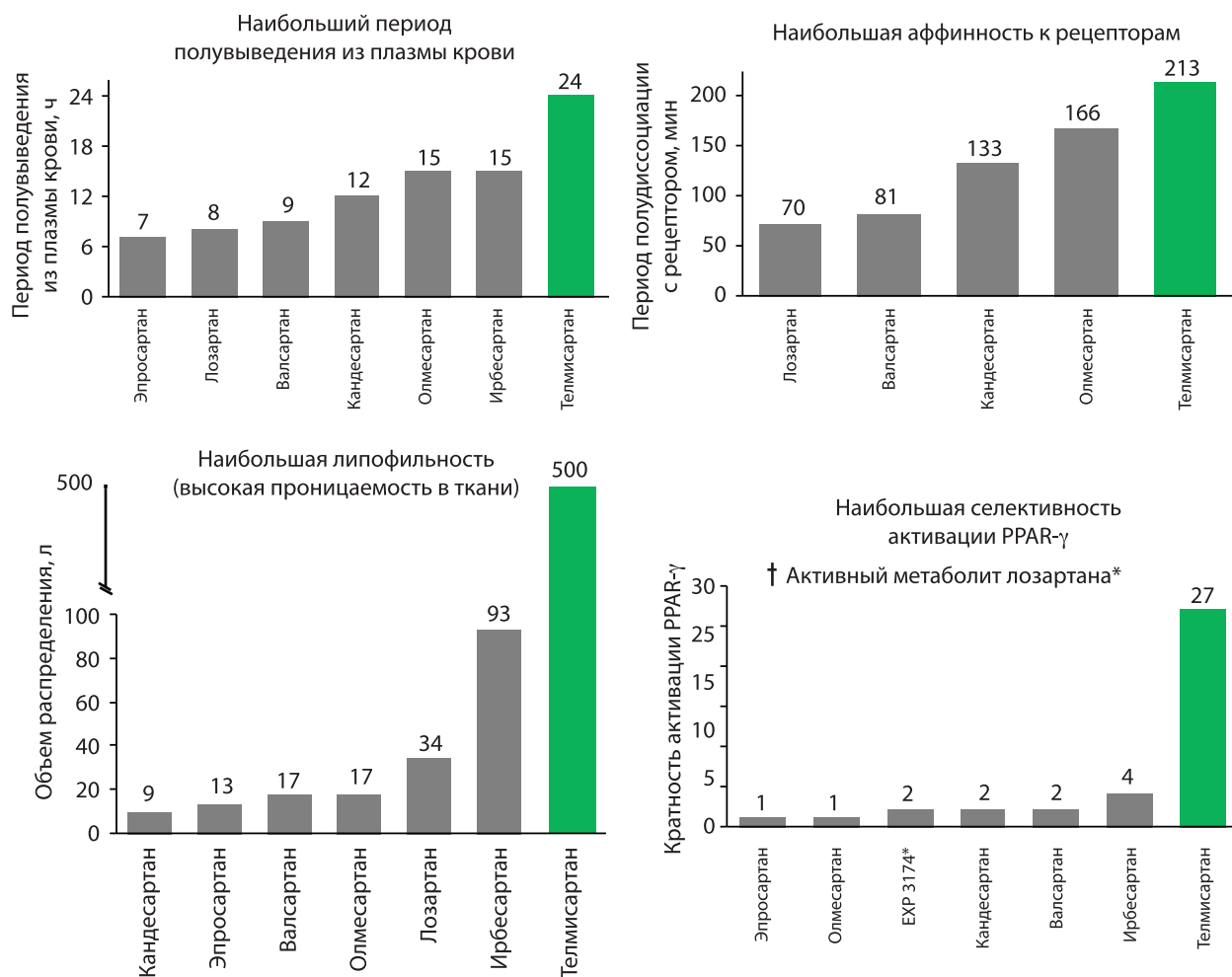
комендаций [11] не ставится под сомнение польза комбинированной терапии, но активно обсуждаются вопросы, всегда ли ей должна предшествовать монотерапия, и может ли быть комбинированная терапия начальной тактикой лечения пациента. Недостатком использования этой тактики является вероятность применения неэффективного или ненужного препарата. Начало терапии с комбинации двух препаратов возможно при значительно повышенном АД или риске развития ССО.

Контроль АД и достижение его целевых значений являются наиболее важными проблемами управления АГ и редко могут быть достигнуты посредством одного препарата. Данные российских исследований [1] свидетельствуют о том, что более чем у 50% амбулаторных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями АГ сочетается с ИБС и проявлениями хронической сердечной недостаточности, у 20% имеет место сахарный диабет (СД), более 90% пациентов сочетают АГ с гиперхолестеринемией, а около 10% – с избыточной массой тела. Указанные факты свидетельствуют о высоком сердечно-сосудистом риске российских пациентов. Низкий контроль АД, свойственный в том числе и российским пациентам, по мнению экспертов, связан не только с увлечением монотерапией, инертностью врачей в отношении изменения терапии при отсутствии эффекта, низкой приверженностью лечению самих пациентов, но также с использованием нерациональных комбинаций антигипертензивных препаратов.

Выбор препаратов для комбинации определяется их способностью не только усиливать гипотензивный и органопротекторный эффект за счет разных механизмов действия, но и уменьшать риск развития побочных эффектов. Кроме того, при выборе комбинации препаратов следует руководствоваться и конкретной клинической ситуацией, в частности, наличием у пациента перенесенного ранее инфаркта миокарда, цереброваскулярного события, метаболических факторов риска, таких как нарушения углеводного и липидного обмена [11].

В последние годы одной из перспективных и эффективных считается комбинация препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, и антагонистов медленных-кальциевых каналов. Примером таких комбинаций может быть сочетание лизинаприла с амлодипином, эналаприла с лерканидипином, телмисартана с амлодипином. Интерес к ним связан прежде всего с высокой эффективностью в отношении снижения АД, высокой органопротекцией и хорошей переносимостью. Кроме того, использование такой комбинации позволяет улучшить приверженность пациента терапии и, соответственно, исходы заболевания. Поощряется применение фиксированных комбинаций двух препаратов, поскольку уменьшается количество принимаемых таблеток в день, и за счет этого повышается приверженность пациента лечению, а значит, более эффективно снижаются АД и сердечно-сосудистый риск. Как для пациента, так и для общества это финансово более выгодно [11].

Рис. 1. Фармакологический профиль телмисартана.



Benson et al. Hypertension 2004; 43: 993–1002; Burnier, Brunner. Lancet 2000; 355: 637–45; Brunner. J Hum Hypertens 2002; 16 (Suppl. 2): S13–6; Kakuta et al. Int J Clin Pharmacol Res 2005; 25: 41–6; Wienen et al. Br J Pharmacol 1993; 110: 245–52; Song, White. Formulary 2001; 36: 487–99; Asmar. Int J Clin Pract 2006; 60: 315–20; Israili. J Hum Hypertens 2000; 14 (Suppl. 1): S73–S86.

Однако у каждой такой комбинации препаратов есть свой «портрет». В настоящее время мы активно осваиваем новую фиксированную комбинацию блокатора рецептора ангиотензина II (АТ II) телмисартана и антагониста кальция амлодипина (препарат Твинста®). Опыт использования этих препаратов как в монотерапии, так и в сочетании в качестве свободной комбинации – достаточен.

**Комбинация телмисартана и амлодипина**

Характеризуя телмисартан и амлодипин, следует напомнить, что в сочетании они снижают АД взаимодополняющими, синергичными механизмами.

**Телмисартан** имеет дифенил-тетразольные и имидазольные группы, как и все другие сартаны, однако очень избирателен в отношении рецепторов АТ 1-го типа (АТ<sub>1</sub>-рецепторов), блокируя патологические эффекты АТ II (вазоконстрикцию, активацию протеинкиназы С, NADPH-оксидаз, передачу и активацию транскрипционного каскада, выделение катехоламинов из надпочечников, секрецию альдостерона и пролиферацию клеток) [20]. Кроме того, важным свойством препарата в больших дозах является его способность выступать в качестве частичного агониста пероксисомальных γ-рецепторов (PPAR-γ-рецепторов), играющих важную роль в регуляции метаболизма углеводов и процессах атерогенеза [21]. Эффекты этого выражены в увеличении чувствительности тканей к инсулину,

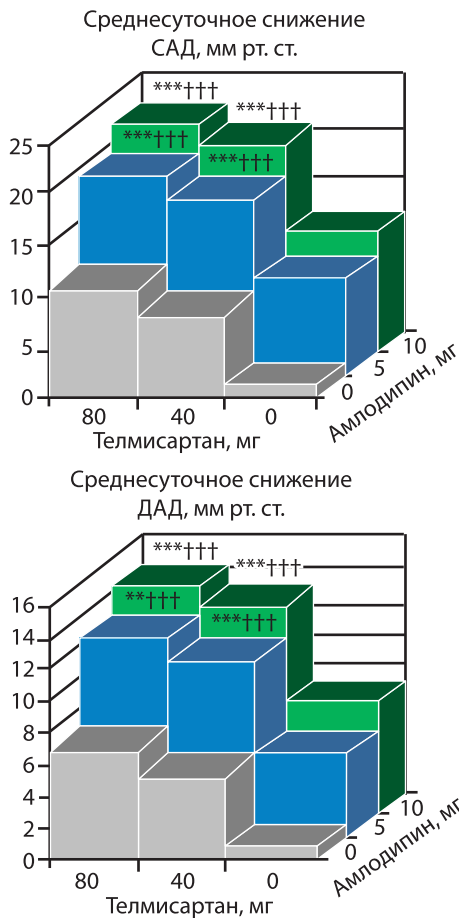
уменьшении триглицеридов и снижении риска развития атеросклероза. Помимо этого, активация PPAR-γ рецептора оказывает дополнительный антигипертензивный эффект, связанный с периферической вазодилатацией. Дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин реализует свой гипотензивный эффект за счет соединения с трансмембранными участками кальциевых каналов в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках, угнетая вход кальция, взаимодействие актина и миозина, снижая сократимость мышц [19]. Это дает эффект вазодилатации, снижения периферического сопротивления и АД. Таким образом, телмисартан и амлодипин имеют разные дополняющие друг друга механизмы снижения АД.

Упомянутые механизмы обеспечивают и ряд плеiotропных свойств препаратов, реализующихся в органопротективных эффектах. Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований доказали позитивное влияние сартанов на эндотелиальную дисфункцию, систему антиоксидантной защиты, функцию тромбоцитов, ремоделирование левого желудочка, концентрацию мочевой кислоты [31]. Наибольший интерес и внимание привлекает возможность телмисартана уменьшать уровень инсулина в сыворотке и снижать проявления инсулинорезистентности, не связанная с адипонектиновым механизмом. Ряд исследований продемонстрировал способность телмисартана усиливать эндотелийзависимую вазодилатацию. Этот

x

x

**Рис. 2. Фиксированная комбинация телмисартана и амлодипина обеспечивала стойкий дозозависимый ответ по результатам суточного амбулаторного мониторинга АД [34].**



\*\* $p < 0,001$ , \*\*\* $p < 0,0001$  по сравнению с телмисартаном в монотерапии, +++ $p < 0,0001$  по сравнению с амлодипином в монотерапии (n=562).

эффект препарата проявлялся в большей степени, чем у валсартана, при отсутствии различий в степени снижения АД [27]. В отличие от валсартана телмисартан дозозависимо повышает проницаемость эндотелия за счет подавляющего действия на ZO-1 (белковый комплекс запирающей зоны), отвечающего за формирование и стабилизацию прочных соединений эндотелиоцитов. Такой эффект, по-видимому, обусловлен независимыми от AT II механизмами. Результаты исследования TRANSEND доказали наличие у телмисартана истинных антидиабетических свойств. В эксперименте доказано также наличие у препарата эффекта снижения агрегации тромбоцитов [24].

Для **амлодипина** продемонстрировано также избытие вазопротекторных свойств: стимуляция активности эндотелиальной синтазы и продукции оксида азота (NO) – главного вазодилататора, препятствующего тоническому сокращению сосудов. Известна способность амлодипина тормозить процессы ремоделирования и оказывать выраженный вазопротективный эффект, что проявляется в снижении жесткости сосудистой стенки. Увеличение продолжительности полураспада NO на фоне амлодипина тормозит процесс пролиферации в сосудистой стенке, что предотвращает цитокинопосредованный апоптоз. Доказанный антиагрегационный механизм действия амлодипина связан с его способностью замедлять агрегацию тромбоцитов в крови, угнетать синтез тромбосана  $A_2$ , стимулировать высвобождение простациклина и NO. Необходимо напомнить и о способности амлодипина нормализовать инсулиновый ответ на нагрузку глюко-

зой у инсулинорезистентных пациентов с АГ, он нейтрален в отношении обмена мочевой кислоты и метаболизма липидов. Указанные эффекты реализуются и в антиатеросклеротическом действии препарата [29]. Приведенные данные демонстрируют уникальный взаимодействующий комплекс органопротективных эффектов, наиболее важных для пациентов с проявлениями углеводного и липидного обмена.

Итогом эффективного управления сердечно-сосудистым риском, доказанным в ряде крупных рандомизированных исследований телмисартана, стал уникальный для сартанов спектр показаний: использование у пациентов с сердечно-сосудистой патологией атеротромботического генеза (имеющих в анамнезе ИБС, инсульт или заболевания периферических сосудов), а также при наличии СД с документированным поражением органов-мишеней [10, 25]. Широка ниша использования и амлодипина, современного эффективного антигипертензивного и антиангинального препарата с многофункциональными свойствами, главное из которых – предупреждение развития и прогресса атеросклероза и риска серьезных ССО [2].

Телмисартан и амлодипин имеют разные фармакокинетический профиль, скорость всасывания, объем распределения и метаболизм. Среди всех сартанов телмисартан наиболее липофилен, у него наибольший период полувыведения и аффинность к  $AT_1$ -рецепторам, наибольшая область распределения (рис. 1) [32]. Биодоступность телмисартана – 45–50%, амлодипина – 64–90%, что указывает на предсказуемую эффективность препаратов. Как амлодипин, так и телмисартан сильно связываются с белками плазмы (93 и 99% соответственно). Стабильный уровень в крови телмисартана достигается к 5–7-му [26], амлодипина – к 7–8-му дню их приема [18]. Препараты характеризуются сверхдлительным, превышающим 24 ч, периодом действия: у амлодипина период полувыведения равен 35–50 ч вследствие медленной скорости его биотрансформации в печени, у телмисартана – более 20 ч. Телмисартан не подвергается значительному первичному метаболизму, 98% его удаляется с желчью калом, а остальные глюкуронируются.

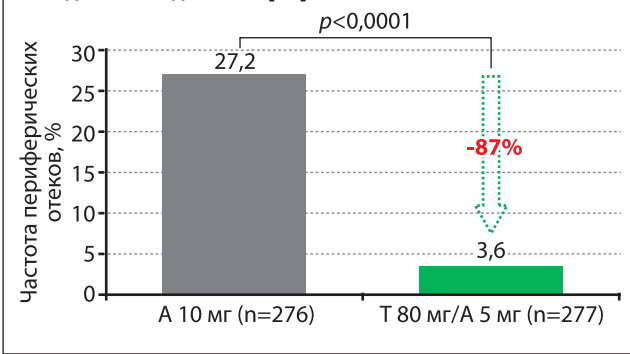
Амлодипин превращается в печени в неактивный метаболит – в этом виде удаляется около 60% препарата, 10% удаляется с мочой. Учитывая высокую частоту почечной дисфункции у пациентов с АГ, эти свойства препаратов важны с позиции малого изменения фармакокинетики при поражении почек. Эти препараты отличаются высокой липофильностью, что способствует проникновению их в ткани и реализации органопротекторных, в том числе антиатеросклеротического, эффектов [10].

Клиническая практика показывает, что ни один из вариантов антигипертензивной терапии не является идеальным с точки зрения возможности избежать побочных эффектов. С этой позиции сартаны – наиболее безопасные препараты среди антигипертензивных средств. Фиксированная комбинация сартана и амлодипина обеспечивает и нейтрализацию известного побочного эффекта антагонистов кальция – отеков. Этиология обусловленных применением амлодипина отеков связана со снижением резистентности артериол, что не компенсируется эффектами со стороны венозного русла. В итоге происходят повышение гидростатического давления в прекапиллярном русле и протекание жидкости в интерстиций. Телмисартан, обладающий эффектом венодилатации, способствует снижению венозной гипертензии и тем самым препятствует развитию отеков.

В 8-недельном исследовании T.Littlejohn оценивалась эффективность комбинированной терапии телмисартана (дозы: 0; 20; 40 или 80 мг) с амлодипином (дозы: 0; 2,5; 5 или 10 мг) по сравнению с монотерапи-



**Рис. 3. Фиксированная комбинация телмисартана и амлодипина переносится лучше, чем амлодипин в дозе 10 мг, у пациентов, не достигших целевого АД на фоне терапии амлодипином в дозе 5 мг [35].**



ей этими препаратами у пациентов с АГ 1–2-й степени (исходное значение ДАД > 100 мм рт. ст.).

В результате было продемонстрировано достоверно большее снижение АД (ср. САД/ДАД -26,5/-21 мм рт. ст.) на комбинации телмисартана 80 мг и амлодипина 10 мг по сравнению с монотерапией данными препаратами. Контроль ДАД (< 90 мм рт. ст.) к концу исследования составил 85% в исследуемой группе [33].

Аналогичные результаты были получены в исследовании W.White у пациентов с АГ 1–2-й степени, где среднее снижение суточного АД составило -22,4/-14,6 мм рт. ст. на комбинированной терапии телмисартаном 80 мг и амлодипином 10 мг по сравнению с монотерапией амлодипином 10 мг (-11,9/-6,9 мм рт. ст.) и телмисартаном 80 мг (-11,0/-6,9) ( $p < 0,0001$  для каждого сравнения); рис. 2 [34]. На сегодняшний день отсутствуют исследования, сравнивающие комбинацию телмисартан + амлодипин с другими препаратами в фиксированных комбинациях. Однако известно, что у пациентов, не достигавших целевого АД после 2 мес лечения 5 мг амлодипина в сочетании с 80 мг валсартана или 8 мг кандесартана, замена сартана на телмисартан в дозе 40 мг позволила добиться дополнительного снижения АД к 4, 8 и 12-й неделе лечения [8]. Подобные данные были продемонстрированы и у категории пожилых пациентов с АГ: замена валсартана 80 мг или кандесартана 8 мг, принимаемых в сочетании с 5 мг амлодипина, на 40 мг телмисартана дала значительное снижение утреннего и вечернего САД и ДАД к 12-й неделе лечения и значительно увеличила концентрацию адипонектина, демонстрируя положительный кардио-метаболический эффект [9].

Использование комбинации телмисартана и амлодипина имеет особые преимущества у пациентов с СД и метаболическим синдромом. У пациентов с АГ и диабетической микроальбуминурией комбинация телмисартана и амлодипина помимо АД снижала экскрецию альбумина с мочой [12]. В многоцентровом исследовании, проведенном в Китае и включившем 13 542 пациента высокого сердечно-сосудистого риска, длительное лечение телмисартаном и амлодипином продемонстрировало эффективность и безопасность [16]. В другом исследовании, включившем пациентов с АГ и СД при отсутствии адекватного контроля АД на фоне монотерапии амлодипином, применение фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина сопровождалось дополнительным снижением АД и повысило число пациентов с достигнутыми целевыми значениями [14]. Фиксированная комбинация сартанов и амлодипина предпочтительна и в отношении снижения риска развития СД у пациентов с АГ [25].

Фиксированная комбинация телмисартана и амлодипина продемонстрировала и безупречный профиль безопасности. Этот факт особенно актуален для пациентов с СД и метаболическим синдромом, так как тел-

мисартан и амлодипин не ухудшают метаболический профиль. Неблагоприятные эффекты при лечении развивались с такой же частотой, что и в группах плацебо. Чаще всего в качестве побочного эффекта регистрировались отеки: у 18% пациентов в группе амлодипина 10 мг и у 11% – в группе Т80/А10. Однако при дозе амлодипина 5 мг частота развития отеков в комбинации с телмисартаном составляла для 40 и 80 мг телмисартана 2,4 и 2,8% соответственно. Во всех исследованиях частота отмены препарата, связанной с развитием побочных эффектов, не превышала 2% [35] (рис. 3).

Таким образом, использование фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина имеет больше преимуществ в лечении пациентов с АГ, чем монотерапия на всех стадиях заболевания (в том числе при наличии сопутствующих СД, ожирения), и может быть использована уже в качестве стартовой терапии. Эти преимущества проявляются не только в большей эффективности снижения АД, но и в метаболической нейтральности, а также в меньшей частоте развития других побочных явлений.

#### Литература

- Бойцов СА, Якушин СС, Марцевич СЮ и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА. Рациона. фармакотерапия в кардиологии. 2013; 7, 9 (1): 4–14.
- Бубнова МГ. Амлодипин в лечении сердечно-сосудистой патологии: доказанные антигипертензивный и антиатеросклеротический эффекты. Cons. Med. 2011; 13 (10): 95–9.
- Пиларевский СР. Поиск универсальной комбинированной антигипертензивной терапии в условиях ограниченных данных о сравнительной эффективности антигипертензивных средств. Рациона. фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (6): 664–77.
- Кабалава ЖД, Котовская ЮВ. Европейские рекомендации по артериальной гипертензии 2013 года: неизменное, новое, нерешенное. Кардиология. 2013; 12: 83–95.
- Козилова НА, Шатунова ИМ. Стратегия, тактические подходы и выбор комбинированной терапии в лечении больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2013; 10: 71–81.
- Оганов РГ, Масленникова ГЯ. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2012; 11 (1): 5–10.
- Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. Вестн. РАМН. 2013; 2: 4–11.
- Bekki H, Yamamoto P, Sone M et al. Efficacy of combination therapy with telmisartan plus amlodipin in patient with poorly controlled hypertension. Oxid Med Cell Longev 2010; 3 (5): 342–6.
- Bekki H, Yamamoto P, Sone M et al. Beneficial cardiometabolic action of telmisartan plus amlodipin therapy in elderly patient with poorly controlled hypertension. Clin Cardiol 2011; 34 (4): 261–5.
- Billecke SS, Marcovitz PA. Long-term safety and efficacy of telmisartan/amlodipine single pill combination in the treatment of hypertensior. Vasc Health Risk Manag 2013; 9: 95–104.
- ESH/ESC Task force for the management of arterial hypertension. 2013 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31 1925–38.
- Fogari R, Derosa G, Zoppi A et al. Effect of telmisartan-amlodipine combination at different doses on urinary albumin excretion in hypertensive diabetic patient with microalbuminuria. Am J Hypertens 2007; 20 (4): 417–22.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and Stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2013; 127: e6–e245.
- Guthrie RM, Dablot B, Jamerson KA et al. Efficacy and tolerability of telmisartan plus amlodipine in added-risk hypertensive patient. Curr Med Res Opin 2011; 27 (10): 1995–2008.
- James PA, Oparil S, Carter BL et al. Evidence-Based Guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee. JAMA 2014; doi:10.1001/jama.2013.2844
- Ma L, Wang W, Zhao Y et al. Combination of amlodipine plus angiotensin receptor blocker of diuretics in high-risk hypertensive patient: a 96-week efficacy and safety study. Am J Cardiovasc Drugs 2012; 12 (2): 137–42.
- Mallat SG. What is a preferred angiotensin II receptor blocker-based combination therapy for blood pressure control in hypertensive patients with diabetic and non-diabetic renal impairment? Cardiovasc Diabetology 2012; 11: 32.
- Meredith PA, Elliott HL. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. Clin Pharmacokinet 1992; 22 (1): 22–31.
- Messerli FH. Evolution of calcium antagonists: past, present and future. Clin Cardiol 2003; 26 (Suppl. 2): 1112–6.

20. Miura S, Karnia SS, Saku K. Review: angiotensin II type I receptor blockers: class effects versus molecular effects. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011; 12 (1): 1–7.
21. Mori H, Okada Y, Arao T et al. Telmisartan at 80 mg/day increases high-molecular-weight adiponectin levels and improves insulin resistance in diabetic patients. *Adv Ther* 2012; 29 (7): 635–44.
22. Neldam S, Edwards C, Lang M, Jones R. Long-term tolerability and efficacy of single-pill combinations of telmisartan 40–80 mg plus amlodipine 5 or 10 mg in patients whose blood pressure was not initially controlled by amlodipine 5–10 mg: Open-label long-term follow-ups of the TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 studies. *Curr Ther Res Clin Exp* 2012; 73 (1–2): 65–84.
23. Pitt B, Buington RP, Fuberg CL et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102: 1503–10.
24. Ripley TR, Harrison D. The power to TRANSCEND. *Lancet* 2008; DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61243-X. Available at: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com).
25. Segura J, Ruilope LM. A review of the benefits of early treatment initiation with single-pill combinations of telmisartan with amlodipine or hydrochlorothiazide. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 521–8.
26. Stanger J, Su C, Roth W. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered telmisartan in healthy young and elderly volunteers and in hypertensive patient. *J Int Med Res* 2000; 28 (4): 149–67.
27. Tomiyama H, Yamatada J, Koji Y et al. Effect of telmisartan on forearm postischemic hyperemia and serum asymmetric dimethylarginine levels. *Am J Hypertens* 2007; 20: 1305–11.
28. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G et al. The renin angiotensin system in the development of cardiovascular diseases: role of aliskiren in risk reduction. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (5): 971–81.
29. Zhang X, Kichuk MR, Mital S et al. Amlodipine promotes kinin-mediated nitric oxide production in coronary microvessels of failing human hearts. *Am J Cardiol* 1999; 84: 271–331.
30. Совершенствование системы оказания медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. 2014; [old.rosminzdrav.ru/beaith/cardiovascular/97/YakovlevaTV-2.ppt](http://old.rosminzdrav.ru/beaith/cardiovascular/97/YakovlevaTV-2.ppt)
31. Мунгер МА. Терапия блокаторами рецепторов ангиотензина и кардиоваскулярная протекция. Современная доказательная база и перспективы развития. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (7): 93–104.
32. Benson et al. Identification of Telmisartan as a Unique Angiotensin II Receptor Antagonist With Selective PPAR $\gamma$ -Modulating Activity. *Hypertension* 2004; 43: 993–1002.
33. Thomas W, Littlejohn et al. Original Research: Telmisartan Plus Amlodipine in Patients with Moderate or Severe Hypertension: Results from a Subgroup Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 4 x 4 Factorial Study. *Postgraduate Medicine*. 2009; 121 (2): 5–14.
34. White WB, Littlejohn TW, Majul CR et al. Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1–2 hypertension. *Blood Press Monit* 2010 Aug; 15(4): 205–12.
35. Neldam S, Margreet L, Russell J. Telmisartan and Amlodipine Single-Pill Combinations vs Amlodipine Monotherapy for Superior Blood Pressure Lowering and Improved Tolerability in Patients With Uncontrolled Hypertension: Results of the TEAMSTA-5 Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 459–66.

RU/TWY-141055

## Комбинированный препарат периндоприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии: эффективно, безопасно, оптимально

Н.Г.Потешкина

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России; ГБУЗ Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы

Сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) связано 57% смертности в Российской Федерации [1] и 30% – в мире [2]. В свою очередь, артериальная гипертензия (АГ) ответственна за 12,8% ежегодной смертности в мире [2], и в 4,5% случаев это преждевременная смерть [3]. АГ – основной фактор риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), церебрально-сосудистых заболеваний и сердечной недостаточности [1, 2, 4, 5]. Артериальное давление (АД) было выше 140/90 мм рт. ст. у 69% лиц с первой кардиальной ишемической атакой, у 77% пациентов с первым инсультом и у 74% больных с сердечной недостаточностью [4]. Сочетание АГ с другими ССЗ существенно ухудшает прогноз для качества и продолжительности жизни. В 45% случаев АГ ответственна за смертность при ИБС и в 51% случаев – за смертность при инсульте [6].

Глобальный преваленс АГ составляет 40% [2, 6]. Распространенность этого заболевания в РФ составляет 39,5% [1, 7]. АГ выявлена у 29–35% американцев (АД  $\geq$  140/90 мм рт. ст.), что составляет 77,9 млн человек [4, 6]. Из них 8,9% имеют резистентную АГ. Прегипертензия (АД 120–139/80–89 мм рт. ст.) – у 29,7% американцев. Только 44,26% граждан США имеют нормальное АД. Ожидается, что к 2030 г. распространенность АГ увеличится на 7,2% от уровня 2013 г. [4]. Около 40% населения в России имеют повышенный уровень АД

[8]. Риск развития АГ имеют от 80 до 90% взрослого населения [9, 10].

Основной стратегической линией Американского кардиологического общества является концепция идеального кардиоваскулярного здоровья (Ideal cardiovascular health). Контроль нормального уровня АД – одна из семи мер по реализации этой концепции [4, 5]. Установлено, что контроль АД позволит уменьшить риск инсульта на 35–40%, риск развития инфаркта миокарда (ИМ) – на 16% [3].

Достаточный выбор и разные мнения по выбору препаратов 1-й линии в терапии АГ позволяют использовать широкую гамму лекарственных «антигипертензивных корзин». Вместе с тем поддержание выбранной схемы лечения является достаточно сложным в повседневной жизни, в том числе с точки зрения дисциплинированности больного, а также его финансовой состоятельности, меняющейся со временем. В основе внедрения комбинированных препаратов (poly pill) в повседневную практику лежит реализация превентивной стратегии, в основном для стран с низким и средним уровнем развития, к которой относится РФ [3]. Предотвращение поражения органов-мишеней (ПОМ) комплексно, последовательно и системно обеспечивается именно при комбинированной терапии [11, 14]. Установлено, что использование комбинации препаратов значительно снижает сердечно-сосудистый

риск, а в сочетании с мероприятиями по влиянию на факторы риска позволяет снизить риск развития ИБС на 88% и инсульта – на 80% [3]. Комбинированная терапия предпочтительна уже на I этапе лечения АГ, если АГ сочетается с сахарным диабетом (СД), почечной недостаточностью, протеинурией, т.е. при ПОМ [11]. В большинстве комбинаций основой комбинированных препаратов, как правило, является препарат, влияющий на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В одном случае это ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в сочетании с диуретиком, в другом – место диуретика занимает антагонист кальция (АК) [7]. Точки приложения этих препаратов различны. У больных АГ без существенной объемной перегрузки, в отсутствие сопряженной патологии в виде сердечной недостаточности, хронического заболевания почек, СД допустимо назначать комбинации без диуретика. При наличии начинающейся или явной объемной перегрузки маятник предпочтений склоняется к комбинации с диуретиком. Кроме того, при потребности в усилении диуретической составляющей гипотензивной терапии (как 3-й препарат) допустимо и достаточно применять диуретик как дополнение к ранее подобранной терапии. Это особенно важно, так как диуретик является базой терапевтического подхода в целом ряде клинических ситуаций при лечении АГ. Это и резистентные случаи АГ, и лечение больных изолированной АГ [13]. Дополнение терапии диуретиком в режиме «2-й таблетки» при исходном приеме фиксированной комбинации двух препаратов – достаточно удобный подход.

Практикой определен **ряд неформальных требований к фиксированным комбинациям препаратов**. Это наличие линейки разных доз стабильной комбинации действующих субстанций, позволяющих легко корректировать терапию в дозовом режиме без смены состава препаратов [14], что существенно увеличивает приверженность больных такому режиму терапии (IIb, B) [13]. К требованиям также относится желательность синергизма (взаимоусиление) действия препаратов [13, 14] с большим потенциалом гарантированного и контролируемого сохранения гипотензивного режима, что особенно важно для лиц с плохо контролируемой АГ [14]. Это и потенциально меньшее число осложнений и побочных действий со стороны активных субстанций.

Одним из выборов для повседневного клинического применения является комбинация, включенная в препарат Престанс (Prestance, Servier, Франция), содержащая **ИАПФ периндоприл и АК амлодипин**. Максимально возможный двухкомпонентный спектр периндоприла/амлодипина – 5/5, 5/10, 10/5 или 10/10 мг – удобен в подборе индивидуальной терапии.

Исследования, проведенные на территории РФ, позволяют объективизировать ранее полученные зарубежные данные в отношении российской популяции. Это особенно важно в свете последних рекомендаций по лечению АГ [12, 13], определяющих препараты не по группам 1, 2-й и других линий, а ориентированных на подбор терапии на индивидуальной основе в зависимости от факторов риска, конкретных клинических, демографических и иных особенностей [14]. Начало терапии комбинацией препаратов предпочтительно у лиц с высоким начальным АД или высоким сердечно-сосудистым риском (IIb, C), а использование фиксированных комбинаций препаратов полезно ввиду исходно малой приверженности лечению среди пациентов с АГ (IIb, B) [13, 14].

В российском исследовании ПРОРЫВ («Престанс в лечении неконтролируемой артериальной гипертензии – реальный шанс в улучшении контроля артериального давления») установлено, что антигипертензивная эффективность этой комбинации достаточная [15, 20]. Акцент в российских исследованиях сде-

лан на подбор оптимальной терапии при неконтролируемой АГ.

Так, исследование ПРОРЫВ-2 показало позитивные результаты при лечении Престансом на основании данных суточного мониторирования АД. Использовался весь спектр комбинаций, выпускаемых на рынок. Целью исследования было достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. У 90 больных среднего возраста (52,7±12,2 года) – практически в равной пропорции мужчин и женщин (59/41%) – через 3 мес терапии удалось в 80% обеспечить достижение целевых цифр АД [15]. Для сравнения, эффективность гемодинамического контроля при АГ в РФ составляет 22% [16], в США (2007–2010 гг.) – 52,5% [4] и в Канаде – 66% [17]. При этом основное улучшение контроля АГ в США произошло относительно недавно, после 1999–2000 гг. До этого периода в 1988–1994 гг. контроль составлял 27,3% [18], что было сопоставимо с текущими цифрами контроля АГ в РФ [16]. По результатам исследования ПРОРЫВ-2, эффективность лечения начинала проявляться уже со 2-й недели (27%) и возрастала до 86% к концу 3-го месяца, что объяснялось необходимостью подбора дозы препарата в начале исследования. При этом в 71% случаев исходно назначенная доза Престанса была сохранена в связи с достижением целевого уровня АД, и назначение дополнительного препарата не требовалось.

Сбалансированность суточного диапазона снижения АД проявилась в том, что систолическое/диастолическое АД (САД/ДАД) снизилось на 36/17 мм рт. ст. – дневное снизилось на 25,8/12,1 мм рт. ст., ночное – на 16,1/9,3 мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ). Рядом авторов подтверждается важность сбалансированного снижения дневного и ночного АД для профилактики поражения органов-мишеней [19]. Обращает на себя внимание, что пульсовое давление у пациентов, включенное в данное исследование, снизилось днем с 62,2 до 48,5 мм рт. ст., а ночью – с 56,3 до 49,0 мм рт. ст., практически уравнивая эти показатели через 3 мес лечения. Пульсовой стресс, характерный для АГ, значительно корректируется, что особенно важно в дневное время, когда доминирует время физических и вегетативных нагрузок. Частота сердечных сокращений (ЧСС) уменьшилась с 76 до 70 уд/мин ( $p < 0,001$ ), что имеет существенное значение у лиц со сниженным коронарным резервом [15].

В составе этого исследования была изучена более широкая группа больных (4115 человек из 50 регионов РФ) с широким спектром сопутствующих заболеваний и коморбидных состояний (стенокардия – 41,9%, ИБС – 27,5%, ИМ – 11,7%, инсульт – 7,1%, атеросклероз – 5,9% и СД – 12,8% пациентов) [20]. Большинство больных имели высокий и очень высокий риск развития ССЗ, поэтому выбор в пользу комбинированной терапии полностью соответствовал современным представлениям [13, 14]. В течение 3 мес снижение САД/ДАД составило 37,1/17,5 мм рт. ст. [14]. АД снизилось одинаково у мужчин и женщин, у больных старше и моложе 60 лет, у лиц с наличием и отсутствием ИБС, страдающих СД или без такового. Целевого уровня АД < 140 мм рт. ст. удалось достичь у 79% больных. При этом наибольший эффект был достигнут при исходно более высоких цифрах. У лиц с исходным АД > 180 мм рт. ст. снижение АД составило 52/21 мм рт. ст., однако целевой уровень АД достигнут лишь у 56% больных. ЧСС снизилась с 74,7 до 68,9 уд/мин ( $p < 0,001$ ). Интересно, что в течение исследования 78% пациентов не потребовалось корректировать изначально назначенную дозу препарата. Нежелательные побочные эффекты наблюдались у 11–13% больных в виде отеков ног. Результаты этого фрагмента исследования показывают, что в повседневной практике безопасно и надежно можно контролировать АД, особенно у лиц с исходно высокими цифрами АД [14, 20].

Детализация влияния гемодинамического фактора, имеющего многогранную в своем воздействии на систему кровообращения, крайне важна. Установлено, что терапия Престансом позволяет скорректировать ряд важных моментов, невидимых при обычном объеме обследования больного, но имеющих определенное значение для минимизации влияния повышенного АД на органы-мишени. Так, выявлено, что у пациентов с АГ 2–3-й степени среднего и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений после 4 нед терапии Престансом помимо снижения офисного САД на 24,8 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) отмечено снижение индекса дневного времени САД на 43% – с 38,33±37,11 до 21,8±25,36 ( $p = 0,05$ ) [21]. Этот показатель означает, что только 21,8% дневного времени уровень АД превышал рекомендованные уровни (140/90 мм рт. ст.). Это значит, что время гемодинамически неблагоприятного состояния для органов-мишеней уменьшалось на 43% и составило не более 1/5 дневного периода. Нужно сказать, что индексы дневного и ночного времени ДАД так же, как и индекс ночного времени САД, имели четкую тенденцию к снижению, но значения были недостоверны [21].

Кроме того, важна оценка адаптационных возможностей организма при пробуждении. Считается, что в утренние часы происходит подъем АД, неблагоприятно влияющий на появление сосудистых катастроф в органах-мишенях, и в первую очередь со стороны головного мозга. Наибольшее число инсультов происходит в первые утренние часы. В небольшом обсервационном исследовании [21] установлено, что после 4-недельной терапии Престансом наблюдалось достоверное снижение скорости утреннего подъема ДАД на 30,8 мм рт. ст. ( $p = 0,02$ ), а также снизилась величина утреннего подъема САД на 9,94 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) [22].

В клинической практике деликатным является вопрос смены терапии АГ при ее неэффективности, появлении и/или усугублении побочных реакций, при присоединении патологических процессов. Анализ данных исследования ПРОРЫВ показал дополнительные возможности препарата Престанс [23]. Монотерапию АГ до перевода на Престанс получали 965 больных. В конце исследования при терапии Престансом целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. удалось достичь у 91,4% больных, переведенных с терапии β-адреноблокаторами, у 90,1% – с терапии АК, у 89,5% – с терапии ИАПФ, у 85,5% – с терапии диуретиками, у 83,7% – с терапии блокаторами рецепторов к ангиотензину II и у 79,2% – с терапии препаратами центрального действия [14, 23]. Более успешно целевой уровень АД достигнут при переходе с монотерапии – 89%. При переводе с комбинации двух препаратов целевой уровень АД достигнут у 80,8% больных, а с трех – у 70,2% пациентов [14, 23]. Эти данные показывают, что в руках практикующих врачей появился безопасный, эффективный и простой способ смены антигипертензивной терапии, обеспечивающей очень высокий процент достижения целевых цифр АД.

Патогенетическая мозаика АГ многогранна, и акценты только на уровень АД не в полной мере отражают все многообразие патогенетических компонентов, влияющих как на качество, так и на продолжительность жизни этих пациентов. Важной является оценка variability АД (колебаний уровня АД) в разные временные промежутки. Этот процесс незаметен в повседневной клинической практике, но исключительно важен с точки зрения прогнозов, так как variability АД – важный независимый предиктор ПОМ, особенно головного мозга и сердца. Значимой с точки зрения прогноза является оценка межвизитной variability САД и в меньшей мере – ДАД [25]. Ранее в течение 14-летних наблюдений было установлено, что высокая межвизитная variability АД сопряжена с увеличением риска смерти [24, 25].

**Исследование КОНСТАНТА** было посвящено изучению именно этих аспектов терапии Престансом у больных АГ [24, 25]. Анализу подверглись 1520 лиц с АГ среднего возраста (60,1±9,96 года) с преобладанием женщин (66,5%). Все больные получали только фиксированную комбинацию в составе препарата Престанс. Эффективность достижения целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст. у всех больных, САД<150 мм рт. ст. – у лиц старше 80 лет) составила 85% к окончанию наблюдения в конце 3-го месяца (19,3% – через 2 нед и 39,5% – через 1 мес) [24].

В другой когорте этого исследования у 2441 больно-го АГ среднего возраста (59,1±10,6 года) к окончанию наблюдения (3 мес) достижение целевых цифр АД при АГ 1-й степени составило 95%, 2-й степени – 87% и 3-й степени – 69%. У лиц с САД>180 мм рт. ст. эффективность по контролю за АД составила 69%. Важно отметить: частота достижения целевого АД при терапии Престансом у лиц с СД составила 76% и у больных с ИБС – 79% [25]. Это принципиальный момент, так как АГ присутствует у 51% лиц с ССЗ [4].

Результаты, полученные в исследовании КОНСТАНТА, сопоставимы с данными исследования ПРОРЫВ [14, 15, 20, 23], хотя и выполнены в совершенно другой популяционной выборке среди населения РФ. В исследовании КОНСТАНТА очень низким был процент выбытия больных вследствие неблагоприятных осложнений – 0,9 и 2% [24, 25].

По данным исследования КОНСТАНТА было показано, что исходная внутривизитная вариабельность для САД составила 3,42±2,88, а для ДАД – 2,37±2,15 мм рт. ст. и снизилась на фоне терапии Престансом до САД/ДАД – 2,4/1,8 мм рт. ст. ( $p<0,0001$ ). При этом основное снижение внутривизитной вариабельности произошло в течение 1-го месяца (САД/ДАД – 2,9/2,1 мм рт. ст.) и далее снижалось незначительно. Эти данные не зависели от пола, возраста, курения, наличия ИБС и метаболического синдрома, но были зависимы от наличия большей массы тела и сопутствующего СД типа 2 [24].

Межвизитная вариабельность САД/ДАД исходно была высокой – 13,2/6,7 мм рт. ст. – и снизилась к концу наблюдения до 3,4/2,4 мм рт. ст. ( $p<0,0001$ ). При этом она была ассоциирована с более высоким значением АД, а также наличием у больных большей массы тела и сопутствующего СД типа 2. Так же как и с внутривизитной вариабельностью, основное снижение межвизитной вариабельности САД/ДАД произошло в течение 1-го месяца (7,2/3,9 мм рт. ст.) и далее снижалось незначительно. Стоит отметить, что снижение межвизитной вариабельности на фоне терапии Престансом наблюдалось параллельно коррекции АД. Пациенты, достигшие целевого уровня АД, имели меньший уровень межвизитной вариабельности в сравнении с лицами, не достигшими целевого уровня АД [24].

Как оценить, велико или нет значение вариабельности с точки зрения прогноза? В исследовании NHANES III определено, что благоприятным является показатель межвизитной вариабельности менее 4,8 мм рт. ст., при достижении которого риск развития инсульта снизился на 23%, а риск коронарных осложнений – на 13% [26]. В исследовании КОНСТАНТА при достижении устойчивого состояния (steady-state) межвизитной вариабельности абсолютные значения ее составляли 4,1±2,3 мм рт. ст., что очень важно с точки зрения прогноза. Исследователи связывают это с влиянием АК амлодипина, входящего в состав Престанса [24, 26].

Зачастую гипотензивные препараты не всегда являются метаболически инертными. В отношении Престанса можно говорить о метаболической нейтральности этой комбинации [21, 22]. После терапии в течение 4 нед не получено достоверных данных об изменениях уровня липидов крови и гликемии крови (включая больных АГ с сопутствующим СД – 41,7%), а

также отсутствовали изменения показателей креатинина и скорости клубочковой фильтрации [21, 22]. Эти данные особенно важны при выборе терапии АГ с сопутствующим СД и метаболическим синдромом.

Большое значение имеет оценка стоимости лечения на амбулаторном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи. В РФ выполнено **исследование по оценке стоимости лечения пациентов** (12 нед), включенных в программу ПРОРЫВ [27]. Выборка составила 4115 больных АГ 1-й (23,7%), 2-й (54,9%), 3-й степени (21,4%), с высоким (41,8%) и очень высоким (46,8%) риском сердечно-сосудистых осложнений. Стоимость фармакологической компоненты лечения Престансом составила в среднем 955,15±849,96 руб. на человека в месяц, что было дороже на 69%, чем предшествующее 12-недельное лечение другими препаратами (566,78±432,70 руб. на человека в месяц). Однако при терапии Престансом в связи с эффективностью антигипертензивной терапии затраты системы здравоохранения на дополнительные визиты к врачу, вызовы скорой медицинской помощи, затраты на госпитализацию оказались существенно ниже. Так, стоимость ранее назначенной терапии АГ составила 33 929 521,7 руб. при эффективности контроля АД 22% [14, 16]. При терапии Престансом стоимость лечения АГ составила 13 020 160,8 руб. (т.е. в 2,6 раза меньше) при эффективности контроля АД 79–91,4% [23, 24].

От общих затрат на лечение собственно фармакотерапия Престансом составляла 90,6% (11 791 377,0 руб. из 13 020 160,8 руб.). При других терапевтических режимах доля собственно фармакологических затрат на препарат составляла 20,6% (6 996 927,0 руб. из 33 929 521,7 руб.) [27]. Затраты на все мероприятия, не связанные с фармакотерапией, в этом случае выше в 4,4 раза [27]. Это подтверждает оптимальность использования концепции *rolupill* для стран с низким и средним уровнем развития [3].

Пациент, принимающий Престанс, существенно меньше обращался за дополнительной медицинской помощью, возросла комфортность его жизни, снизилась зависимость от системы медицинской помощи. Это говорит о том, что ресурсы системы здравоохранения могут использоваться более рационально при применении фиксированной комбинации в составе препарата Престанс. Применение данной терапии позволяет пролечить в 3,1 раза больше пациентов, чем при традиционных подходах [27]. Кроме того, без дополнительных инвестиций возможно оптимизировать лечение пациента так, что нефармакологические затраты будут снижены до 9,4%, а доля затрат собственно на фармакотерапию будет увеличена.

Расчеты международных исследователей показывают, что рост стоимости лечения ССЗ в период 2006–2015 гг. должен привести к увеличению доли цены фармакотерапии до 68% [28]. Это мировой процесс, и РФ невозможно будет стоять в стороне от его тенденций.

Таким образом, препарат Престанс (Prestance, Servier, Франция), содержащий ИАПФ периндоприл и АК амлодипин, при применении в лечении больных изолированной АГ и АГ в сочетании с ИБС и СД, а также лиц старше 80 лет и пациентов с исходно высоким АД (САД>180 мм рт. ст.) позволяет эффективно (до 91,4%), безопасно (4% нежелательных реакций), оптимально (2 нед – 3 мес) и экономически выгодно обеспечивать достижение целей антигипертензивной терапии.

#### Литература

1. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Кардиоваск. терапия и профилактика. М., 2011; 10 (6) Прил. 2: 3–64.
2. Mendis S et al. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. Published by the World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization.

- World Health Organization, Geneva 2011. Available on the WHO web site ([www.who.int](http://www.who.int)). World Health Organization.
3. Prevention of Cardiovascular Disease Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. World Health Organization 2007.
  4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. AHA Statistical Update. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6–e245.
  5. Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE et al. AHA Presidential Advisory: The Importance of Population-Wide Sodium Reduction as a Means to Prevent Cardiovascular Disease and Stroke. A Call to Action From the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1138–43.
  6. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. © World Health Organization 2013. Are available on the WHO web site ([www.who.int](http://www.who.int)) World Health Organization. WHO/DCO/WHO/2013.2.
  7. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
  8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7 (6): Прил. 2.
  9. He FJ, MacGregor GA. Blood pressure is the most important cause of death and disability in the world. *Eur Heart J* 2007; 9 (Suppl. B): B23–B28; doi:10.1093/eurheartj/sum005
  10. Vasan RS et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 287: 1003–10.
  11. Тронина ОА, Гёндлин ГЕ, Сторожак ГИ. Оптимальная стратегия лечения АГ – фиксированная комбинированная терапия. Современные аспекты использования. *Мед. журн.* (online). 2008; 1 (2). [http://www.inmedin.ru/mjol2008\\_02\\_03/tronina001.php](http://www.inmedin.ru/mjol2008_02_03/tronina001.php)
  12. James PA et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2013; doi:10.1001/jama.2013.284427
  13. Mancia G et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*; doi:10.1093/eurheartj/ehf151
  14. Карпов ЮА. Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013 г.: новый целевой уровень артериального давления и как его достичь в реальной практике. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2013; 3: 2–8.
  15. Карпов ЮА, Горбунов ВМ, Деев АД, от имени участников исследования ПРОРЫВ-2. Исследование ПРОРЫВ-2: влияние фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на артериальное давление, измеренное в кабинете врача, с помощью суточного мониторирования и самоконтроля у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2014; 1: 1–6.
  16. Оганов РГ, Тимофеева ТН, Колтунов ИЕ и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2011; 10 (1): 9–13.
  17. Wilkins K et al. Blood pressure in Canadian adults. *Health Rep* 2010; 21 (1): 37–46.
  18. Egan VM, Zhao Y, Axon RN. Original Contribution US Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension, 1988–2008. *JAMA* 2010; 303 (20): 2043–50.
  19. Morgan TO, Anderson A. Different Drug Classes Have Variable Effects on Blood Pressure Depending on the Time of Day. *Am J Hypertens* 2003; 16: 46–50.
  20. Карпов ЮА, Деев АД, от имени врачей – участников программы «ПРОРЫВ» Неконтролируемая артериальная гипертензия – новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. *Кардиология.* 2012; 2: 29–35.
  21. Потешкина НГ, Хашиева ФМ, Правдивцева ЕВ. Комбинированная терапия больных с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2011; 17 (3): 1–4.
  22. Потешкина НГ, Хашиева ФМ, Правдивцева ЕВ. Комбинированная терапия – значительный шаг вперед в лечении артериальной гипертензии. *Врач.* 2012; 3: 39–42.
  23. Карпов ЮА, от имени врачей – участников программы «ПРОРЫВ». Достижение целевого артериального давления у больных неконтролируемой артериальной гипертензией при переводе с моно- или комбинированной терапии на фиксированную комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция. *Артериальная гипертензия.* 2012; 6: 484–90.
  24. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ, Троицкая ЕА и др. от имени врачей – участников программы КОНСТАНТА. Влияние фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на меж- и внутривизитную вариабельность артериального давления и частоты сердечных сокращений в реальной клинической практике в Российской наблюдательной программе КОНСТАНТА. *Кардиология.* 2014; 54 (1): 34–40.
  25. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ, Лукьянова ЕА. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. *Кардиология.* 2013; 6: 25–34.
  26. Rothwell PM et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
  27. Тарловская ЕИ, Мальчикова СВ. Сравнительный анализ «общей стоимости болезни» пациентов с артериальной гипертензией в рамках открытой многоцентровой наблюдательной программы «ПРОРЫВ». *Рос. кардиол. журн.* 2012; 6 (98): 78–83.
  28. Lim SS et al. Prevention of cardiovascular disease in high-risk individuals in low-income and middle-income countries: health effects and costs. *Lancet* 2007; 370: 2054–62.

## Новые возможности повышения эффективности лечения артериальной гипертензии

Г.А.Барышникова, С.А.Чорбинская, И.И.Степанова

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

Артериальная гипертензия (АГ) вносит наибольший вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, поскольку является весьма распространенным заболеванием (в России около 40% взрослого населения страдают АГ). АГ является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) наряду с дислипидемией, курением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом (СД), злоупотреблением алкоголем и пр.

Существуют убедительные доказательства того, что эффективная антигипертензивная терапия (АГТ) у больных АГ способна в значительной степени снизить частоту инсульта, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистую смертность.

Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ [1] выделяют 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП): диуретики, β-адреноблокаторы (β-АБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА).

Несмотря на то, что имеется большой арсенал АГП, эффективность лечения АГ остается низкой. В России целевой уровень артериального давления (АД) достигается всего у 21,5% больных АГ, в то время как в США – у 56% женщин и у 40% мужчин. Основными причинами недостаточной эффективности терапии АГ являются частое использование монотерапии и низкая приверженность больных лечению. Установлено, что комби-

нированная гипотензивная терапия в 5 раз эффективнее, чем удвоение дозы первоначально выбранного препарата.

Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии/Всероссийского научного общества кардиологов (РМОАГ/ВНОК) [1] комбинированную терапию уже на старте лечения следует назначать больным с высоким и очень высоким риском ССО (рис. 1). Около 70% больных АГ нуждаются в комбинированной АГТ [2].

Важно помнить, что уровень АД не является определяющим при выборе моно- или комбинированной терапии, поскольку даже у больных с 1-й степенью повышения АД риск ССО может быть высоким или очень высоким. Но при АГ 1–2-й степени дозы препаратов, образующих комбинацию, будут ниже доз, применяемых при АГ 3-й степени. Части больных, у которых в случае применения полноразовой комбинации целевой уровень АД достигнут не будет, придется назначать 3-й, а иногда и 4–5-й препараты, в том числе из дополнительных классов. Например, в исследовании MDRD среднее число препаратов, потребовавшихся для нормализации уровня АД у больных АГ с сопутствующим СД, составило 3,8 [3].

**Варианты комбинированной терапии**

Возможны 2 варианта АГТ: фиксированными комбинациями (2 компонента в 1 таблетке) и свободными дозами. Комбинации АГП, рациональность применения которых подтверждена многолетним опытом, выпускаются в виде официальных форм (2 препарата в 1 таблетке). Пожалуй, единственным недостатком этих форм была невозможность подбора доз компонентов, входящих в состав препарата. Этот недостаток был успешно преодолен, когда стали выпускать препараты с разным соотношением входящих в их состав действующих веществ. За рубежом начат выпуск комбинаций фиксированных доз трех препаратов (как правило, это комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы, АК и диуретика). В России недавно появилась единственная такая фиксированная комбинация: амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид (ГХТ).

Согласно Российским национальным рекомендациям РМОАГ/ВНОК [1] при необходимости проведения комбинированной терапии предпочтение также следует отдавать фиксированным комбинациям АГП, содержащим 2 препарата в 1 таблетке. **К предпочтительным комбинациям относятся:**

- тиазидный диуретик + ИАПФ;
- тиазидный диуретик + БРА;
- АК+ИАПФ;
- АК+БРА;
- АК + тиазидный диуретик;
- β-АБ+АК (дигидропиридиновый);
- β-АБ + диуретик.

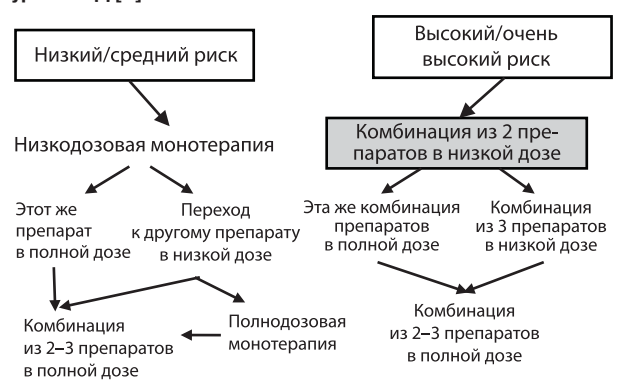
Европейское общество кардиологов в последних рекомендациях по лечению АГ в 2013 г. [4] в качестве первого шага в лечении АГ рекомендует комбинации препаратов, ингибирующих активность ренин-ангиотензиновой системы (ИАПФ/БРА), с диуретиками или АК (табл. 1). Причем комбинации ИАПФ с АК отдают предпочтение, поскольку в исследовании ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [5] было показано, что комбинация ИАПФ с амлодипином обеспечивает большее (на 20%) снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чем комбинация ИАПФ с диуретиком (при сопоставимом снижении АД). Эти классы препаратов – АК и ИАПФ – являются вазодилататорами, однако механизмы вазодилатации разные: АК вызывают вазодилатацию, препятствуя входу ионов Ca<sup>2+</sup> в гладкомышечные клетки сосудистой стенки (артериоларные вазодилататоры), тогда

как ИАПФ уменьшают образование мощного вазоконстриктора ангиотензина II (смешанные вазодилататоры, расширяющие и артериолы, и вены). Именно из-за способности ИАПФ расширять вены при их добавлении к дигидропиридиновым АК частота развития и выраженность отеков, возможных при применении АК, значительно снижается, так как уменьшается гидростатическое давление в капиллярах. В свою очередь, АК, снижая гиперреактивность бронхов, уменьшают риск развития сухого кашля в ответ на применение ИАПФ.

**Дигидропиридиновые АК**

Эта группа препаратов привлекательна доказанным органопротективным действием, включая кардио- и ангиопротективные эффекты, метаболической нейтральностью, минимумом противопоказаний, что делает их препаратами 1-го ряда, особенно у пациентов с изолированной систолической гипертензией, сопутствующей ишемической болезнью сердца, атеросклерозом сонных и коронарных артерий. К их несомненным достоинствам относится также сохранение эффективности при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Для лечения АГ рекомендуется применять исключительно АК II–III поколения (продолжительного действия); табл. 2, которые достоверно снижают риск развития ССО. При проведении метаанализа 13 крупных исследований (около 104 тыс. пациентов, страдающих АГ)

**Рис. 1. Выбор стартовой терапии для достижения целевого уровня АД [1].**



**Таблица 1. Препараты, содержащие фиксированные комбинации лекарственных АГП с АК**

<b>β-АБ+АК</b>		
Логимакс	Метопролол	Фелодипин
<b>ИАПФ+АК</b>		
Тарка	Трандолаприл	Верапамил SR
Престанс	Периндоприл	Амлодипин
Экватор	Лизиноприл	Амлодипин
Корипрен®	<b>Эналаприл</b>	<b>Лерканидипин</b>
<b>ИАПФ+диуретик</b>		
Капозид	Каптоприл	ГХТ
Ко-рентек, Энап-Н, Берлиприл плюс	Эналаприл	ГХТ
Ко-Диротон	Лизиноприл	ГХТ
Нолипрел, Нолипрел форте	Периндоприл	Индапамид
Аккузид	Хинаприл	ГХТ
<b>БРА+диуретик</b>		
Гизаар, Лориста Н	Лозартан	ГХТ
Ко-Диован, Валз Н	Валсартан	ГХТ
Коапровель	Ирбесартан	ГХТ
<b>БРА+АК</b>		
Эксфорж	Валсартан	Амлодипин

Таблица 2. Классификация АК

Химическая структура	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa	IIb	
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GIT S, фелодипин ER, исрадипин SR	Фелодипин, исрадипин, нимодипин, нисолдипин	Амлодипин, лацидипин, лерканидипин
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR		
Бензодиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR		

Только АК II–III поколения рекомендованы ВНОК и ESH/ESC\* для постоянного лечения АГ, в том числе при сопутствующей патологии.

\*ESH/ESC – Европейское общество гипертензии/Европейское общество кардиологов.

T.Toyo-Oka, W.Nayler, 1996.

также было продемонстрировано достоверное снижение риска развития инсульта при терапии дигидропиридиновыми АК, причем это снижение не было напрямую связано с влиянием на уровень АД [6].

**Комбинация лерканидипина и эналаприла**

Совсем недавно в России появился препарат Корипрен®, представляющий собой комбинацию сравнительно нового дигидропиридинового АК лерканидипина и, наоборот, давно и хорошо известного ИАПФ эналаприла. Чего мы вправе ожидать от этой комбинации?

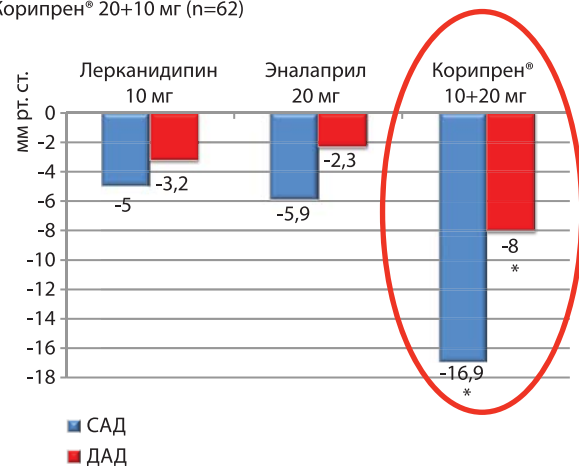
Лерканидипин относится к АК III поколения наряду с амлодипином и лацидипином, однако обладает перед ними рядом преимуществ. Прежде всего необходимо подчеркнуть наиболее высокую сосудистую селективность [7] и более высокую липофильность лерканидипина по сравнению с амлодипином, фелодипином, лацидипином. Благодаря высокой липофильности лерканидипин депонируется внутри двойного липидного слоя мембран гладкомышечных клеток сосудов (мембранная фармакокинетика). Способность лерканидипина накапливаться в мембране обеспечивает продолжительную блокаду кальциевых каналов при относительно недолгом периоде циркуляции препарата в крови (2–5 ч). В результате сосудорасширяющее и, соответственно, антигипертензивное действие препарата зависит именно от концентрации его в клеточной мембране (мембранная фармакокинетика), а не в плазме, как у других АК (с плазменной фармакокинетикой). Антигипертензивный эффект лерканидипина развивается постепенно и сохраняется длительно (коэффициент T/P – tough/peak ratio, отношение остаточного гипотензивного эффекта к максимальному – превышает 83%), что позволяет применять препарат 1 раз в сутки. Антигипертензивная эффективность лерканидипина изучалась при АГ разной степени тяжести [8, 9], в том числе у пациентов с СД, гипертрофией левого желудочка, изолированной систолической АГ [10]. Была продемонстрирована его способность уменьшать гипертрофию левого желудочка, превышающая таковую у лозартана.

В многоцентровом рандомизированном исследовании CONORT сравнили эффективность и переносимость лерканидипина (в дозе 10–20 мг/сут), амлодипина и лацидипина у 828 лиц старше 60 лет. Во всех трех группах достигнуто сопоставимое снижение АД – на 20/10 мм рт. ст. через 4 нед и на 30/14 мм рт. ст. через 6 мес терапии [11], при этом периферические отеки значительно чаще развивались в группе амлодипина (19%) и чаще приводили к отмене препарата (8,5%) по сравнению с лерканидипином (соответственно 9,0 и 2,1%). В целом в отличие от классических АК лерканидипин значительно реже вызывает не только периферические отеки, но и рефлекторную тахикардию, приливы, гиперемиию лица и другие побочные эффекты, присущие дигидропиридиновым АК [12].

Что касается комбинированной терапии, то наибольшая доказательная база существует для сочетания лерканидипина с ИАПФ эналаприлом, и случайно вторым компонентом в препарате Корипрен® стал

**Рис. 2. Фиксированная комбинация эффективнее монотерапии.**

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование состояния пожилых пациентов 60–85 лет. Продолжительность лечения – 12 нед. Эналаприл 20 мг (n=62), лерканидипин 10 мг (n=62), Корипрен® 20+10 мг (n=62)



\*p<0,001 в сравнении с эналаприлом и в сравнении с лерканидипином в отношении динамики САД и ДАД [16]

именно эналаприл, применяемый для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и ставший одним из наиболее часто назначаемых ИАПФ. В многочисленных исследованиях были продемонстрированы эффективность и безопасность эналаприла как при лечении АГ, в том числе у больных СД, так и при лечении хронической сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка. У эналаприла имеется большая доказательная база, причем эффективность препарата доказана в исследованиях не только с суррогатными, но и жесткими конечными точками. Например, в исследовании ANBP2, продолжавшемся в среднем 4,1 года, сравнивали у больных АГ (6083 человека в возрасте 65–84 лет) эффективность эналаприла и ГХТ. По гипотензивному действию препараты оказались сопоставимы, однако риск сердечно-сосудистых событий или смерти у больных, получавших ИАПФ, оказался на 11% меньше, чем у принимавших диуретик (p=0,05), преимущественно за счет снижения риска развития инфаркта миокарда у мужчин [13]. Неслучайно эналаприл называют «золотым стандартом» среди ИАПФ. Доказательство способности ИАПФ снижать риск развития СД было получено при ретроспективном анализе результатов исследований SOLVD: СД развился у 5,9% больных в группе эналаприла и у 22,4% в группе плацебо (p<0,0001). Очень важны также данные о частоте развития СД в подгруппе больных с исходно повышенным уровнем глюкозы в диапазоне от 6,1 до 7,0 ммоль/л: частота развития СД в группе эналаприла составила 3,3% против 48% в группе плацебо (p<0,0001) [14].

В этом же исследовании SOLVD при ретроспективном анализе в группе больных, получавших эналаприл, было обнаружено снижение частоты развития мерца-



тельной аритмии. Так, в группе больных, получавших эналаприл, частота развития мерцательной аритмии составила 5,4% против 24% в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ) [15]. Таким образом, при назначении больным с дисфункцией левого желудочка ИАПФ эналаприла не только уменьшается выраженность клинических проявлений и улучшается выживаемость, но и снижается риск развития СД и мерцательной аритмии, способных в значительной степени ухудшить прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях.

По данным ряда авторов, комбинация лерканидипина и эналаприла гораздо эффективнее по сравнению с монотерапией каждым из препаратов [16, 17]. В частности, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показано, что снижение АД у пациентов, получавших комбинацию лерканидипина/эналаприла, было более выраженным, нежели у больных, получавших монотерапию каждым из препаратов (рис. 2). Доля пациентов, достигших целевого уровня АД в группе комбинированной терапии, составила 45%, в группах монотерапии лерканидипином и эналаприлом – 18 и 19% соответственно. Кроме того, лерканидипин был не менее эффективен, чем ГХТ, в качестве дополнительной терапии у больных СД, не отвечавших на монотерапию эналаприлом (рис. 3) [18].

В крупном проспективном исследовании, включившем 8440 пациентов с АГ, оценивали антигипертензивную эффективность фиксированных комбинаций эналаприла 10 и 20 мг и лерканидипина 10 мг в повседневной практике. Динамика систолического/диастолического АД (САД/ДАД) составила  $-28,4/-13,5$  мм рт. ст., при этом у 80% пациентов было достигнуто целевое АД. Побочные эффекты были отмечены лишь у 2% больных [19].

Сопоставимые эффективность и переносимость (частота побочных эффектов не превышала 3,4%) были отмечены в проспективном открытом многоцентровом исследовании J.Scholze и соавт. [20], в котором применение 20 мг эналаприла и 10 мг лерканидипина в течение 3 мес обеспечило достижение целевого АД у большинства из 622 больных АГ. АД снизилось в среднем на  $29,2/14,2$  мм рт. ст. по сравнению с исходным ( $164,4/95,2$  мм рт. ст.), пульсовое АД снизилось на  $15,0 \pm 16,4$  мм рт. ст. Частота выявления микроальбуминурии (МАУ) уменьшилась с 14,6 до 6,5% ( $p < 0,001$ ).

При прямом сравнении антигипертензивной эффективности комбинации эналаприла/фелодипина и эналаприла/лерканидипина было отмечено более выраженное снижение АД в группе пациентов, получавших комбинацию эналаприла/лерканидипина, снижение среднего АД – на  $11,3 \pm 0,9$  мм рт. ст. ( $p < 0,06$ ) соответственно [21].

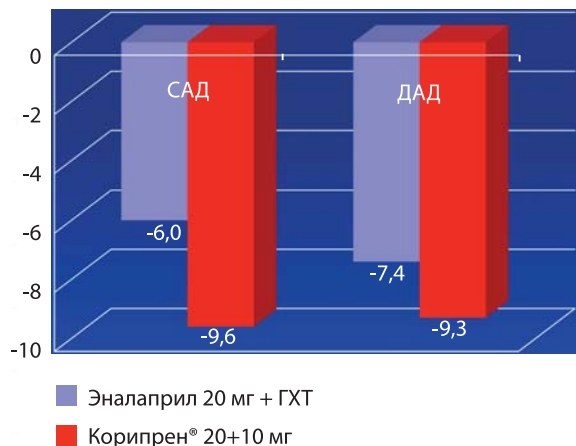
### Нефропротекция в рамках АГТ

Несомненно, важным аспектом АГТ является нефропротекция. ИАПФ и БРА преимущественно расширяют эфферентные артериолы, уменьшают клубочковую гипертензию и за счет этого обеспечивают нефропротективное действие. Важно отметить, что применение ИАПФ приводит к уменьшению синтеза в интерстиции факторов роста, эндотелина, что замедляет развитие нефросклероза; регулярный прием ИАПФ приводит к достоверному уменьшению диаметра пор почечного фильтра у больных с нефропатией любого генеза.

Классические дигидропиридиновые АК преимущественно расширяют приносящие (афферентные) артериолы, увеличивая клубочковую гипертензию, подчас способствуя прогрессированию нефропатии [22]. В клинических исследованиях показано, что амлодипин практически не влияет на альбуминурию [23] либо оказывается гораздо менее эффективным по сравнению с блокаторами ренин-ангиотензиновой системы:

**Рис. 3. Эффективность Корипрена у пожилых пациентов с СД.**

Пожилые пациенты с СД и АГ  
 Продолжительность исследования – 8 нед  
 Эналаприл 20 мг + ГХТ 12,5 мг (n=66)  
 Корипрен® 20+10 мг (n=69)



в исследовании MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction with Valsartan) у 332 больных СД типа 2 при одинаковом снижении АД экскреция альбумина в группе валсартана снизилась на 44%, в группе амлодипина – всего на 8% [24].

Нифедипин и фелодипин могут даже увеличивать степень протеинурии [25, 26]. В исследовании NEPHROS у 158 больных АГ и недиабетическим поражением почек при назначении комбинации рамиприла с АК фелодипином была отмечена меньшая скорость прогрессирования почечной недостаточности по сравнению с группой фелодипина, но сопоставимая с таковой в группе рамиприла. Интересно, что терапия рамиприлом или его комбинацией с фелодипином не привела к достоверному уменьшению альбуминурии через 2 года наблюдения, в то время как в группе фелодипина было отмечено ее увеличение.

Лерканидипин – единственный из дигидропиридиновых АК, который, расширяя как аферентные, так и эфферентные артериолы клубочков, обладает доказанным нефропротективным действием. Так, в исследовании DIAL было показано, что лерканидипин (10–20 мг/сут) обладает схожим с рамиприлом (5–10 мг/сут) эффектом в отношении снижения скорости экскреции альбумина у больных мягкой и умеренной АГ, СД типа 2 и МАУ [27].

В исследовании ZAFRA было показано, что у больных с хронической почечной недостаточностью на фоне заболеваний почек разного генеза с протеинурией более 500 мг/сут добавление лерканидипина к продолжающейся терапии ИАПФ (эналаприл) или сартанами позволяет через 6 мес дополнительно уменьшить протеинурию на 33% и достоверно (с 41,8 до 45,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ) увеличить скорость клубочковой фильтрации [28] – это позволяет надеяться на то, что нефропротективные эффекты комбинации лерканидипин/эналаприл будут суммироваться и выражаться в большей степени, чем если бы к эналаприлу был добавлен другой дигидропиридиновый АК [29].

Таким образом, комбинация АК и ИАПФ (Корипрен®, Recordati) обеспечивает не только выраженное снижение АД, но и максимальную органопroteкцию. Именно фиксированной комбинации лерканидипина/эналаприла следует отдавать предпочтение при лечении АГ у больных с хронической болезнью почек, СД и МАУ/протеинурией как комбинации, каждый из компонентов которой обладает нефропротективным действием. При использовании препарата Корипрен®

можно рассчитывать на очень хорошую переносимость, а значит, на повышение приверженности больных лечению.

#### Литература

1. Рекомендации РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр), 2010.
2. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906.
3. Bakris et al. Average no of antihypertensive medications. *Am J Med* 2004; 116 (5A): 30S–8.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.
5. Jamerson K, Weber A, Bakris GL et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients for the ACCOMPLISH Trial investigators. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
6. Angeli F et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: a meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects. *Am J Hypertens* 2004; 17 (9): 817–22.
7. Angelico P, Guarneri L, Leonardi A et al. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J Pharmacol* 1999; 51: 709–14.
8. Barrios V, Navarro A, Esteras A et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. *The ELYPSE study*. *Blood Press* 2002; 11 (2): 95–100.
9. Paterna S, Licata A, Arnone S et al. Lercanidipine in two different dosage regimens as a sole treatment for severe essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S50–3.
10. Barbagallo M, Barbagallo SG. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12 (5): 375–9.
11. Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT study. *Clin Cardiol* 2003; 26 (Suppl. 2): II 17–20.
12. Borgghi C, Prandin MG, Dormi A. The use of lercanidipine can improve the individual tolerability to dihydropyridine calcium blockers in hypertensive patients [abstract]. *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl. 2): S155.
13. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348 (7): 583–92.
14. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003; 107 (9): 1291–6.
15. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG et al. Enalapril reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003; 107 (9): 2926–31.
16. Puig JG, Calvo C, Luurila O et al. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 917–24.
17. Hair PI, Scott LJ, Perry CM. Fixed-dose combination lercanidipine/enalapril. *Drugs* 2007; 67: 95–106.
18. Agrawal R, Marx A, Haller H. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 185–92.
19. Rump LC. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine-enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung* 2010; 60: 124–30.
20. Scholze J, Bramlage P, Trenkwalder P, Kreuz R. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of lercanidipine and enalapril in daily practice. A comparison of office, self-measured and ambulatory blood pressure. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12 (18): 2771–9.
21. Quarti F, Seravalle G, Dell'Oro R et al. Effects of lercanidipine/enalapril combination on neurometabolic alterations in obese hypertensive subjects. *High blood pressure Cardiovasc Prev* 2010; 17 (3): 1120.
22. Dworkin LD. Effects of calcium channel blockers on experimental glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: S21–7.
23. Praga M, Fernandez Andrade C, Luño J et al. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1806–13.
24. Viberti G. Microalbuminuria Reduction With Valsartan in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Blood Pressure – Independent Effect. *Wbeelón and for the Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators*. *Circulation* 2002; 106: 672–8.
25. Klocke HJ et al. Meta-analysis of changes in albuminuria and arterial pressure in hypertensive patients with proteinuria in studies where patients received nifedipine, any other DHP CCB, a non-DHP CCB, or an ACE inhibitor. *Kidney Int* 1998; 53: 1559–73.
26. Herlitz H, Harris K, Risler T et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2158–65.
27. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabetes, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17 (5): 259–66.
28. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Lercanidipine in Patients with Chronic Renal Failure: The ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27 (1): 73–80.
29. Egan CG, Pontremoli R. Role of the fixed combination lercanidipine/enalapril in renal protection. *J Nephrol* 2011; 24: 428–37.

# Применение фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов у женщин с артериальной гипертензией

Р.И.Стрюк

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

**В** настоящее время артериальная гипертензия (АГ) остается самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), являясь основным фактором риска (ФР) развития инсульта, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [1, 2]. По прогнозам исследователей, к 2025 г. доля больных АГ возрастет до 29,2%, и если в 2000 г. АГ диагностировали у 972 млн человек (639 млн в развитых и 333 млн в развивающихся странах), то к 2025 г. эта цифра возрастет на 60% – до 1,56 млрд человек, при этом рост распространенности АГ составит 24% в развитых и 80% в развивающихся странах. Гендерный рост АГ за 20 лет предположительно составит 9% у мужчин и 13% у женщин, что связано с общим старением населения [3]. Уже давно продемонстрировано, что у женщин с наступлением менопаузы частота АГ возрастает и значительно превышает аналогичный показатель у мужчин-ровесников [4, 5]. Дебют АГ часто совпадает с началом перименопаузального периода, в котором отмечаются прогрессирующее снижение уровня эстрадиола в крови и скачкообразное повышение уровня фолликулостимулирующего гормона. Женские половые гормоны оказывают множественное защитное действие на сердечно-сосудистую систему, положительно влияя на липидный спектр крови, систему гемостаза и сосудистый эндотелий [6]. Развивающийся гормональный дисбаланс, особенно выраженный в менопаузе, наряду с другими ФР (неблагоприятный семейный анамнез, повышенное потребление соли, низкое потребление калия, магния и кальция, курение, дислипидемия, повышенная масса тела, низкая физическая активность, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет и др.) обуславливают манифестацию ССЗ, и в первую очередь АГ. Эстроген-дефицитное состояние способствует развитию вегетативного дисбаланса в сторону гиперсимпатикотонии, как было ранее отмечено нашими исследованиями [7, 8]. Кроме того, в постменопаузе происходит значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и АГ приобретает так называемое «женское лицо»: натрий-объемзависимый характер, достаточно часто нарушенный циркадный ритм с преобладанием неблагоприятного профиля – «нон-диппер» и «найт-пикер», раннее поражение органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, хроническая болезнь почек), сочетание с метаболическими нарушениями в рамках метаболического синдрома, более выраженное и частое снижение качества жизни по сравнению с мужчинами с АГ.

Пример, представленный и комментируемый далее, является достаточно частой клинической ситуацией врача общей практики.

*Женщина 54 лет, офисный работник, жалуется на головные боли преимущественно в затылочной области, ощущение тяжести в голове, плохой сон – с трудом засыпает, повышенную утомляемость, слабость. В анамнезе – менопауза с 48 лет, за последние 6 лет масса тела увеличилась на 12 кг, артериальное давление (АД) стало повышаться с 46 лет до 150/95 мм рт. ст. Периодически принимала энала-*

*прил 10–15 мг/сут. В последние 2–3 года АД фиксировали на уровне 170–180/105–110 мм рт. ст., но постоянную антигипертензивную терапию (АГТ) не получала, эпизодически самостоятельно принимала моксонидин 200 мг/сут. Пациентка не курит, алкоголем не злоупотребляет, имеет низкую физическую активность (положение сидя – более 5 ч в день, ходьба пешком ежедневно – менее 30 мин и/или занятия физкультурой – менее 2 ч в неделю).*

*Мать пациентки страдала АГ и умерла в возрасте 72 лет от острого нарушения мозгового кровообращения. У младшей сестры 49 лет отмечаются АГ и сахарный диабет типа 2.*

*Объективно: масса тела – 84 кг, рост – 162 см, индекс массы тела – 32,3 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы и слизистые обычной окраски, сыти, следов расчесов нет. Органы без существенных изменений. Тоны сердца приглушены, ритм сердечной деятельности правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 86–88 уд/мин, АД 180/105 мм рт. ст. на левой руке и 185/105 мм рт. ст. – на правой.*

*Суточное мониторирование АД (СМАД): среднее систолическое АД днем (срСАДд) – 158 мм рт. ст., среднее диастолическое АД днем (срДАДд) – 105 мм рт. ст., срСАД ночью (срСАДн) – 142 мм рт. ст., срДАДн – 95 мм рт. ст., степень ночного снижения АД < 0, что соответствует устойчивому повышению ночного АД.*

*Электрокардиография: электрическая ось отклонена влево, ЧСС – 84 уд/мин, иных существенных изменений не выявлено.*

*Эхокардиография: фракция выброса в норме, толщина задней стенки левого желудочка – 13 мм, межжелудочковой перегородки – 12 мм, индекс массы миокарда левого желудочка – 102 г/м<sup>2</sup>.*

*Клинический анализ крови и общий анализ мочи без существенных изменений.*

*Общий холестерин (ХС) 6,3 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) 4,8 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) 1,1 ммоль/л, триглицериды 2,1 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза 32 Ед/л, аланинаминотрансфераза 28 Ед/л, глюкоза 5,2 ммоль/л.*

*На основании клинико-лабораторных, инструментальных параметров, данных анамнеза пациентки был поставлен диагноз: **гипертоническая болезнь II стадии, АГ 3-й степени, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Ожирение 2-й степени. Гиперхолестеринемия, дислипидемия, гипертриглицеридемия.***

Стратегия медикаментозного воздействия в данном случае определяется несколькими факторами: стойким повышением АД, неблагоприятным прогностическим профилем СМАД, нарушением жирового и липидного обмена. Эти клинико-лабораторные параметры диктуют необходимость комплексного подхода к коррекции выявленных нарушений с учетом основной цели, изложенной в отечественных и европейских рекомендациях, – достижения максимальной степени снижения общего риска ССЗ и смертности:

- модификация образа жизни (ограничение потребления соли, умеренные физические нагрузки, снижение массы тела);
- рациональная фармакотерапия с учетом возраста, пола, ФР и степени поражения органов-мишеней [9, 10].

Учитывая известный факт повышенной соль-чувствительности у женщин в постменопаузе [11], пациентке следует ограничить потребление поваренной соли до 1,5–2,0 г/сут, в том числе за счет уменьшения в рационе колбасных изделий и иных продуктов с неучтенным количеством соли, и увеличить продукты, содержащие калий, магний и кальций, что соответствует диете DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Безусловно, необходим комплекс мероприятий, направленных на коррекцию других модифицируемых ФР ССЗ: снижение массы тела, а также нормализация уровня ХС, липидного профиля и триглицеридов с помощью статинов.

**Медикаментозная АГТ** должна соответствовать современным рекомендациям, основным на доказательной медицине: при высоком и/или очень высоком риске развития ССО и наличии АГ 2–3-й степени показано назначение комбинированной АГТ. Так, в метаанализе более 40 исследований было показано, что комбинация двух препаратов любых двух классов чаще приводит к нормализации АД, нежели увеличение дозы одного препарата до максимальной [12].

Прогрессивным шагом в направлении использования комбинированной терапии является создание препаратов, содержащих в одной таблетке рациональную комбинацию лекарственных средств, направленных на единую цель – снижение АД через воздействие на разные патогенетические механизмы нарушения сосудистого тонуса. При этом механизм действия применяемых комбинаций должен быть взаимодополняющим, а используемые препараты должны иметь гипотензивный синергизм в сравнении с каждым медикаментом в отдельности. Кроме того, препараты, составляющие комбинацию, должны быть максимально метаболически нейтральными.

С этих позиций рациональными комбинациями антигипертензивных препаратов (АГП), как считают исследователи и доказала клиническая практика, являются:

- ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) + антагонист кальция (АК);
- ИАПФ + тиазидный диуретик (ТД);
- блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) + ТД;
- БРА+АК;
- ТД+β-адреноблокатор (β-АБ);
- ТД+АК;
- β-АБ+АК.

Назначение фиксированной комбинации имеет целый ряд преимуществ, прежде всего в отношении приверженности пациента лечению, повышая ее вдвое. Рациональная комбинация лекарственных средств потенцирует антигипертензивный эффект препаратов, входящих в данную комбинированную таблетку, увеличивая процент «ответчиков» на назначение лекарственной формы за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов, уменьшает частоту побочных эффектов как за счет того, что дозы входящих в состав таблетки препаратов невелики, так и за счет их взаимной нейтрализации, и, что не менее важно, уменьшает стоимость лечения.

В анализируемой нами клинической ситуации пациентке в качестве АГП можно рассмотреть фиксированную комбинацию амлодипина с бисопрололом – препарат Конкор АМ, который выпускается в следующих дозировках бисопролола/амлодипина: 5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг и назначается по 1 таблетке в день, в случае необходимости таблетка может быть разделена.

**Основной механизм действия АК** заключается в том, что они тормозят проникновение ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов через медленные кальциевые каналы L-типа. Снижая концентрацию ионов  $Ca^{2+}$  в кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры сосудов, они расширяют коронарные, периферические артерии и артериолы, оказывают выраженное сосудорасширяющее действие. Эти препараты обладают способностью тормозить агрегацию тромбоцитов и модулировать выделение нейромедиаторов из пресинаптических окончаний. Будучи липофильными соединениями, при приеме внутрь большинство АК быстро абсорбируются, но в связи с эффектом «первого прохождения» через печень биодоступность их очень вариабельна. Исключение составляет, в частности, амлодипин, который медленно всасывается и обеспечивает длительный (24 ч и более) эффект. Гипотензивный эффект амлодипина, входящего в состав Конкора АМ, обусловлен периферической вазодилатацией и снижением вследствие этого периферического сосудистого сопротивления. Снижение же АД и уменьшение постнагрузки в свою очередь сопровождается уменьшением потребности миокарда в кислороде. Гипотензивный эффект препарата сочетается с умеренным диуретическим и натрийуретическим действием, что приводит к дополнительному снижению периферического сосудистого сопротивления и объема циркулирующей крови. Важным является то, что амлодипин, как один из представителей АК, снижает АД пропорционально дозе; в терапевтических дозах дигидропиридиновые АК незначительно влияют на нормальное АД и не вызывают ортостатической гипотензии. Имеются данные в отношении антиатерогенного действия АК, которое, как считают исследователи, связано с антиоксидантными свойствами препаратов этой группы. Амлодипин является метаболически нейтральным АГП, что дает ему несомненное преимущество при лечении АГ у больных сахарным диабетом и другими метаболическими нарушениями [13–15]. Важнейшей особенностью амлодипина является церебропротективное действие – способность предотвращать инсульт. Согласно данным метаанализа F. Angeli и соавт., включившего 13 крупных исследований и 103 793 пациента с АГ, риск инсульта в группе дигидропиридина был достоверно ниже, чем при приеме других препаратов, независимо от степени снижения АД [16].

В трехлетнем исследовании PREVENT с включением 825 больных с ангиографическими признаками коронаросклероза, принимавших амлодипин, показано достоверное уменьшение скорости прогрессирования атеросклероза сонных артерий (по показателю толщины интима–медиа при ультразвуковом исследовании) и снижение на 33% риска нестабильной стенокардии. Последующий анализ коронароангиограмм показал, что амлодипин способствует обратному развитию атеросклероза в коронарных артериях в тех случаях, когда исходно имелся стеноз более 70% [17].

Замедление развития коронарного атеросклероза при лечении амлодипином показано также с помощью внутрикоронарной сонографии в исследовании SAMELOT [18]. Одновременно амлодипин снизил на 31% частоту неблагоприятных ССО (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, инсульт, необходимость госпитализации в связи со стенокардией, сердечной недостаточностью).

Побочные эффекты дигидропиридинов, в частности амлодипина, обусловлены чрезмерной вазодилатацией и активацией в ответ на это симпатoadrenalовой системы, проявлением чего могут быть головная боль, головокружение, покраснение кожи лица, ощущение жара, рефлекторная тахикардия, возможно появление

отеков голени, но эти побочные эффекты менее выражены при приеме амлодипина.

В состав фиксированной комбинации Конкор АМ входит  $\beta$ -АБ бисопролол. История применения  $\beta$ -АБ в кардиологии насчитывает уже более 40 лет. Препараты этой группы используют для лечения АГ, в том числе при беременности, кроме того, они входят в рекомендации для лечения пациентов со стенокардией, безболевой ишемией миокарда, тахикардией, после перенесенного инфаркта миокарда, с сердечной недостаточностью, систолической дисфункцией левого желудочка.

**Механизм антиишемического действия  $\beta$ -АБ** связан со снижением потребности миокарда в кислороде и улучшением его перфузии в фазу диастолы. Препараты этой группы, воздействуя на  $\beta_1$ -рецепторы сердца, вызывают урежение ЧСС и снижение силы сокращений миокарда (отрицательный хронотропный и инотропный эффекты), что приводит к существенному уменьшению потребности миокарда в кислороде. Хорошо известно, что высокая ЧСС в покое является значимым ФР развития ССЗ и смерти от любой причины у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и у пациентов с АГ, причем у пациентов с АГ в целом ЧСС в покое выше, чем у похожих по характеристикам нормотензивных пациентов. И наоборот, низкая ЧСС в покое ассоциируется с меньшим риском развития ишемической болезни сердца и внезапной смерти [19]. Наличие в фиксированной комбинации Конкор АМ бисопролола оказывает благоприятное воздействие на ЧСС, нивелируя потенциальный риск тахикардии вследствие воздействия амлодипина и брадикардии, – соответственно, из-за влияния амлодипина.

$\beta$ -АБ уменьшают автоматизм предсердий и желудочков, замедляют атриовентрикулярную проводимость, благодаря чему оказывают антиаритмическое действие. В последние годы появились обнадеживающие данные о благоприятном воздействии высокоселективных  $\beta$ -АБ, которым является бисопролол, у пациентов с бронхообструктивным синдромом различной этиологии [20, 21]. Однако остается ограничение их использования при заболеваниях периферических сосудов, брадикардии и атриовентрикулярных блокадах, так как они могут усугублять имеющиеся негативные проявления этих состояний.

Как было отмечено, важнейшей характеристикой  $\beta$ -АБ является степень их кардиоселективности. Селективные  $\beta$ -АБ преимущественно воз-

действуют на  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца и в меньшей степени связываются с  $\beta_2$ -адренорецепторами сосудов. Так, степень кардиоселективности (влияние на  $\beta_2/\beta_1$ -адренорецепторы) у одного из старейших  $\beta$ -АБ атенолола равна 1:35, у метопролола – 1:20, у бисопролола – 1:75. Степень влияния  $\beta$ -АБ на рецепторы сосудов имеет важное клиническое значение. Известно, что катехоламины могут оказывать как сосудосуживающее (через  $\alpha$ -адренорецепторы), так и сосудорасширяющее (через  $\beta_2$ -адренорецепторы) воздействие на периферические артерии. В условиях, когда  $\beta_2$ -адренорецепторы заблокированы, облегчается вазоконстрикторный эффект катехоламинов, опосредуемый через  $\alpha$ -адренорецепторы. Таким образом, чем меньше кардиоселективность  $\beta$ -АБ, тем в большей степени заблокированы  $\beta_2$ -адренорецепторы и тем более выражен вазоконстрикторный эффект, что проявляется

повышением периферического сосудистого сопротивления, с которым связывают неблагоприятные метаболические эффекты  $\beta$ -АБ. В частности, вследствие уменьшения интенсивности кровотока в скелетных мышцах происходит снижение утилизации глюкозы, и развивается инсулинорезистентность. Синдром инсулинорезистентности проявляется рядом других неблагоприятных метаболических эффектов: снижением уровня ХС ЛПНП, гипертриглицеридемией, снижением толерантности к глюкозе, в ряде случаев гиперурикемией. Выраженность неблагоприятного влияния  $\beta$ -АБ на метаболические ФР тем меньше, чем больше кардиоселективность назначаемого препарата.

В крупном метаанализе (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration), опубликованном в 2008 г. и продемонстрировавшем результаты 31 исследования с об-

щим числом пациентов более 190 тыс., не было выявлено различий по влиянию  $\beta$ -АБ и ИАПФ или АК на вероятность осложнений АГ как у пожилых пациентов (старше 65 лет), так и у больных более молодого возраста [22].

Таким образом, в данной клинической ситуации у пациентки с АГ 3-й степени и высоким риском ССО с наличием метаболических нарушений в виде ожирения, гиперхолестеринемии с атерогенной дислипидемией, гипертриглицеридемии назначение фиксированной комбинации бисопролола с амлодипином (Конкор АМ) приведет к нормализации АД и улучшит метаболические показатели, что в целом будет способствовать снижению ССО.

#### Литература

1. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэйг Ф.Г., Форд Й. от имени участников регистра CLARIFY. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. Кардиология. 2013; 8: 4–12.
2. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365: 217–23.
4. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organisation 2009; ISBN 978 92 4 156387 1.
5. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al. American Heart Association. AHA Scientific Statement. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. Circulation 2004; 109: 672–93.
6. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Cons. Med. 2008; 6 (10): 5–16.
7. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003; 158.
8. Стрюк Р.И., Голикова А.А., Брыткова Я.В., Абдуразакова А.М. Вегетативный статус у женщин с гипертонической болезнью в перименопаузе. Кардиология. 2012; 7 (52): 36–41.

9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. (Рекомендации Российского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 3: 3–26.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. Eur Heart J; doi:10.1093/eurheartj/ehi151 (in press).
11. Schulman IH, Raij L. Salt sensitivity and hypertension after menopause: role of nitric oxide and angiotensin II. Am J Nephrol 2006; 26: 170–80.
12. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122 (3): 290–300.
13. Mancia G, Grassi. Combination treatment of hypertension. High Blood Pressure 1994; 5: 5–7.
14. Elliott W, Meyer P. Incident diabetes in clinical trial of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 201–7.
15. Fleckenstein A, Tritthard H, Fleckenstein B et al. Pflugers Arch Physiol 1969; 307: 25.
16. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP et al. Am J Hypertens 2004; 17 (9): 817–22.
17. Pitt B, Byington RP, Furberg CD et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation 2000; 102: 1503–10.
18. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217–26.
19. Деев А.Д., Оганов Р.Г., Константинов В.В. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология. 2005; 10: 45–50.
20. Преображенский Д.В., Вышинская И.Д., Некрасова Н.И. Бисопролол – высокоселективный  $\beta$ -адреноблокатор: клиническая фармакология и опыт при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Cons. Med. 2009; 10 (11): 138–43.
21. Jabour A, Macdonald PS, Keogh AM et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized cross-over trial. J Am Coll Cardiol 2010; 55 (17): 1780–7.
22. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2008; 336: 1121–3.

## Терапия артериальной гипертензии у больных с нарушением углеводного и липидного обмена, с андрогенным дефицитом

А.И.Мартынов, Е.В.Акатова, И.В.Урлаева, О.П.Николин

Кафедра госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Несмотря на достижения современной медицины, артериальная гипертензия (АГ) в Российской Федерации, как и во всем мире, остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, с которым приходится сталкиваться практикующим врачам. Согласно данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, распространенность АГ среди взрослого населения в нашей стране достигает 40%. По данным Global Burden of Disease study (исследование глобальной тяжести болезней), проводимого Всемирной организацией здравоохранения, неадекватный контроль артериального давления (АД) признан основной причиной смертности как в развитых, так и в развивающихся странах. Этот факт обуславливает чрезвычайную важность оптимизации фармакотерапии АГ с целью снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов, а поиск индивидуального подхода к ведению больных АГ и дифференцированный выбор лекарственных средств остаются актуальными проблемами для практикующего врача.

Сегодня в арсенале врача имеется широкий выбор эффективных фармакологических средств для лечения АГ. Однако, несмотря на это, контроль над уровнем АД часто остается неадекватным, и число людей с неконтролируемым АД постоянно увеличивается. В России антигипертензивные препараты (АГП) принимают 59,4% больных АГ, однако эффективно лечатся лишь 21,5% пациентов. Неадекватное снижение АД является проблемой всех пациентов с АГ, но особую значимость приобретает оно у людей с высоким риском развития осложнений.

На прогноз для больных АГ часто влияет множество дополнительных факторов и сопутствующих метаболических нарушений, включая сахарный диабет (СД), дислипидемию, метаболический синдром (МС) и др. Наличие разных вариантов нарушений углеводного обмена, сопутствующие МС и СД существенно повышают риск развития повреждений органов-мишеней, приводя к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов.

## МС как фактор риска сердечно-сосудистых событий

По системе стратификации риска наряду с традиционными факторами риска и признаками субклинического поражения органов-мишеней в отдельную категорию выделяют МС, поскольку доказано, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами, не имеющими такового. У пациентов с АГ и МС сердечно-сосудистый риск всегда оценивается как высокий или очень высокий.

В настоящее время практически каждый четвертый житель планеты имеет избыточную массу тела или ожирение. Прогноз неутешителен. Ученые ожидают, что уже к 2025 г. от ожирения будут страдать 40% мужчин и 50% женщин. Ожирение тесно связано с повышенным риском развития СД типа 2 (СД 2), сердечно-сосудистых заболеваний, на что ученые обратили свое внимание еще во второй половине XX в. Комплекс метаболических и гормональных нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия, известен в литературе как МС. В индустриально развитых странах среди населения старше 30 лет распространенность МС составляет, по данным разных авторов, 10–20%. Это заболевание чаще встречается у мужчин, у женщин частота его возрастает в периоде постменопаузы. Клиническая значимость МС заключается в том, что наличие его в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклероза. При МС также очень высок риск развития СД 2 (инсулинонезависимого). Рецепторы периферических тканей теряют чувствительность к инсулину. В результате клетки организма «голодают», а общее содержание глюкозы в крови повышается. В ответ клетки поджелудочной железы начинают синтезировать все новые и новые порции инсулина, который, накапливаясь в крови, стимулирует симпатическое звено центральной нервной системы и способствует формированию АГ. Также он увеличивает синтез катехоламинов, которые в избыточном количестве приводят к износу сердечной мышцы. Основными компонентами МС являются АГ, ожирение, нарушение углеводного и липидного обмена. Прогностическое значение МС определяется мощным влиянием многочисленных факторов кардиоваскулярного риска, коррекция которых является важным направлением лечебно-профилактических мероприятий. Коррекция уровня АД при МС должна проводиться параллельно с тщательным контролем уровня глюкозы плазмы, общего холестерина, массы тела и других факторов риска. Основными симптомами, сопровождающими развитие МС, являются абдоминально-висцеральное ожирение, ИР и гиперинсулинемия, дислипидемия, АГ, СД 2, раннее развитие атеросклероза, нарушение гемостаза, гиперурикемия и подагра, микроальбуминурия, гиперандрогения.

**Основной целью лечения больных с МС является максимальное снижение общего риска развития кардиоваскулярных осложнений и смертности.** Этого можно достичь, решив следующие задачи:

- коррекция массы тела;
- влияние на ИР;
- нормализация уровня АД;
- восстановление углеводного и жирового обмена.

Диетотерапия занимает одно из ведущих мест в терапии МС. Ее основные принципы основаны на ограничении суточного количества потребляемых калорий. Важное место в лекарственной терапии МС занимают препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину, гиполлипидемические и антигипертензивные средства. Особое внимание должно уделяться рациональной антигипертензивной терапии. С целью коррекции АГ при МС используются ингиби-

торы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β-адреноблокаторы (β-АБ), антагонисты кальция (дигидропиридиновые, недигидропиридиновые), агонисты имидазолиновых рецепторов.

**Роль в патогенезе АГ при МС повышенной активности симпатической нервной системы (СНС) диктует необходимость применения β-АБ** у данной категории пациентов. Неселективные β-АБ неблагоприятно влияют на углеводный и липидный обмен. Кроме того, многие селективные β-АБ утрачивают свою селективность в больших дозах, и их антагонизм проявляется и в отношении β<sub>2</sub>-адренорецепторов. Такие β-АБ способны удлинять гипогликемические состояния и маскировать симптомы гипогликемии. В ряде случаев они приводят к гипергликемии и даже к гипергликемической коме, блокируя β-адренорецепторы поджелудочной железы и таким образом тормозя высвобождение инсулина. Неблагоприятно влияя на липидный обмен, неселективные β-АБ приводят к развитию дислипидемии.

В последние годы были созданы высокоселективные β-АБ, которые практически лишены тех неблагоприятных побочных эффектов, которые ограничивали широкое применение данного класса препаратов у пациентов с нарушением углеводного и липидного обмена. Такими препаратами в настоящее время являются небиволол, бисопролол, метопролол сукцинат в форме замедленного действия и некоторые другие.

Особое место среди β-АБ занимают **препараты с вазодилатирующим эффектом**. Важной особенностью небиволола (препарата Небилет®) является не только исключительно высокая β-селективность, но и влияние на продукцию оксида азота (NO), одного из основных эндогенных вазодилататоров, выработка которого снижена у данной категории пациентов. Выраженный вазодилатирующий эффект небиволола вследствие повышения NO-зависимой вазодилатации приводит к улучшению чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулину. Этим обусловлено улучшение показателей углеводного и липидного обмена в виде достоверного снижения уровня глюкозы, общего холестерина и триглицеридов, что было продемонстрировано в многочисленных зарубежных и российских исследованиях с участием более 9 тыс. пациентов.

В плацебо-контролируемом исследовании SENIORS число новых случаев СД 2 в группе пациентов, принимавших небиволол, было меньше по сравнению с группой плацебо. Его назначение не требует длительного периода титрации дозы, так как 5 мг небиволола в сутки, по данным ряда клинических исследований, в большинстве случаев является наиболее оптимальным. Исключение составляют пациенты в возрасте старше 65 лет с поражением почек. У этой категории пациентов стартовая доза препарата должна составлять 2,5 мг/сут. В серии контролируемых исследований было показано, что частота побочных эффектов при назначении небиволола сопоставима с таковой в группе плацебо.

## Эректильная дисфункция, АГ и МС

Вопрос эректильной дисфункции (ЭД) также достаточно важен при выборе АГП. Факторы, вызывающие АГ, МС и ЭД, связаны между собой. Так, снижение уровня тестостерона является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Многочисленные корреляционные исследования не смогли прояснить, что является первичным – андрогенный дефицит или увеличение массы висцеральной жировой ткани. Проспективные исследования подтверждают, что андрогенный дефицит у мужчин является предиктором раз-

**Таблица 1. Эффективность небиволола в сравнении с другими β-АБ**

Исследование	Тип исследования	Режим (продолжительность, нед)	Число пациентов	Среднее АД сидя исходно, мм рт. ст.	Среднее АД сидя в конце исследования, мм рт. ст.	Уровень ответа
L.Van Nueten и соавт.	Двойное слепое рандомизированное в параллельных группах	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки (4)	119	167/89	151/89	59
		Атенолол 50 мг 1 раз в сутки	121	169/101	152/90,5	59
		Плацебо	124	169/102	163/97,5	29
I.Czuriga и соавт.	Двойное слепое рандомизированное в параллельных группах	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки (12)	138	153/99	132/83,3	90,6
		Бисопролол 5 мг 1 раз в сутки (12)	135	153/100	133/84	87,4
O.Uhlir и соавт.	Двойное слепое рандомизированное в параллельных группах	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки (12)	73	160/106	140/89	79,5
		Метопролол 100 мг 2 раза в сутки (12)	67	157/107	142/91	65,6

вития висцерального ожирения [1], а низкий уровень тестостерона имеет достоверную обратную связь с уровнем АД, тощачковой глюкозы, триглицеридов и индекса массы тела, а также положительно коррелирует с уровнем липопротеидов высокой плотности [2]. Пятилетнее исследование, проведенное в Швеции, выявило, что низкий уровень тестостерона у мужчин ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых событий и риска развития СД 2 [1]. Одновременно с этим доказано, что тестостерон опосредованно стимулирует выработку NO [3].

Выяснение биологических механизмов является необходимым компонентом понимания связи между ЭД и МС. Предполагается, что поражение сосудов кавернозных тел и половых желез у мужчин является основным патофизиологическим механизмом развития ЭД при МС. Так как эрекция критически зависит от функции эндотелия сосудов кавернозных тел, то в результате эндотелиальной дисфункции может возникать ЭД. Таким образом, коррекция компонентов МС, в особенности АГ, должна проводиться с учетом влияния препарата на эндотелий и показатели углеводного и липидного обмена.

Кроме того, терапия АГ у мужчин может быть неэффективной из-за низкой комплаентности пациентов в результате нарушений сексуальной функции на фоне терапии. Практикующие врачи часто не уделяют должного внимания данной проблеме [4].

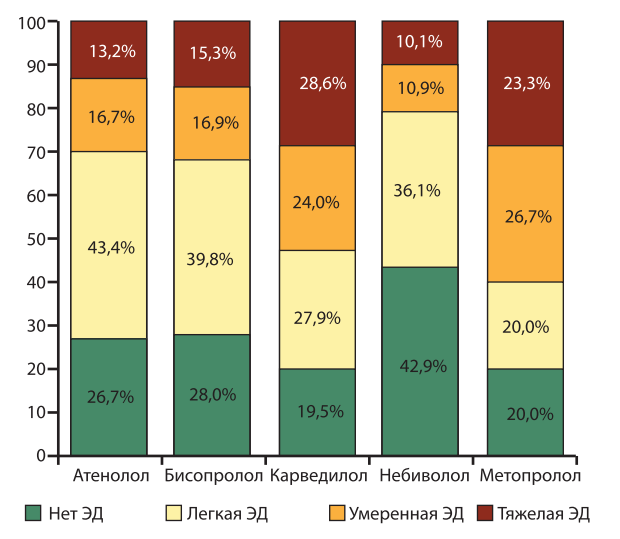
Необходимо учитывать тот факт, что до 40% нелеченных пациентов и до 60% пациентов с АГ на фоне лечения имеют нарушения сексуальной функции разной степени выраженности [5]. Препараты, применяемые в лечении мужчин с АГ и МС, должны дополнительно корректировать ЭД и уровень тестостерона.

Позитивное влияние на сексуальную функцию ИАПФ и БРА было продемонстрировано в российских и зарубежных исследованиях. Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов препаратами 1-й линии коррекции АГ у лиц с МС, СД и ЭД обоснованно являются вышеуказанные группы препаратов, а также антагонисты кальция в сочетании с тиазидными диуретиками. Однако наличие при МС повышенной активности СНС ставит вопрос о необходимости применения β-АБ у данной категории пациентов [6]. АГ как компонент МС имеет специфические особенности. Они обусловлены влиянием гиперинсулинемии: нарушением транспорта ионов, активацией СНС, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усиленным синтезом свободных жирных кислот и дисфункцией эндотелия.

**ЭД и применение β-АБ**

В ряде исследований показано, что применение β-АБ I–II поколения, равно как и диуретиков, и препаратов

**Распространенность ЭД разной степени тяжести в зависимости от принимаемого β-АБ.**



центрального действия (таких как метилдопа, клонидин), сочетается с большей частотой развития половой дисфункции, в особенности у мужчин [7].

Известно, что неселективные β-АБ I поколения неблагоприятно влияют на углеводный и липидный обмен. Другим нежелательным побочным эффектом терапии β-АБ I–II поколения является их способность вызывать прибавку массы тела. Данная особенность этой группы препаратов хорошо изучена. Кроме того, многие селективные β<sub>1</sub>-АБ утрачивают свою селективность в больших дозах, и их антагонизм проявляется и в отношении β<sub>2</sub>-адренорецепторов. При блокаде β<sub>2</sub>-адренорецепторов поджелудочной железы может происходить уменьшение высвобождения инсулина.

Однако появление высокоселективного β-АБ III поколения небиволола значительно расширило границы применения β-АБ за счет его благоприятных метаболических и сосудистых эффектов.

Небиволол (Небилет®) отличается от других β-АБ способностью оказывать самостоятельное сосудорасширяющее действие, которое не связано с β-блокирующей активностью препарата, а является результатом высвобождения эндотелийзависимого релаксирующего фактора. Механизм данного эффекта связан с тем, что небиволол, соединяясь с L-аргинином, способствует высвобождению NO эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией. Эта же особенность небиволола позволяет говорить о нем как об одном из приоритетных препаратов для лечения пациентов с АГ, имеющих СД и МС. Кроме того, его выраженный вазодилатирующий эффект, обусловленный



Таблица 2. Эффективность небиволола в сравнении с блокаторами кальциевых каналов

Исследование	Режим	Число пациентов	Среднее АД сидя исходно, мм рт. ст.	Среднее АД сидя в конце исследования, мм рт. ст.	Уровень ответа
L.Van Nueten и соавт.	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки	211	159/104	146/92	70
	Нифедипин 20 мг 2 раза в сутки	209	160/105	145/94	67
A.Mazza и соавт.	Небиволол 2,5–5 мг 1 раз в сутки	81	163/100	140/84	88
	Бисопролол 5 мг 1 раз в сутки	87	164/101	139/85	86

Таблица 3. Эффективность небиволола по сравнению с ИАПФ и БРА

Исследование	Режим	Число пациентов	Среднее АД сидя исходно, мм рт. ст.	Среднее АД сидя в конце исследования, мм рт. ст.	Уровень ответа
L.Van Nueten и соавт.	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки	208	162/104,6	147/92,3	70
	Эналаприл 10 мг 1 раз в сутки	211	163/105,5	151/95,6	55
E.Rosei и соавт.	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки	35	159,3/101	132/82,1	94
	Лизиноприл 20 мг 1 раз в сутки	30	156,4/98,6	134/81,8	90
L.Van Bortel и соавт.	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки	147	166/103	151/94,5	65,3
	Лозартан 50 мг 1 раз в сутки	151	165/102	147/94,5	58,3

стимуляцией NO-зависимой вазодилатации, приводит к снижению общего периферического сопротивления сосудов и улучшению чувствительности периферических рецепторов к инсулину, что вызывает улучшение обменных процессов.

В настоящее время известны следующие механизмы влияния небиволола на функцию эндотелия [8–14]:

- увеличение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS);
- замедление снижения NO супероксидными радикалами;
- активация  $\beta_3$ -адренорецепторов микроциркуляторного русла опосредованно повышает уровень ионов кальция, необходимых для активации eNOS;
- взаимодействие с рецепторами к эстрадиолу, расположенными на эндотелиальных клетках, активация простагландинового пути за счет индукции PGI<sub>2</sub>;
- стимуляция пуриновых рецепторов, ведущая к высвобождению NO из эпителия микрососудов почечных клубочков;
- устранение оксидативного стресса, повышение содержания адипонектина и снижение P-селектина.

Применение небиволола приводит к нормализации функции эндотелия и устранению окислительного стресса, при этом улучшается чувствительность периферических тканей к инсулину, снижается уровень глюкозы на 16%, инсулина – на 10–20%, ИР – на 18–20%.

Кроме того, в нескольких исследованиях отмечено положительное влияние на уровень андрогенов и эректильную функцию у пациентов, получающих небиволол. Небиволол, модулируя выработку NO эндотелием, приводит к мягкой вазодилатации периферических сосудов, в том числе сосудов кавернозных тел и половых желез у мужчин, что усиливает выработку андрогенов железами как напрямую, так и за счет активации гипоталамо-гипофизарной оси вследствие улучшения эректильной функции [15].

Небиволол не содержит в инструкции указаний на снижение эректильной функции и либидо, что уменьшает риск отказа мужчин от ежедневного приема данного препарата. Наличие гиперсимпатикотонии при МС и АГ требует оценить возможность применения в этой клинической ситуации нового высокоселективного  $\beta_1$ -АБ III поколения, обладающего, помимо антигипертензивного, дополнительными независимыми плейотропными эффектами и способностью улучшать выработку NO.

В исследовании Nitric Oxide, Erectile Dysfunction and  $\beta$ -blocker Treatment (MR NOED) был использован перекрестный дизайн для сравнения нежелательных влия-

ний на сексуальную функцию при назначении небиволола и метопролола мужчинам с АГ с отсутствием в прошлом данных об ЭД [16]. Не было выявлено статистически значимых различий между группами по уровню снижения АД. Однако влияние на сексуальную функцию различалось при ее оценке с помощью международного индекса ЭД – достоверной, валидной и широко используемой шкалы самооценки. Подшкала ЭД не выявила достоверных отличий от исходного уровня у пациентов, получавших лечение небивололом в 1-й период терапии. Аналогичные показатели были и для назначения небиволола во 2-й период. Напротив, было выявлено ухудшение эректильной функции по подшкале у пациентов, получавших метопролол в ходе 1 и 2-го периодов после перекрестной фазы [16].

### Небиволол и другие $\beta$ -АБ в терапии АГ

Антигипертензивная эффективность небиволола изучалась в ходе нескольких европейских исследований. L.Van Bortel и соавт. провели 8-недельное многоцентровое исследование, в ходе которого изучали эффективность 4- и 8-недельной терапии небивололом в дозе 5 мг/сут в отношении АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), качества жизни и профиля нежелательных явлений [17]. Пациенты были рандомизированы в 3 группы. Группу 1 составили 40 пациентов, получавших небиволол 5 мг/сут в ходе первого двойного слепого 4-недельного периода лечения, после чего на следующие 4 нед им назначалось плацебо. Группу 2 составили 40 пациентов, получавших в первые 4 нед двойного слепого исследования плацебо, а затем – небиволол 5 мг/сут.

И наконец, группа 3 состояла из 32 пациентов, которым в ходе всех 8 нед назначался небиволол в дозе 5 мг/сут. Пациенты считались ответившими на терапию, если уровень их диастолического АД (ДАД) в двойном слепом периоде лечения составлял менее 90 мм рт. ст. или снижался не менее чем на 10%. На фоне лечения небивололом по сравнению с плацебо были выявлены достоверные различия в уровнях систолического АД и ДАД, а также ЧСС. Среднее АД лежа в ходе периода плацебо составило 161/98 мм рт. ст., в то время как среднее АД лежа на фоне лечения небивололом было 150/90 мм рт. ст. ЧСС также снижалась с 80 до 68 уд/мин в период активного лечения. Качество жизни, определяемое по опроснику Inventory of Subjective Health questionnaire, не различалось в период двойной слепой фазы плацебо и небиволола. Кроме того, не было статистически значимых различий по числу нежелательных явлений между плацебо и небивололом.

В исследованиях, проводившихся в Европе, небиволол сравнивали с другими АГП, включая другие  $\beta$ -АБ,

блокаторы кальциевых каналов, ИАПФ, БРА и гидрохлортиазид (ГХТ).

В трех исследованиях, в которых небиволол сравнивали с  $\beta$ -АБ – ателололом, бисопрололом и метопрололом соответственно, было выявлено достоверное снижение ( $p < 0,05$ ) уровня АД по сравнению с исходным во всех группах активной терапии [18–20]. В табл. 1 суммированы ключевые позиции и уровни снижения АД по каждому из данных исследований.

Пациенты в группе небиволола в каждом из исследований имели меньшее число нежелательных явлений. Так, при сравнении небиволола с метопрололом их частота составила 23% против 36% соответственно [19].

Было проведено также исследование влияния разных  $\beta$ -АБ на ЭД (см. рисунок). Оказалось, что при развитии ЭД у пациентов, получавших ателолол, бисопролол и небиволол, примерно в 50% случаев она имела легкое течение. В то же время пациенты, лечившиеся карведилолом и метопрололом, получили наибольший процент умеренных и тяжелых ЭД.

В исследованиях, сравнивавших небиволол с блокаторами кальциевых каналов нифедипином и амлодипином, пациенты, получавшие небиволол, в двух клинических исследованиях имели достоверно более низкую ЧСС. Тем не менее общее число нежелательных явлений было достоверно выше в группах нифедипина и амлодипина по сравнению с небивололом [21, 22]. Доля пациентов, у которых были зафиксированы нежелательные явления в группе небиволола, по сравнению с таковой в группе нифедипина составила 39% против 56,5% соответственно (табл. 2) [22].

Небиволол сопоставлялся с двумя разными ИАПФ, а также с БРА лозартаном. Результаты данных исследований суммированы в табл. 3. При сопоставлении с эналаприлом в течение 12 нед лечения небиволол продемонстрировал более выраженный антигипертензивный эффект [23]. Напротив, через 12 нед терапии антигипертензивное действие небиволола было сопоставимо с таковым у лизиноприла и лозартана [24, 25].

Однако следует отметить, что в исследовании, сравнивавшем небиволол и лозартан, через 6 нед лечения при отсутствии достижения цифр ДАД < 90 мм рт. ст. к терапии добавлялся ГХТ в дозе 12,5 мг/сут. Достоверно большее число пациентов в группе лозартана не смогли достичь целевого уровня ДАД к 6-й неделе, и поэтому им к терапии был добавлен ГХТ. Дополнительная терапия ГХТ у большого числа пациентов в группе лозартана могла повлиять на итоговые сравнения лозартана и небиволола. Наконец, в исследовании небиволола и лозартана оценивалось самочувствие по шкале самооценки. Динамика общего самочувствия не различалась между двумя группами лечения [25].

Таким образом, небиволол является высокоэффективным и обладающим хорошим профилем безопасности представителем класса  $\beta$ -АБ для лечения АГ у больных с нарушением углеводного и липидного обмена с андрогенным дефицитом и, следовательно, является препаратом выбора у данной категории пациентов.

#### Литература

1. Rosmond R, Wallerius S, Wanger P et al. A 5-year follow-up study of disease incidence in men with an abnormal hormone pattern. *J Intl Med* 2003; 254 (4): 386–90.
2. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A et al. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in

3. Mazzo EB, Гамидов С.И., Сотникова Е.М., Коротеев П.В. Влияние андрогенов на эндотелиальную функцию у больных эректильной дисфункцией и возрастным андрогенным дефицитом. VI Международная медицинская выставка «Мужское здоровье и долголетие», М., 2008; с. 63.
4. Rosen RC. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. *Blood Press (Suppl)* 1997; 1: 47–51.
5. Ferrario CM, Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. *J Clin Hypertens Greenwich* 2002; 4 (6): 424–32.
6. Верткин АЛ, Лоран ОБ, Тополянский АВ. и др. Клиническая эффективность и влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2002; 42 (9): 39–42.
7. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. *Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)*. *Hypertension* 1997; 29 (1 Pt. 1): 8–14.
8. Конради А.О., Бернгардт Э.Р., Смирнова Е.Н.  $\beta$ -Адреноблокаторы при артериальной гипертензии: взгляд третьего тысячелетия. *Cons. Med.* 2005; 11 (1): 13–6.
9. Маколкин В.И. Определено ли место  $\beta$ -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии. *Cons. Med.* 2006; 4: 43–7.
10. Небиридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. *Cons. Med. (Прил.) Системные гипертензии*. 2005; 1: 31–8.
11. Савенков М.П., Волков А.С., Иванов С.Н. и др. Уродинамические эффекты бета-адреноблокаторов: преимущества небиволола. *Рацион. фармакотерапия в кардиологии*. 2008; 3: 60–5.
12. Garban HJ, Buga GM, Ignarro LJ. Estrogen – receptor mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 638–44.
13. Ignarro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation beta-blocker. *Blood Press (Suppl)* 2004; 1: 2–16.
14. Kalinouski L et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003; 107 (21): 2747–52.
15. Нурмамедова Г.С., Гумбатов Н.Б., Мустафаев И.И. Уровень гормонов гипоталамико-гипофизарно-гонадной оси, пенильный кровоток и половая функция у мужчин с артериальной гипертензией при монотерапии бисопрололом и небивололом. *Кардиология*. 2007; 47 (6): 50–3.
16. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and b-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharm Phys* 2007; 34: 327–31.
17. Van Bortel LMAB, Breed JGS, Joosten J et al. Nebivolol in hypertension: a double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 856–62.
18. Czviriga I, Rieckansky I, Bodnar J et al. Comparison of the new cardioselective b-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the nebivolol, bisoprolol multicenter study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17: 257–63.
19. Ublir O, Fejjusa M, Havranek K et al. Nebivolol versus metoprolol in the treatment of hypertension. *Drug Invest* 1991; 3 (S1): 107–10.
20. Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JIS. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 135–40.
21. Mazza A, Gil-Extremera B, Maldonado A et al. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press* 2002; 11: 182–8.
22. Van Nueten L, Lacourciere Y, Vyssoulis G et al. Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized comparative trial. *Am J Ther* 1998; 5: 237–43.
23. Van Nueten L, Schelling A, Vertommen C et al. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 813–9.
24. Rosei EA, Rizzoni D, Comini S et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press* 2003; 12 (S1): 30–5.
25. Van Bortel LM, Bulpitt CJ, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1060–6.

Статья не спонсируется компанией «Берлин-Хеми».

# Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в лечении артериальной гипертензии: существующие доказательства и перспективы

С.Г. Канорский

Кафедра терапии №2 ФПК и ППС ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России

Главной предотвратимой причиной преждевременной смерти в развитых странах мира является артериальная гипертензия (АГ). Улучшение прогноза, в частности снижение смертности, является конечной целью антигипертензивной терапии (АГТ). Поэтому в действующих рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертонии/Всероссийского научного общества кардиологов [1] и новых рекомендациях Европейского общества по изучению гипертонии (ЕОГ)/Европейского общества кардиологов (ЕОК) [2] предпочтение отдается пяти классам антигипертензивных препаратов, которые вместе со снижением артериального давления (АД) способны уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) II, антагонисты кальция, диуретики и  $\beta$ -адреноблокаторы.

Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является одним из главных патогенетических механизмов АГ и, соответственно, мишенью АГТ. С целью ингибирования РААС у больных АГ более 30 лет применяют ИАПФ, с середины 1990-х годов – БРА II, в течение нескольких лет – прямой ингибитор ренина [3]. Ряд исследований отдельных ингибиторов РААС у больных АГ не обладал достаточной статистической мощностью для определения их влияния на смертность.

## ИАПФ и БРА II: данные метаанализов

Недавние метаанализы рандомизированных контролируемых исследований ИАПФ и БРА II выявили существенные различия влияния такой АГТ на общую (ОС) и сердечно-сосудистую смертность (ССС) пациентов. В наиболее крупном из них объединены результаты 158 998 наблюдений из 20 исследований с оценкой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4]. В каждом включенном проекте минимум 2/3 пациентов имели диагноз АГ и были рандомизированы для лечения ингибиторами РААС (n=71 401) или иной терапии (n=87 597) – контроль. Прием ингибиторов РААС сопровождался снижением ОС на 5% ( $p=0,032$ ) и уменьшением ССС на 7% ( $p=0,018$ ). Наблюдаемый эффект лечения полностью обеспечивался ИАПФ, которые снижали смертность от всех причин на 10% ( $p=0,004$ ), тогда как прием БРА II не влиял на смертность ( $p=0,683$ ). Различия в действии ИАПФ и БРА II на ОС оказались статистически значимым ( $p=0,036$  для гетерогенности). Подобным образом терапия ингибиторами РААС в целом также значительно снижала ССС на 7% ( $p=0,018$ ). При этом БРА II не влияли на ССС ( $p=0,14$ ), а применение ИАПФ сопровождалось отчетливой тенденцией к снижению этого показателя на 12% ( $p=0,051$ ).

Ранее о различии между ИАПФ и БРА II во влиянии на смертность сообщили M.Strauss и A.Hall [5]. В метаана-

лизе 11 рандомизированных контролируемых исследований у 55 050 пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), БРА II в сравнении с активной терапией или плацебо повышали риск развития ИМ на 8% ( $p=0,03$ ) и не влияли на ОС ( $p=0,80$ ). Параллельно у 150 943 подобных пациентов в 42 исследованиях ИАПФ снижали смертность от всех причин на 9%, ССС – на 12% и риск ИМ – на 14% при сравнении с плацебо или активным лечением, включая БРА II (все  $p<0,001$ ).

В дальнейшем S.Bangalore и соавт. [6] в систематическом обзоре 37 исследований БРА II, включавшем 147 020 пациентов с АГ, сердечной недостаточностью (СН), инсультом, ИМ, ишемической болезнью сердца (ИБС) или впервые выявленным сахарным диабетом (СД), снова отмечали отсутствие снижения ОС ( $p=0,75$ ) и ССС ( $p=0,73$ ) по сравнению с контрольной группой.

Наконец, метаанализ G.Savarese и соавт. [7] объединил результаты 26 рандомизированных исследований, сравнивавших ИАПФ или БРА II с плацебо у 108 212 пациентов с высоким риском осложнений, но без СН. И в этот раз только ИАПФ снижали ОС на 9% ( $p=0,008$ ).

Общепринято, что ИАПФ и БРА II объединяют несколько клинических эффектов: снижение АД и риска инсульта, уменьшение симптомов хронической СН. В последние годы отмечается сближение показаний для этих двух классов препаратов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. При этом имеется немного рандомизированных сравнительных исследований по этой проблеме у больных с повышенным АД. Более того, необходимо признать, что ИАПФ и БРА II сходны лишь на первый взгляд.

## Различия в механизме действия

ИАПФ подавляют превращение ангиотензина (АТ) I в АТ II – мощный вазоконстриктор, оказывающий в высокой концентрации многочисленные негативные эффекты: увеличение окислительного стресса и снижение биодоступности оксида азота с активацией апоптоза эндотелия, ремоделирование сосудов, повышение артериальной жесткости, ускорение развития атеросклероза [8]. АТ II является ключевым медиатором поражения органов-мишеней (ПОМ) при АГ. В сердце он вызывает гипертрофию миокарда, сужение коронарных артерий и удлинение интервала QT, в головном мозге – повышение активности симпатической нервной системы, повышение и ухудшение мозгового кровообращения, в почках – увеличение продукции ренина, нефропатию, альбуминурию и фиброз. АТ II также повышает секрецию альдостерона, что увеличивает реабсорбцию натрия, задержку воды, повышает объем циркулирующей крови и АД. ПОМ может привести к развитию ИМ, инсульта, СН и почечной недостаточности.

Угнетение образования АТ II с помощью ИАПФ способствует улучшению функции эндотелия, снижению уровней маркеров воспаления и тромбообразования, замедлению атерогенеза [8].

Хотя ИАПФ уменьшают образование АТ II, с течением времени его концентрация и уровень альдостерона повышаются вследствие образования через иные механизмы (химический путь и др.) [9]. Важной особенностью действия ИАПФ являются торможение распада и повышение уровня брадикинина (механизм возникновения сухого кашля у некоторых больных), который угнетает РААС, способствует освобождению оксида азота и дилатации артерий, снижает АД и оказывает кардиопротективный эффект, предотвращает апоптоз [10].

БРА II также ослабляют отрицательные сердечно-сосудистые эффекты АТ II, но это происходит вследствие селективной блокады рецепторов АТ 1-го типа (АТ<sub>1</sub>-рецепторов) [11]. В результате уменьшаются вазоконстрикция, симпатическая стимуляция, окислительный стресс, высвобождение воспалительных факторов и альдостерона. Преимуществом БРА II является не ослабевающее со временем предупреждение действия АТ II на АТ<sub>1</sub>-рецепторы. Между тем селективность блокады АТ<sub>1</sub>-рецепторов может иметь негативные последствия, поскольку приводит к компенсаторному увеличению образования АТ II, но не препятствует его действию на другие рецепторы (АТ<sub>2</sub>, АТ<sub>3</sub> и АТ<sub>4</sub>), что приводит к разнонаправленным клиническим эффектам. Активация АТ<sub>2</sub>-рецепторов способна приводить к дестабилизации атеросклеротической бляшки, индуцированной матриксной металлопротеиназой-1, и разрыву покрышки бляшки с образованием тромба [5]. Стимуляция АТ<sub>2</sub>-рецепторов также способствует гипертрофии, усилению воспаления и апоптоза, повышению концентрации альдостерона [12], но также вазодилатации и уменьшению пролиферации. Эффект стимуляции АТ<sub>3</sub>-рецепторов во многом неясен. Известно, что активация АТ<sub>4</sub>-рецепторов ведет к тромбозу [11]. *Совокупность этих процессов с трудно прогнозируемым итогом помогает объяснить различия в действии ИАПФ и БРА II на ОС и ССС.*

#### ИАПФ и БРА: данные рандомизированных клинических исследований

В двух рандомизированных контролируемых проектах проспективно сопоставляли ИАПФ и БРА II рамиприл и телмисартан – в крупнейшем проекте ONTARGET (у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском) [13], – а также эналаприл и телмисартан – в небольшом DETAIL (у больных с диабетической нефропатией) [14]. Основные результаты сравнивавшейся (реально комбинированной) терапии не различались, хотя средний уровень систолического АД (САД) в группах приема телмисартана оказался на 4,0 и 1,0 мм рт. ст. ниже, чем при лечении рамиприлом или эналаприлом соответственно. Необходимо отметить, что в каждом из двух случаев длительно действующий БРА II противопоставлялся короткодействующим ИАПФ, назначавшимся 1 раз в день утром.

Не только в ONTARGET и DETAIL, но и в других исследованиях значительное снижение АД с помощью БРА II не приводило к уменьшению риска ССО и смертности. Так, различие САД в 4,0 мм рт. ст. в TRANSCEND [15] и в 3,8 мм рт. ст. в PROFESS [16] не позволяло телмисартану улучшить прогноз пациентов с АГ по сравнению с плацебо. В нескольких метаанализах также показано, что снижение АД с помощью БРА II независимо от препарата сравнения не уменьшало риск развития ИМ [17–19]. Напротив, по данным метаанализа 26 рандомизированных контролируемых исследований с участием 146 838 пациентов с АГ [20], при исключении влияния снижения АД ИАПФ уменьшали риск развития ИБС на 9%, а БРА II повышали его на 8%, и различие между двумя классами препаратов оказалось достоверным ( $p=0,002$ ).

Эти данные требуют анализа различий эффектов ИАПФ и БРА II, не зависящих от снижения АД, таких как

уменьшение окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, улучшение метаболизма глюкозы, влияние на атеросклеротическую бляшку [10]. Также необходимо понимание особенностей действия ИАПФ и БРА II на РААС, что в итоге может объяснить различия их влияния на смертность.

Усилия ряда фармацевтических компаний, активная промоционная деятельность нацелены на преимущественное назначение врачами БРА II вместо ИАПФ. Однако крупные клинические исследования, предназначенные для демонстрации протективных эффектов БРА II (в основном в сравнении с плацебо в дополнение к обычному лечению), не смогли показать дополнительную сердечно-сосудистую защиту и выявили более тяжелое поражение почек.

Исследование LIFE – единственный крупный проект, который установил превосходство БРА II над другой АГТ в профилактике ССО у пациентов с АГ или высоким сердечно-сосудистым риском [21]. Тем не менее его выводы малоубедительны, поскольку атенолол является недостаточно эффективным препаратом сравнения [22] и пациенты в группе лозартана чаще получали диуретики [23]. Ретроспективно полученные данные о снижении риска возникновения фибрилляции предсердий в группе лечения лозартаном [24] не удалось подтвердить в четырех специально организованных проспективных исследованиях БРА II – GISSI-AF [25], ACTIVE I [26], ANTIPAF [27] и J-RHYTHM II [28].

Данные одного из метаанализов [6] о том, что БРА II не увеличивают риск развития ИМ по сравнению с плацебо, предлагается рассматривать в качестве преимущества класса препаратов, претендующего на роль предотвращающего ССО.

В современных клинических исследованиях, оценивающих сердечно-сосудистые исходы, неэтично сравнивать антигипертензивные препараты с плацебо, так как вся или большая часть их эффективности является производным от снижения АД [2]. С использованием БРА II такие исследования продолжали проводить, но они не приносили желаемых результатов.

В проекте SCOPE у 4964 пожилых пациентов суммарная частота случаев ССС, нефатального инсульта и нефатального ИМ составляла 26,7 на 1 тыс. пациенто-лет у получавших кандесартан и 30,0 на 1 тыс. пациенто-лет у принимавших плацебо ( $p=0,19$ ) [29].

В исследовании TRANSCEND включили 5926 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или СД с ПЛОМ, которые не переносили ИАПФ, ССС, ИМ, инсульт или госпитализация по поводу СН регистрировались в 15,7% случаев при лечении телмисартаном по сравнению с 17% в группе плацебо ( $p=0,22$ ) [16].

Телмисартан сравнивался с плацебо в исследовании вторичной профилактики инсульта PROFESS, в котором участвовали 20 332 пациента. Повторный инсульт развивался в 8,7% случаев в группе телмисартана и в 9,2% – плацебо ( $p=0,23$ ) [15].

В исследовании NAVIGATOR изучали эффективность валсартана для предотвращения разных сердечно-сосудистых исходов и СД у 9306 пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сердечно-сосудистыми заболеваниями или факторами риска. Частота основных сердечно-сосудистых событий оказалась одинаковой у пациентов, получавших валсартан или плацебо, – по 8,1% ( $p=0,85$ ) [30].

В исследовании ACTIVE I суммарная частота инсульта, ИМ или смерти от сосудистых причин также была равной (по 5,4%;  $p=0,85$ ) у 9016 пациентов с фибрилляцией предсердий, получавших ирбесартан или плацебо [26].

Медицинская общественность обычно с оптимизмом встречает новые лекарственные препараты, тем более относящиеся к наиболее популярным классам. Олмесартан – одно из таких новшеств. В рандомизи-

рованном двойном слепом исследовании ROADMAP участвовали 4447 пациентов с СД типа 2, в дополнение к стандартной терапии получавшие олмесартан в дозе 40 мг 1 раз в день или плацебо в течение в среднем 3,2 года [31]. В группе лечения БРА II офисное АД поддерживалось на 3,1/1,9 мм рт. ст. ниже, а время до первого появления микроальбуминурии (первичная конечная точка) увеличивалось на 23% ( $p=0,01$ ). Неожиданно большее число фатальных сердечно-сосудистых событий зарегистрировано в группе олмесартана (15 vs 3 на плацебо;  $p=0,01$ ), что вызвало естественную озабоченность, но не исключало случайность. В этой связи представляли интерес результаты исследования ORIENT, в котором 577 больных СД типа 2 с явной протеинурией после рандомизации дополнительно получали олмесартан (10–40 мг/сут) или плацебо в среднем 3,2 года. Несмотря на значительное снижение АД и уменьшение протеинурии, ССС снова была выше в группе олмесартана (10 vs 3 в группе плацебо;  $p=0,09$ ) [32]. Этот пример наглядно демонстрирует возможность несоответствия между позитивным результатом лечения в отношении важной суррогатной конечной точки и негативным влиянием на смертность.

Вызывает беспокойство и сообщение о редком, но тяжелом побочном эффекте олмесартана – энтеропатии типа спру, обусловленной, по данным гистологического исследования, воспалением и атрофией ворсинок кишечника. Стойкая диарея сопровождалась снижением массы тела в среднем на 18 (от 2,5 до 57) кг, в 2/3 случаев требовала госпитализации и проходила только после отмены олмесартана [33]. По требованию Food and Drug Administration США этот неблагоприятный эффект внесен в инструкцию к препарату.

В течение нескольких лет ярким примером эффективности БРА II служили результаты двух японских исследований валсартана. В Jikei Heart Study 3081 пациенту, получавшему обычное лечение АГ, ИБС, СН или сочетания этих заболеваний, назначали валсартан (40–160 мг в день) или другую терапию без БРА II. При равном АД в группах в течение в среднем 3,1 года наблюдалось значительное суммарное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в группе валсартана ( $p=0,0002$ ) [34]. В Kyoto Heart Study 3031 пациент с неконтролируемой АГ был рандомизирован для дополнительного приема валсартана или другого лечения (не БРА II). В среднем 3,3 года АД строго поддерживалось на одном уровне в двух группах, но валсартан выраженно снижал общую частоту фатальных и нефатальных ССО ( $p=0,00001$ ) [35]. Предполагали, что эти необычные результаты связаны с особой чувствительностью японцев к БРА II. Но затем появились обоснованные сомнения в их реальности [36]. Наконец, редакция «European Heart Journal» сообщила об исключении публикации 2009 г., не рекомендовала делать ссылки на статью Kyoto Heart Study [37] по причине преднамеренного искажения представленных в ней данных. А в 2013 г. «The Lancet», в свою очередь, сообщил об изъятии публикации Jikei Heart Study и не рекомендовал делать ссылки на данное исследование [38].

Заслуживают доверия результаты исследования VALUE, в котором не выявлено различий в суммарной частоте ССО у 15 245 пациентов с АГ, получавших валсартан или амлодипин ( $p=0,49$ ). Частота смертельных и несмертельных ИМ (заранее определенная вторичная конечная точка) оказалась выше у пациентов, получавших валсартан ( $p=0,02$ ) [39].

Оценка вклада отдельных представителей класса ИАПФ в снижение ОС и ССС больных АГ показала существенное влияние периндоприла на результаты метаанализа [4]. В исследованиях с использованием периндоприла наблюдалось наибольшее снижение смертности от всех причин (-13%;  $p<0,001$ ). В трех крупных проектах при участии периндоприла (ASCOT-BPLA,

ADVANCE и HYVET), включавших 34 242 пациента с АГ, достигалось снижение ССС на 22% ( $p < 0,001$ ) [40–42], тогда как в четырех исследованиях других ИАПФ у 42 373 пациентов этого не отмечалось ( $p = 0,75$ ) [43–46].

Периндоприл отличается большой продолжительностью антигипертензивного действия (через 24 ч после приема сохраняется 75–100% пикового эффекта), выраженным снижением центрального давления в аорте, вариабельности АД и его ночного уровня. Этому ИАПФ присуща высокая липофильность, обеспечивающая проникновение в ткани с длительным ингибированием локальных РААС. Периндоприл восстанавливает сниженный уровень брадикинина, что приводит к улучшению функции и уменьшению апоптоза эндотелия, неоваскуляризации, снижению артериальной жесткости и регрессии атеросклероза [47].

В новых Рекомендациях ЕОГ/ЕОК по лечению АГ [2] подтверждается известное положение о том, что монотерапия обеспечивает достижение целевого АД у меньшей доли пациентов с АГ, а большинство из них нуждаются в комбинации минимум двух антигипертензивных средств. Рациональное сочетание препаратов не только более эффективно снижает АД, но и вызывает меньше побочных эффектов. При недостижении целевого уровня АД на фоне применения двойной комбинации лекарственных средств их дозы могут быть увеличены [2].

Проведено лишь одно крупное рандомизированное исследование, с самого начала которого назначались двойные комбинации антигипертензивных препаратов, и одна из них превзошла другую во влиянии на прогноз, несмотря на сходное снижение АД. В проекте ACCOMPLISH у 11 506 больных АГ терапия беназеприлом и амлодипином по сравнению с лечением беназеприлом и гидрохлоротиазидом (ГХТ) сопровождалась снижением риска развития суммы осложнений (ССС, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу стенокардии, реанимация при остановке сердца и коронарная реваскуляризация) на 20% ( $p < 0,001$ ) [48]. По мнению экспертов, этот неожиданный результат требует повторения, поскольку терапия, основанная на антагонисте кальция, никогда ранее не превосходила терапию, основанную на диуретике [2].

В двух хорошо известных исследованиях АГТ периндоприлом и индапамидом снижала ОС больных АГ: в ADVANCE у больных СД типа 2 – на 14% ( $p = 0,03$ ) [44] и в HYVET у пациентов старше 80 лет – на 21% ( $p = 0,02$ ) [42]. Недавно была изучена фиксированная полнородовая комбинация периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг – Нолипрел А Би-форте.

В программе FALCO FORTЕ участвовали 2327 пациентов, получавших неэффективное лечение АГ (69%), плохо переносивших терапию (4%) или с впервые диагностированной АГ (27%). Части больных потребовалось применение наибольших доз периндоприла/индапамида (Нолипрел А Би-форте). Через 3 мес целевое АД достигалось в 87% случаев. Лечение хорошо переносилось и не вызывало существенных изменений лабораторных показателей, качество жизни значительно улучшалось [49].

В открытом наблюдательном проекте PICASSO фиксированная комбинация периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг назначалась 9257 пациентам с АГ, неэффективно леченной в повседневной медицинской практике. В течение 3 мес среднее АД снижалось со 159/93 до 132/80 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), частота сердечных сокращений (ЧСС) – с 79 до 73 уд/мин ( $p < 0,001$ ). Целевое АД регистрировалось у 72,7% больных. Наблюдались позитивные изменения ряда метаболических показателей [51].

Крупное исследование Нолипрела А Би-форте ФОРТИССИМО проведено в России при участии 2120 больных с плохо контролируемой АГ. Через 3 мес АД в среднем снижалось со 171/99 до 130/80 мм рт. ст. (до

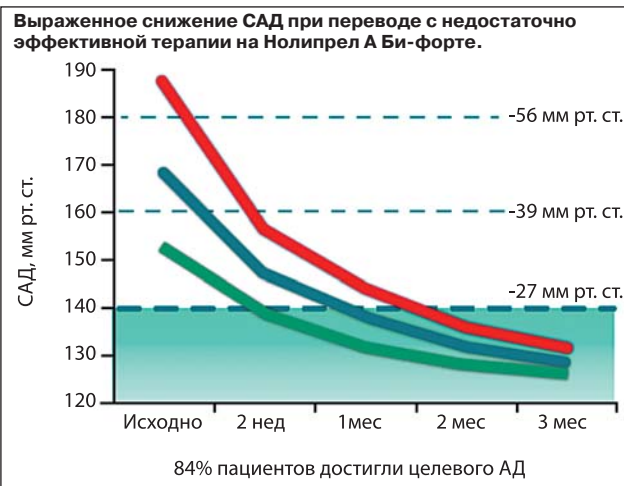


Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных с АГ

Показатель	Значение
Возраст, лет, М±σ	57,8±10,4
Мужчины/женщины, n	22/24
Индекс массы тела, кг/м², М±σ	26,8±4,9
Длительность АГ, годы, М±σ	12,6±8,5
Активное курение, n (%)	10 (21,7)
Лечение при включении в исследование, n (%):	
эналаприл 10 мг + ГХТ 12,5 мг	25 (54,4)
валсартан 80 мг + ГХТ 12,5 мг	21 (45,6)
Сопутствующие заболевания, n (%):	
СД типа 2	3 (6,5)

149/89 мм рт. ст. уже через 2 нед лечения) и достигало целевого уровня у 84% пациентов (см. рисунок). Отмечалось повышение приверженности больных лечению. Фиксированная комбинация периндоприла и индапамида хорошо переносилась и оказалась эффективной в контроле АД независимо от проводимой ранее терапии [50].

Нами выполнено небольшое открытое проспективное исследование Нолипрела А Би-форте у 46 пациентов с АГ, не контролируемой при лечении фиксированными комбинациями ИАПФ или БРА II с ГХТ, и гипертрофией левого желудочка. Некоторые клинические и демографические показатели больных приведены в табл. 1.

После отмены проводившейся АГТ назначалось лечение Нолипрелом А Би-форте с наблюдением в течение 6 мес. Исходно и в конце наблюдения регистрировались офисное АД и ЧСС, проводились биохимическое исследование крови, ультразвуковое исследование сердца, тест с 6-минутной ходьбой. Основные результаты исследования представлены в табл. 2.

Целевое САД (ниже 140 мм рт. ст.) достигалось у 40 (87%) больных с ранее неконтролируемой АГ. Изменения параметров гемодинамики соответствовали результатам ранее проведенных исследований [49–51]. Мы констатировали метаболическую нейтральность Нолипрела А Би-форте, но полагаем, что существенное улучшение показателей углеводного и липидного обмена препарат может вызывать при его назначении вместо терапии с негативным влиянием на метаболизм (β-адреноблокаторы, хлорталидон, высокие дозы ГХТ). Необходимо отметить значительный регресс гипертрофии левого желудочка и улучшение функционального статуса пациентов, достигавшиеся через 6 мес лечения Нолипрелом А Би-форте.

### Заключение

Результаты крупных клинических исследований БРА II показали, что они не снижают риск ССО и смертность при широком спектре клинических состояний. Эти ре-

**Таблица 2. Основные результаты лечения Нолипрелом А Би-форте (M±σ)**

Показатель	Исходно (n=46)	Через 6 мес (n=46)
САД, мм рт. ст.	162,7±14,9	135,0±11,2*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	95,1±8,8	81,6±7,3*
ЧСС, уд/мин	76,4±10,1	71,5±8,8*
Гемоглобин A <sub>1c</sub> , %	5,5±1,4	5,4±1,3
Калий, ммоль/л	4,2±1,1	4,2±1,0
Общий холестерин, ммоль/л	5,9±1,4	5,8±1,6
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,4±1,3	3,3±1,1
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,2±0,5	1,3±0,6
Триглицериды, ммоль/л	1,8±1,0	1,7±0,8
Креатинин, мкмоль/л	82,5±20,2	79,3±18,7
Мочевая кислота, ммоль/л	272,6±69,5	263,3±64,7
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	143,5±15,5	131,0±12,6*
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	410,8±46,2	503,9±63,7*

\*p&lt;0,05 в сравнении с исходным значением показателя.

зультаты не согласуются с действующими рекомендациями, поэтому роль БРА II в профилактике ССО и почечных осложнений требует переоценки. Различия во влиянии на смертность больных АГ свидетельствуют о том, что ИАПФ, в частности периндоприлу, следует отдавать предпочтение, а назначение БРА II должно быть ограничено пациентами с непереносимостью ИАПФ. Фиксированная комбинация периндоприл 10 мг/индапамид 2,5 мг обеспечивает достижение целевого АД у больных неконтролируемой АГ, обладает хорошей переносимостью, метаболической нейтральностью, высокими органопротективными свойствами и доказанной способностью улучшать прогноз пациентов.

#### Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии.

Российские рекомендации (четвертый пересмотр).

Системные гипертензии. 2010; 3: 3–25.

2. Mania G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.

3. Wong ND, Dede J, Chow VH et al. Global cardiovascular risk associated with hypertension and extent of treatment and control according to risk group. *Am J Hypertens* 2012; 25: 561–7.

4. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerbuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33: 2088–97.

5. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB–MI paradox. *Circulation* 2006; 114: 838–54.

6. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Messerli FH. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011; 342: d2234.

7. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 131–42.

8. Probstfield JL, O'Brien KD. Progression of cardiovascular damage: the role of renin-angiotensin system blockade. *Am J Cardiol* 2010; 105 (Suppl. 1): 10A–20A.

9. Athyros VG, Mikhailidis DP, Kakafika AI et al. Angiotensin II reactivation and aldosterone escape phenomena in renin-angiotensin-aldosterone system blockade: is oral renin inhibition the solution?

*Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 529–35.

10. Ferrari R, Fox K. Insight into the mode of action of ACE inhibition in coronary artery disease: the ultimate EUROPA story. *Drugs* 2009; 69: 265–77.

11. Unger T, Stoppelbaa M. Rationale for double renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *Am J Cardiol* 2007; 100: 25J–31J.

12. Segall L, Covic A, Goldsmith DJ. Direct renin inhibitors: the dawn of a new era, or just a variation on a theme? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2435–9.

13. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.

14. Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in Type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952–61.

15. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. PROFOESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225–37.

16. Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–83.

17. McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA et al. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. *BMJ* 2005; 331: 873.

18. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005; 26: 2381–6.

19. Volpe M, Mancina G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens* 2005; 23: 2113–8.

20. Turnbull F, Neal B, Pfeiffer M et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951–8.

21. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.

22. Fuchs FD. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study. *Lancet* 2002; 359: 2203.

23. Kato J, Eto T. Diuretics in the LIFE study. *Lancet* 2004; 364: 413.

24. Wachtell K, Lehto M, Gerds E et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712–9.

25. Disertori M, Latini R, Barlera S et al. GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606–17.

26. Yusuf S, Healey JS, Pogue J et al. ACTIVE I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 928–38.

27. Goette A, Schön N, Kirchhof P et al. Angiotensin II-Antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation (ANTIPAF)-Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 43–51.

28. Yamashita T, Inoue H, Okumura K et al. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker versus dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II Study). *Europace* 2011; 13: 473–9.

29. Litbll H, Hansson L, Skoog I 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: 875–86.

30. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM et al. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1477–90.

31. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907–17.

32. Imai E, Chan JC, Ito S et al. ORIENT study investigators. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011; 54: 2978–86.

33. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 732–8.
34. Mochizuki S, Dablöf B, Shimizu M et al. Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431–9.
35. Sawada T, Yamada H, Dablöf B, Matsubara H. KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2009; 30: 2461–9.
36. Yui Y. Concerns about the Jikei Heart Study. *Lancet* 2012; 379: e48.
37. Retraction of: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2009; 30: 2461–9; *Eur Heart J* 2013; 34: 1023.
38. Retraction—Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2013; 382: 843.
39. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
40. Dablöf B, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
41. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.
42. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
43. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583–92.
44. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K et al. Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B Study Group. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004; 27: 181–91.
45. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
46. Bulbit CJ, Beckett NS, Cooke J et al. Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21: 2409–17.
47. Ferrari R, Boersma E. The impact of ACE inhibition on all-cause and cardiovascular mortality in contemporary hypertension trials: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 705–17.
48. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
49. Pella D. Efficacy and safety of treatment of hypertensive patients with fixed combination perindopril/indapamide up to 10/2.5 mg: results of the FALCO FORTE programme. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2011; 18: 107–13.
50. Карпов ЮА. Программа ФОРТИССИМО: преимущества фиксированной полнодозовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида в лечении плохо контролируемой артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2013; 3: 37–43.
51. Farsang C. Picasso Investigators. Blood pressure and metabolic efficacy of fixed-dose combination of perindopril and indapamide in everyday practice. *Blood Press* 2013; 22 Suppl 1: 3–10.



# Острый коронарный синдром и сопутствующая патология: характеристики пациентов, особенности лечения и исходы за время госпитализации

А.Д.Эрлих от имени всех участников регистра РЕКОРД-2 и Первого московского регистра острого коронарного синдрома  
Лаборатория клинической кардиологии ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России

**Предпосылки.** Наличие разных сопутствующих заболеваний у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) может потенциально осложнять течение заболевания, ухудшая прогноз. Одним из таких заболеваний является фибрилляция предсердий (ФП). Есть много данных разных исследований, посвященных анализу лечения и исходов у пациентов с ОКС и ФП. И напротив, существует немного данных, характеризующих российских пациентов с ОКС и ФП.

Цель настоящего анализа состояла в том, чтобы описать анамнестические и клинические данные и осо-

бенности лечения пациентов с ОКС и ФП, лечившихся в российских стационарах.

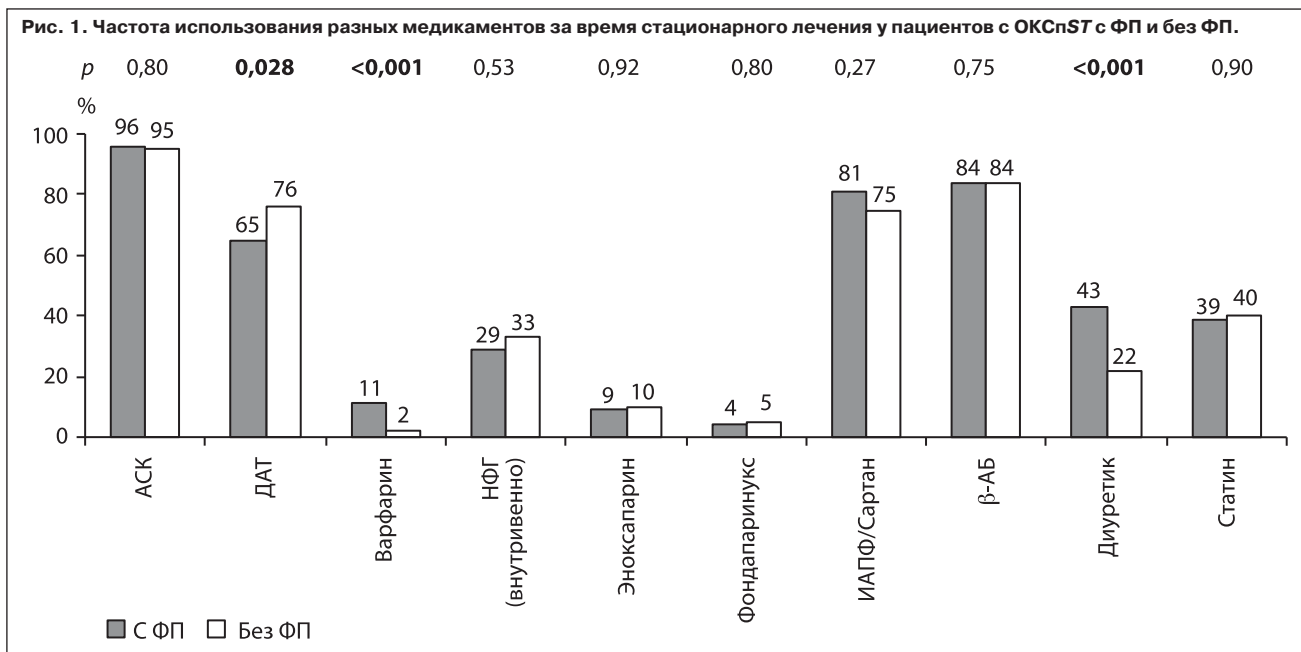
## Материал и методы

В настоящей работе анализировались данные нескольких наблюдательных исследований: РЕКОРД-2 (2009–2011 гг., 7 стационаров из 7 городов; n=1656) [1] и Первого краткосрочного московского регистра (19–25 ноября 2012 г., 32 стационара г. Москвы; n=584) [2]. Таким образом, в анализ были включены 2240 пациентов с ОКС. Критерии включения во все регистры бы-

### Основные демографические и анамнестические данные пациентов с ФП и без ФП, включенных в регистры

Показатель	Пациенты с ФП, % (n=320)	Пациенты без ФП, % (n=2716)	p
Возраст 65 лет и старше	76,8	41,0	<0,001
Женщины	57,2	36,5	<0,001
<b>Перенесенные заболевания/состояния</b>			
ИМ	51,9	32,2	<0,001
Стенокардия	78,1	55,9	<0,001
ХСН	61,6	34,2	<0,001
НМК/ТИА	16,9	8,4	<0,001
ЧКВ/КШ	6,9	8,0	0,55
Артериальная гипертензия	92,8	82,2	<0,001
Известная гиперлипидемия	35,9	24,5	<0,001
Курение	17,6	33,7	<0,001
Сахарный диабет	22,2	16,9	0,026
ХПН	8,6	3,1	<0,001
<b>Препараты, регулярно принимаемые до начала ОКС</b>			
АСК	35,4	20,2	<0,001
Клопидогрел	2,8	1,9	0,41
β-АБ	33,5	19,0	<0,001
ИАПФ/сартаны	41,3	23,4	<0,001
Статины	10,7	6,9	0,025
<b>Данные при поступлении</b>			
В инвазивный стационар	37,5	57,4	<0,001
Время от начала симптомов до госпитализации – менее 12 ч	84,5	82,3	0,43
Основной симптом не боль	12,6	8,6	0,03
ОКСнST	25,0	41,9	<0,001
Систолическое АД при поступлении, мм рт. ст.*	143±33	141±30	0,18
Диастолическое АД при поступлении, мм рт. ст.*	83±18	82±16	0,25
ЧСС при поступлении, уд/мин*	91±26	78±17	<0,001
Депрессии сегмента ST на исходной ЭКГ при ОКСбнST	51,7	44,6	0,053
Класс Killip ≥ II	21,6	14,0	<0,001
Уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л*	8,6±4,4	8,0±3,8	0,023
Уровень гемоглобина при поступлении, г/л*	131±19	136±18	<0,001
Клиренс креатинина менее 60 мл/мин	49,7	25,4	<0,001
Высокий риск смерти в стационаре по шкале GRACE	58,1	30,2	<0,001
Высокий риск смерти в стационаре по шкале РЕКОРД	54,1	34,5	<0,001

\*Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТИА – транзиторная ишемическая атака.



ли общими. В регистры включались все последовательно госпитализированные пациенты с подозрением на один из типов ОКС на момент поступления в стационар:

а) ОКС с подъемами сегмента *ST* (ОКСпST): начало или сохранение симптомов в последние 24 ч до госпитализации + симптомы, заставляющие заподозрить ОКС: ангинозная боль 20 мин и более, одышка, синкопа, остановка кровообращения и другие + изменения на электрокардиограмме – ЭКГ (подъем сегмента *ST* ≥ 1 мм по крайней мере в двух смежных отведениях или предположительно новая полная блокада левой ножки предсердно-желудочкового пучка);

б) ОКС без подъемов сегмента *ST* (ОКСбпST): начало или сохранение симптомов в последние 24 ч до госпитализации + симптомы, заставляющие заподозрить ОКС: ангинозная боль в покое 20 мин и более, впервые возникшая стенокардия как минимум III функционального класса – ФК, нарастание класса стенокардии до III ФК + отсутствие на ЭКГ признаков ОКСпST (на ЭКГ может вообще не быть изменений). Пациент должен быть жив на момент госпитализации в стационар.

Длительность наблюдения была ограничена периодом госпитализации.

Наличие ФП определялось при сборе анамнестических данных. За «высокий риск» смерти за время госпитализации по шкале GRACE принималось ее значение выше 140 при ОКСбпST и 155 и выше – при ОКСпST. За «высокий риск» смерти за время госпитализации по шкале РЕКОРД принималось ее значение 2 балла и более.

**Статистическая обработка данных.** Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов программ Statistica 6.0 и SPSS 13.0. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при неправильном распределении показателя использовался непараметрический критерий Манна–Уитни (U-критерий). Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было меньше 5, использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Различия считались статистически достоверными при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

Для выявления факторов, связанных с неблагоприятными событиями, выполнялся однофакторный и мно-

гофакторный пошаговый анализ методом логистической регрессии. Изучаемые факторы включались в анализ в дискретном виде. В многофакторный анализ изучаемый показатель попадал в том случае, если в однофакторном анализе значение  $p$  для него было меньше 0,1.

## Результаты

Среди пациентов, включенных в анализ ( $n=2240$ ), было 39,5% женщин. Средний возраст пациентов составил  $63,9 \pm 12,9$  года (минимум 18, максимум – 99 лет). Доля пациентов с ОКСпST составила 39,5%

**Общая характеристика.** В общей анализируемой группе были 320 (14,3%) пациентов с ФП в анамнезе. Пароксизмальная/персистирующая форма ФП отмечалась у 60,4%, а постоянная форма ФП – у 29,6% пациентов. Среди пациентов с ФП было 57,2% женщин, а средний возраст составлял  $72,5 \pm 10,6$  года. Основные анамнестические и клинические характеристики пациентов с ФП и без ФП представлены в таблице.

**Лечение в стационаре. Реперфузионное лечение при ОКСпST.** Среди всех пациентов с ФП были 80 (25,0%) человек с ОКСпST. Частота первичного чрескожного коронарного вмешательства (пЧКВ) при ОКСпST у пациентов с ФП составила 33,8%, а у пациентов без ФП – 39,0% ( $p=0,38$ ). Доля пациентов, которым пЧКВ было выполнено в первые 90 мин после поступления, составила 50,0% среди пациентов с ФП и 69,5% – без ФП ( $p=0,25$ ).

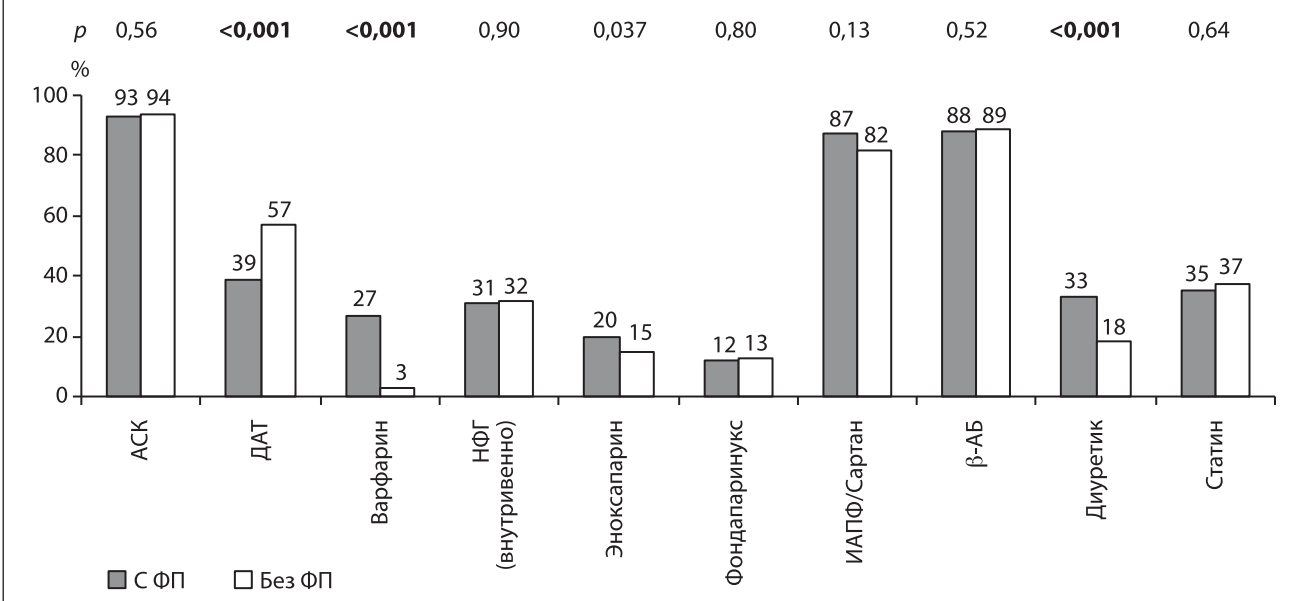
Среди пациентов, которые были госпитализированы в стационары, имеющие возможность выполнения коронарных вмешательств (инвазивные стационары) в первые 12 ч от начала симптомов, частота пЧКВ среди пациентов с ФП составила 51,1%, а среди пациентов без ФП – 49,5% ( $p=0,96$ ).

Частота выполнения тромболитической терапии (ТЛТ) среди пациентов с ФП составила 25,0%, а среди пациентов без ФП – 29,8% ( $p=0,44$ ). Частота ТЛТ, выполненной на догоспитальном периоде, была достоверно меньше среди пациентов с ФП – 2,9% против 31,6% ( $p=0,024$ ). Доля пациентов, у которых в стационаре ТЛТ была выполнена в первые 30 мин после поступления, составила 76,5% среди пациентов с ФП и 79,8% – без ФП ( $p=0,99$ ).

Реперфузионная терапия (пЧКВ+ТЛТ) была выполнена 56,3% пациентов в группе с ФП и 67,2% пациентов без ФП ( $p=0,065$ ).

**Лечение в стационаре. Инвазивное лечение при ОКСбпST.** Среди всех пациентов с ФП ОКСбпST

Рис. 2. Частота использования разных медикаментов за время стационарного лечения у пациентов с ОКСбпСТ с ФП и без ФП.



был у 240 (75,0%) человек. Частота выполнения диагностической коронарной ангиографии среди пациентов с ФП составила 10,5%, а среди пациентов без ФП – 29,4% ( $p < 0,001$ ). Частота выявления значимых стенозов коронарных артерий ( $\geq 50\%$ ) у пациентов с ФП и без достоверно не различалась и составила 76,0 и 79,0% соответственно ( $p = 0,92$ ).

Инвазивная стратегия лечения (выполнение ЧКВ в первые 72 ч от поступления) была выполнена у 3,3% пациентов с ФП и у 8,5% пациентов без ФП ( $p = 0,009$ ). ЧКВ в любые сроки также достоверно реже выполнялось среди пациентов с ФП – 5,5% против 13,6% ( $p < 0,001$ ). Пациенты с ФП достоверно реже подвергались операции коронарного шунтирования (КШ) за период госпитализации – 0,9% против 4,6% ( $p = 0,017$ ).

Среди тех пациентов, которые были госпитализированы в инвазивные стационары, частота ЧКВ в первые 72 ч от поступления составляла 12,9% у пациентов с ФП и 21,8% у пациентов без ФП ( $p = 0,065$ ), а частота любого ЧКВ за время госпитализации – 22,0 и 35,0% соответственно ( $p = 0,15$ ).

Частота выполнения любой процедуры ЧКВ при любом типе ОКС среди пациентов с ФП в анамнезе была 13,9%, а среди пациентов без ФП – 29,0% ( $p < 0,001$ ).

**Лечение в стационаре. Медикаментозное лечение при ОКСпСТ.** Частота назначения разных медикаментов у пациентов с ОКСпСТ с ФП и без за время лечения в стационаре показана на рис. 1.

**Лечение в стационаре. Медикаментозное лечение при ОКСбпСТ.** Частота назначения разных медикаментов у пациентов с ОКСбпСТ с ФП и без ФП за время лечения в стационаре показана на рис. 2.

**Назначения при выписке из стационара.** Частота назначения разных медикаментов при выписке из стационара показана на рис. 3.

Так как у пациентов с ФП неназначение второго антитромбоцитарного препарата нередко было связано с назначением перорального антикоагулянта (в основном варфарина), решено было отдельно сравнить частоту назначения любых двух антитромботических препаратов у пациентов с ФП и без ФП. Такими сочетаниями были ацетилсалициловая кислота (АСК) + клопидогрел, АСК + варфарин, варфарин + клопидогрел. Среди пациентов с ФП доля больных, которым при выписке были назначены 2 антитромботических препарата, составила 44,3%, а среди пациентов без ФП – 57,2% ( $p < 0,001$ ).

Доля пациентов, которым было при выписке из стационара назначено сочетание варфарина с двойной

антитромбоцитарной терапией – ДАТ (тройная терапия), среди пациентов с ФП составила 2,9%, а среди пациентов без ФП – 0,9% ( $p = 0,004$ ).

**Исходы за время госпитализации.** Средняя длительность пребывания в стационаре составила у пациентов с ФП  $15,2 \pm 7,0$  дня, а у пациентов без ФП –  $13,3 \pm 6,7$  дня ( $p < 0,001$ ).

Летальность среди пациентов с ФП составила 6,3%, а среди пациентов без ФП – 5,9% ( $p = 0,90$ ). Летальность при ОКСпСТ у пациентов с ФП и без ФП была по 10,1% ( $p = 0,85$ ), а при ОКСбпСТ – 5,0 и 2,9% соответственно ( $p = 0,14$ ).

Доля больных с развившимся за время госпитализации новым инфарктом миокарда (ИМ) у пациентов с ФП и без ФП достоверно не различалась – 3,5 и 3,2% соответственно ( $p = 0,93$ ).

Доля острых нарушений мозгового кровообращения (НМК) за время госпитализации также достоверно не отличалась среди пациентов с ФП и без ФП и составила 1,26 и 0,94% соответственно ( $p = 0,87$ ).

Независимыми предикторами смерти или ИМ за время госпитализации пациентов с ФП в анамнезе (по результатам регрессионного анализа) стали высокий риск госпитальной смерти по шкале GRACE (отношение шансов – ОШ 5,37; 95% доверительный интервал – ДИ 1,17–24,58;  $p = 0,03$ ), уровень глюкозы при поступлении (ОШ 1,17; 95% ДИ 1,06–1,28;  $p = 0,002$ ), а также прием АСК за время госпитализации (ОШ 0,14; 95% ДИ 0,03–0,70;  $p = 0,017$ ).

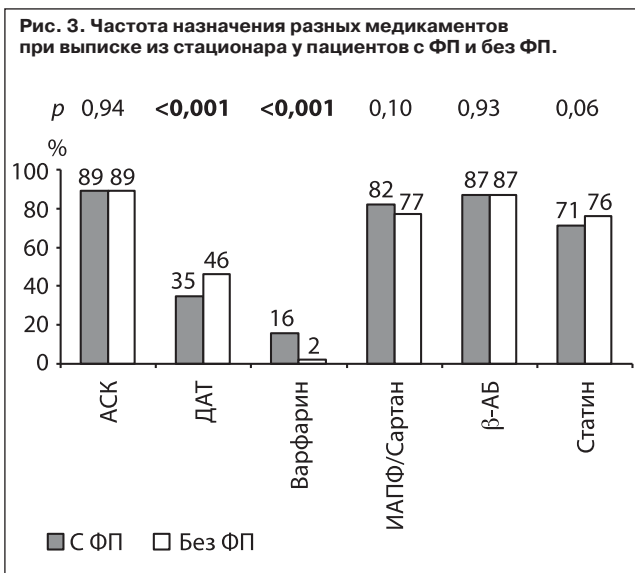
Частота любых кровотечений, развившихся в стационаре, была достоверно выше среди пациентов с ФП – 9,8% против 3,8% ( $p < 0,001$ ).

Независимыми предикторами развития кровотечений за время госпитализации у пациентов с ФП в анамнезе (по результатам регрессионного анализа) стали высокий риск госпитальной смерти по шкале GRACE (ОШ 4,84; 95% ДИ 1,64–14,31;  $p = 0,004$ ), назначение нефракционированного гепарина (НФГ) внутривенно (ОШ 2,68; 95% ДИ 1,24–5,77;  $p = 0,012$ ), а также госпитализация в неинвазивный стационар (ОШ 2,92; 95% ДИ 1,13–7,53;  $p = 0,027$ ).

## Обсуждение

Результаты представленного в данном материале анализа посвящены изучению характеристик, особенностей лечения и исходов у пациентов с ОКС и ФП в анамнезе.

Тема эта может считаться довольно актуальной, во-первых, потому что доля ФП у пациентов с ОКС тради-



ционно достаточно высока: 1–2% среди людей без ОКС [3] и 7–15% при ОКС [4, 5], во-вторых, некоторые характеристики, по которым пациенты с ФП и без ФП различаются, могут сказываться на выборе лечения и его результатах, и, в-третьих, наличие ФП с повышенным риском тромбоэмболических осложнений требует дополнительного назначения пероральных антикоагулянтов. Этот последний факт является серьезной клинической проблемой, так как в настоящее время не существует правил, по которым пероральные антикоагулянты у пациентов с ФП могут назначаться вместе с ДАТ или вместо нее.

Настоящий анализ проводился на когортах пациентов, которые были включены в два проспективных наблюдательных исследования: российский регистр ОКС РЕКОРД-2 и Первый московский регистр ОКС. Изучаемая группа была относительно крупной (более 2 тыс. пациентов) при сравнении с другими группами российских пациентов, представленными в публикациях, но, конечно, значительно уступала по численности крупным международным регистрам. Вместе с тем доля пациентов с ФП (14,3%) в изучаемой группе оказалась достаточно большой.

При сравнении с группой пациентов без ФП группа с ФП в целом имела больше факторов риска. Среди пациентов с ФП было достоверно больше пожилых, женщин, тех, кто в прошлом перенес ИМ, инсульт, больше тех, у кого были признаки сердечной недостаточности, стенокардия, артериальная гипертензия, диабет, гиперлипидемия, хроническая почечная недостаточность (ХПН). Неудивительно, что частота использования АСК, β-адреноблокаторов (β-АБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (или блокаторов ангиотензиновых рецепторов), статинов была достоверно выше среди пациентов с ФП в анамнезе.

Обращает на себя внимание, что доля ОКСпST среди пациентов с ФП была достоверно (и почти в 2 раза) меньше, чем среди пациентов без ФП. Отчасти, возможно, именно поэтому пациенты с ФП достоверно чаще госпитализировались в стационары, где была возможность выполнить инвазивные коронарные процедуры.

Средние значения артериального давления (АД) между группами сравнения достоверно не различались, а средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) была значимо выше среди пациентов с ФП. Кроме того, в группе с ФП в анамнезе при поступлении было достоверно больше пациентов с признаками сердечной недостаточности (Класс Killip II и более) и сниженным клиренсом креатинина. Средний уровень гемоглобина

при поступлении в группе пациентов с ФП был достоверно ниже, а средний уровень глюкозы – достоверно выше.

Говоря о медикаментозном лечении в стационаре, стоит отметить, что по частоте назначения большинства препаратов группы с ФП и без ФП в анамнезе достоверно не отличались. Различие было выявлено по частоте назначения клопидогрела (у пациентов с ФП достоверно реже), варфарина (у пациентов с ФП достоверно чаще). Кроме того, пациенты с ФП независимо от типа ОКС достоверно чаще за время госпитализации получали диуретические препараты.

Анализ показал, что частота проведения наиболее активного и связанного с краткосрочным прогнозом инвазивного лечения при ОКСпST (пЧКВ) у пациентов с ФП и без нее достоверно не различалась. Это, возможно, косвенно указывает на то, что направление для пЧКВ, хотя и связано с наличием меньшего риска [6], от наличия ФП мало зависит. Вместе с тем частота выполнения фибринолитической терапии при ОКСпST была достоверно меньше среди пациентов с ФП по сравнению с теми, у кого ФП не было. Интересно, что эти данные принципиально совпадают с результатами, полученными в недавно опубликованном испанском регистре ОКС ARIAM. Частота пЧКВ в этом регистре между пациентами с ФП и без нее достоверно не различалась, а частота фибринолитической терапии у пациентов с ФП была достоверно меньше [7]. При этом и в испанском регистре, и в нашем анализе частота выполнения любого ЧКВ за время госпитализации у пациентов с ФП была достоверно меньше. Важно только отметить, что в российских регистрах этот показатель более чем в 2 раза меньше, чем в испанском регистре.

В отношении препаратов, назначенных при выписке, пациенты с ФП и без нее различались только по частоте назначения ДАТ (чаще у пациентов без ФП) и варфарина (чаще при наличии ФП).

Отдельная важная тема – обсуждение исходов за время госпитализации. Казалось бы, значительное превосходство пациентов высокого риска в группе с ФП должно быть связано со значительно большим числом неблагоприятных событий у этих пациентов. Однако результаты анализа показали, что это не совсем так. Достоверных различий по частоте смертельных исходов среди пациентов с ФП выявлено не было. Отмечалась лишь тенденция к большей частоте смертельных исходов у пациентов с ФП при ОКСбпST, но без статистической достоверности. По-видимому, отсутствие различий в частоте госпитальной летальности можно объяснить тем, что даже при значительных различиях в степени риска частота пЧКВ при ОКСпST была примерно одинаковой у пациентов с ФП и без нее. Как известно, невыполнение этого вмешательства (да и вообще реперфузионное лечение) наиболее тесно связано с высокой госпитальной летальностью.

Вместе с тем обращает на себя внимание, что среди пациентов с ФП достоверно чаще за время госпитализации возникали кровотечения (вне зависимости от степени их тяжести). К сожалению, особенности сбора данных не позволили выявить отдельно частоту тяжелых кровотечений, но дополнительный анализ показал, что в изучаемой группе пациенты любые кровотечения прямо коррелировали со смертельными исходами за время госпитализации (ОШ 7,03; 95% ДИ 4,34–11,38;  $p < 0,001$ ). Интересно, что одним из независимых предикторов госпитального кровотечения у пациентов с ФП стало использование НФГ, а другим – высокий риск по шкале GRACE. Этот последний фактор у пациентов с ФП был также независимым предиктором смерти или ИМ за время госпитализации. Такая связь высокого риска по шкале GRACE с кровотечениями уже была ранее показана на примере одного неинвазивного стационара [8].

Необходимо отметить некоторые ограничения настоящего анализа. К ним относится в первую очередь тот факт, что данные были скомпонованы из двух отдельных регистров, протоколы которых хотя и во многом совпадали, но не полностью. Кроме того, на результаты московского регистра могли повлиять региональные особенности. Другим ограничением, отмечавшимся ранее, было отсутствие возможности проанализировать отдельно кровотечения разной степени тяжести. Важным дополнением настоящего анализа были бы данные о вновь развившихся случаях ФП и отдельном изучении этих показателей.

### Заключение

В настоящей статье были проанализированы объединенные результаты регистров РЕКОРД-2 и Первого московского регистра ОКС, касающиеся пациентов с ФП в анамнезе. Результаты анализа показали:

а) пациенты с ФП в анамнезе имеют значительно больше факторов риска развития неблагоприятного течения заболевания по сравнению с пациентами без ФП;

б) не было выявлено существенных различий в медикаментозном лечении пациентов с ФП и без ФП, за исключением того, что первые достоверно чаще получали в стационаре варфарин, а вторые – клопидогрел;

в) частота пЧКВ и ТЛТ при ОКСбпСТ между пациентами с ФП и без ФП достоверно не различалась, а при ОКСбпСТ пациенты с ФП подвергались инвазивным процедурам значимо реже;

г) частота смертельных исходов за время госпитализации у пациентов с ФП и без ФП достоверно не различалась, а независимыми предикторами смерти или нового ИМ у пациентов с ФП стали высокий риск госпитальной смерти по шкале GRACE, уровень глюкозы при поступлении, а также неиспользование АСК за время госпитализации;

д) среди пациентов с ФП за время госпитализации достоверно чаще развивались кровотечения по сравнению с пациентами без ФП. Независимыми предикторами геморрагических осложнений за время госпитализации у пациентов с ФП стали высокий риск госпитальной смерти по шкале GRACE, назначение НФГ внутривенно, а также госпитализация в неинвазивный стационар.

### Литература

1. Эрлих АД, Харченко М.С., Барбараш О.Л. и др. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра РЕКОРД-2). *Кардиология*. 2013; 1: 14–22.
2. Эрлих АД, Мацкеллишвили С.Т., Грацианский НА, Зббузиашвили Ю.И. и все участники московского регистра ОКС. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология*. 2013; 12: 4–13.
3. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007; 9: 1006–23.
4. McManus DD, Huang W, Domakonda KV et al. Trends in atrial fibrillation in patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Am J Med* 2012; 125 (11): 1076–84.
5. Chen S-Y, Crivera C, Stokes M et al. Outcomes associated with comorbid atrial fibrillation and heart failure in medicare beneficiaries with acute coronary syndrome. *BMC Health Services Research* 2014; 14: 80.
6. Erlikh AD, Gratsiansky NA, participants of registries RECORD and RACORD-2. Invasive treatment of ST-elevation acute coronary syndrome in Russian hospitals is predominantly used in low risk patients. *American Heart Association scientific session 2012. Abstract 18692*; <http://athero.ru/Erlikh-abstr-AHA2012.pdf>
7. Almenro-Delia M, Valle-Caballero MJ, Garcia-Rubira GC et al on behalf of the ARIAM Andalusia Study Group. Prognostic impact of atrial fibrillation in acute coronary syndromes: results from the ARIAM registry. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care* 2010; XX (X): 1–8c. ESC 2013.
8. Харченко М.С., Эрлих АД, Косенков Е.И. и др. Добавление уровня цистатина С к подсчету баллов по шкале GRACE повышает точность оценки риска кровотечений у неинвазивно леченных больных с острым коронарным синдромом. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2012; 11 (6): 38–43.

## Метаболический миокардиальный цитопротектор триметазидин в лечении больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующих заболеваний (обзор)

В.П.Лупанов

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

Несмотря на быстрое развитие коронарной реваскуляризации (чрескожные коронарные вмешательства – ЧККВ, аортокоронарное шунтирование – АКШ) и стандартную антиангинальную терапию, многие больные с ишемической болезнью сердца (ИБС) продолжают испытывать симптомы стабильной стенокардии и прогрессирования заболевания. Сохраняющаяся ишемия и боли в сердце не только снижают качество жизни пациентов, но и являются предикторами неблагоприятных исходов. Поэтому лечение больных с ИБС должно быть комплексным и включать в себя воздействие на факторы риска и образ жизни пациента, в том числе нейropsychологический статус, его физическую активность, сопутствующие заболевания.

Необходимо использовать индивидуально подобранные схемы лечения с учетом эффективности ра-

зовой и суточной дозы; при этом следует учитывать возможность побочных эффектов препаратов, развитие толерантности, синдрома отмены. Обязательно следует проводить динамический контроль эффективности и безопасности лечения и своевременно его корректировать (отмена или замена препарата, изменение дозы). Лечение антиангинальными препаратами следует проводить длительно, непрерывно, а не короткими курсами. Оценка лечения должна основываться на клинических показателях и результатах объективных инструментальных методов: пробы с физической нагрузкой (ФН), амбулаторное холтеровское мониторирование (ХМ), электрокардиография (ЭКГ) и другие в связи с возможной безболевым ишемией миокарда. Лечение больных со стенокардией должно быть дифференцированным и зависеть от функционального класса (ФК) пациента.

Следует начинать лечение с монотерапии, прибегая к комбинации препаратов лишь при отсутствии необходимого эффекта. Однако часто врач не назначает максимально эффективную дозу препарата, опасаясь развития осложнений. Многие врачи предпочитают не монотерапию, а сочетание нескольких антиангинальных препаратов, не используя резервы монотерапии, не подбирая эффективной дозы препарата с учетом индивидуальной чувствительности пациента. Не все комбинации антиангинальных препаратов дают суммарный эффект, хотя иногда чередование приема разных препаратов дает лучший клинический эффект. При переходе с монотерапии на комбинированную терапию следует применять препараты разнонаправленного гемодинамического и цитопротективного действия. В связи с наличием высокоэффективных, но дорогостоящих препаратов необходимо учитывать экономический фактор, т.е. возможность приобретения либо замены дорогого лекарства аналогичным недорогим и эффективным препаратом, особенно у пожилых пациентов.

Ишемия миокарда представляет метаболическое повреждение, характеризующееся нарушением ионного гомеостаза, прогрессирующим снижением содержания высокоэнергетических фосфатов, накоплением потенциально токсических продуктов метаболизма, таких как лактат, ионы  $H^+$ , свободные кислородные радикалы, а также ионов натрия и кальция, что приводит к морфологическому повреждению и в конечном итоге – к гибели клетки [1]. Интерес врачей к метаболической защите миокарда (так называемой кардиоцитопротекции) не ослабевает. На протяжении последних нескольких лет получены новые данные о влиянии миокардиальных цитопротекторов на течение стабильной стенокардии и качество жизни пациентов с этой патологией.

Современное лечение ИБС, помимо приема антиангинальных и антиишемических препаратов, должно включать антитромботические, гиполипидемические и метаболические средства. В связи с быстрым развитием и внедрением ангиопластики и стентирования коронарных артерий следует своевременно направлять рефрактерных к медикаментозному лечению больных на реваскуляризацию миокарда.

### Механизм действия

Препараты метаболического действия, к которым относится триметазидин (оригинальный препарат Предуктал МВ), уменьшают ишемию за счет усиления метаболизма глюкозы по сравнению с метаболизмом жирных кислот [2, 3, 5]. Механизм действия триметазида связан с подавлением  $\beta$ -окисления жирных кислот и усилением окисления пирувата – метаболита глюкозы в условиях ишемии, что приводит к сохранению в кардиомиоцитах необходимого уровня аденозинтрифосфата (АТФ), уменьшению внутриклеточного кислотоза и избыточного накопления ионов кальция.

Особенность Предуктала МВ – триметазида с модифицированным освобождением – в том, что он в отличие от других метаболических цитопротекторов удаляет жирные кислоты из цитоплазмы и стимулирует их встраивание в фосфолипиды плазматической мембраны, а это восстанавливает ее барьерные свойства, ионный гомеостаз и электрическую активность. Предполагается, что антиоксидантный эффект триметазида связан со снижением уровней маркеров окислительного стресса в системном кровотоке, таких как малондальдегид и гидропероксиды [4]. Кроме того, триметазидин улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию; при этом данный эффект коррелирует как со снижением плазменных концентраций малондальдегида и гидропероксидов, так и с улучшением функциональных возможностей пациента. Перспек-

тивно применение препарата у больных с систолической дисфункцией, а также у больных, подвергаемых реваскуляризации миокарда.

Таким образом, защитный эффект триметазида (Предуктала МВ) при ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза заключается в следующем [6–8]:

- тормозит  $\beta$ -окисление длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на уровне 4-го фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы;
- снижает образование ацетил-коэнзима А и тем самым увеличивает активность пируватдегидрогеназы, восстанавливает сопряжение между гликолизом и окислением пирувата в митохондриях;
- уменьшает внутриклеточный кислотоз, а также снижает содержание ионов натрия и кальция в кардиомиоцитах;
- восстанавливает градиент ионов  $Ca^{2+}$  и  $Na^+$ , увеличивает образование АТФ в митохондриях, улучшает сократительную функцию миокарда;
- улучшает обмен мембранных фосфолипидов во время ишемии и реперфузии, а также повышает их устойчивость к гипоксическим и механическим повреждениям;
- удаляет из цитоплазмы ацетил-коэнзим А в результате его «встраивания» в фосфолипиды мембран;
- способен усилить прекондиционирование, т.е. адаптацию к ишемии, которая позволяет улучшить прогноз при инфаркте миокарда (ИМ);
- уменьшает образование свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена.

### Фармакокинетика триметазида

Миокардиальный цитопротектор триметазидин (1-[2,3,4-триметоксибензил]) представляет собой сложное соединение – пиперазина дигидрохлорид. Препарат легко проникает через мембраны, быстро и почти полностью абсорбируется, достигая максимальной концентрации через 1,8±0,7 ч после приема разовой дозы 20 мг. Период полувыведения триметазида равен 6,0±1,4 ч. При длительном приеме по 20 мг 2 раза в день стационарная концентрация в плазме крови достигается в течение 24 ч [6].

Оригинальная лекарственная форма Предуктала МВ обеспечивает более равномерное распределение действующего вещества в объеме гидрофильного матрикса, что способствует его постепенному и продолжительному высвобождению. Предуктал МВ обеспечивает сохранение (более чем на 30%) высокого уровня концентраций действующего вещества перед очередным утренним приемом препарата. Концентрации действующего вещества при этом в диапазоне терапевтических доз находятся примерно в 3 раза дольше. Поэтому использование Предуктала МВ позволяет получать более выраженный антиангинальный эффект на протяжении 24 ч при 2-кратном приеме, чем при использовании препаратов триметазида с обычным высвобождением (20 мг), требующих 3-кратного приема. Это сопровождается лучшей защитой миокарда от ишемии в ранние утренние часы, опасные высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Лекарственная форма триметазида – Предуктал МВ 35 мг в 1 таблетке – благодаря улучшенному фармакокинетическому профилю обеспечивает постоянную антиангинальную и антиишемическую эффективность в течение 24 ч. Предуктал МВ имеет удобный режим дозирования: назначается в дозе 35 мг 2 раза в сутки во время приема пищи утром и вечером. Продолжительность лечения устанавливается индивидуально.

### Место триметазида в терапии

Триметазидин используется в клинической практике на протяжении нескольких лет, но не во всех странах.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [7, 8] препараты метаболического действия (триметазидин) могут быть использованы в качестве дополнения к стандартным средствам ( $\beta$ -адреноблокаторам –  $\beta$ -АБ, антагонистам кальция – АК, нитратам и др.) или в качестве альтернативы им при плохой переносимости (класс доказательности IIb, уровень доказательности B).

В настоящее время доказана антиишемическая и антиангинальная эффективность триметазида [9–11].

Кохрановский метаанализ, включающий 23 клинических исследования и 1378 пациентов с ИБС, принимавших триметазидин, показал значительное снижение еженедельных эпизодов стенокардии, улучшение времени ФН до появления на ЭКГ депрессии сегмента ST на 1 мм и более по сравнению с плацебо [12].

Триметазидин может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности. Существует целый ряд клинических ситуаций, при которых триметазидин, по-видимому, может быть препаратом выбора: у больных со стенокардией пожилого возраста, при недостаточности кровообращения ишемического генеза, при сопутствующем сахарном диабете (СД), синдроме слабости синусового узла, при непереносимости антиангинальных средств гемодинамического действия, а также при ограничениях или противопоказаниях к их назначению.

### **Стабильная стенокардия**

Показания к назначению триметазида: ИБС, профилактика приступов стенокардии при длительном лечении. Рекомендуется применение триметазида в комбинации с препаратами 1-й линии для повышения эффективности терапии.

**Монотерапия триметазидином.** У больных со стабильной стенокардией напряжения антиангинальный эффект препарата выражен при приеме 20 мг 3 раза и 35 мг 2 раза в день. При лечении триметазидином в течение 1–3 мес продолжительность ФН увеличивалась на 19%, время до достижения депрессии сегмента ST на 1 мм – на 18%. Антиангинальный эффект триметазида статистически достоверно превосходил эффект плацебо [13, 14], причем значительно не отличался от эффекта нифедипина в дозе 40 мг/сут или пропранолола в дозе 120–160 мг/сут [15]. При этом триметазидин увеличивал переносимость ФН, не оказывая влияние на потребление кислорода на пике нагрузки, частоту сердечных сокращений и артериальное давление в отличие от нифедипина и пропранолола.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) с ФН, триметазидин улучшает функцию левого желудочка (ЛЖ) по сравнению с эффектом плацебо. Так, в исследовании TRIMPOL II [16] у 40 больных со стенокардией напряжения присоединение триметазида в дозе 20 мг 3 раза в день к терапии длительнодействующими нитратами приводило к статистически достоверному увеличению фракции выброса (ФВ) ЛЖ с 49,2 до 59,9% ( $p=0,05$ ).

**Комбинированная терапия триметазидином с другими антиангинальными препаратами.** Присоединение триметазида в дозе 20 мг 3 раза в день при неэффективности терапии нитратами (изосорбида динитрат 20 мг 3 раза в день), АК (нифедипин в дозе 40 мг/сут, дилтиазем в дозе 180 мг/сут) или  $\beta$ -АБ (пропранолол, пиндолол, окспренолол) приводило к положительному антиангинальному эффекту, снижению частоты приступов стенокардии и потребления нитроглицерина для сублингвального приема [17, 18].

В исследовании, проведенном в ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России [19], больным с ИБС, мужчинам со стабильной стенокардией II–III ФК в возрасте 40–60 лет (средний возраст  $52,8 \pm 4,8$  года) проводили парные тесты с ФН на сред-

миле и велоэргометре (ВЭМ). Критерием прекращения нагрузки являлись снижение сегмента ST  $\geq 1$  мм и типичный приступ стенокардии. В двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с проведением 2-недельных курсов регулярного приема пропранолола 120 мг/сут, триметазида 60 мг/сут и их комбинации в указанных дозах были включены 20 больных. Прирост длительности пороговой нагрузки при курсовом приеме пропранолола составил  $46,3 \pm 15,3$  с, при курсовом приеме триметазида –  $22,8 \pm 20,0$  с, а при комбинации препаратов –  $122,7 \pm 21,8$  с ( $p=0,02$ ). Авторами показана возможность коррекции недостаточного антиишемического эффекта пропранолола при комбинации его с триметазином при разовом и курсовом приеме. В то же время при наличии антиишемического эффекта пропранолола добавление к нему триметазида не вызывало дополнительного антиишемического действия. Однако эти данные были получены на небольших группах больных со стенокардией напряжения и нуждаются в подтверждении и уточнении в дальнейших больших по объему и более длительных исследованиях.

В исследовании TRIMPOL I [20] у 700 мужчин и женщин с положительной ЭКГ-пробой с ФН без значительного эффекта от лечения долгодействующими нитратами или АК добавление триметазида привело к статистически достоверному снижению частоты приступов стенокардии.

В исследовании TRIMPOL II [21] у 227 больных со стенокардией присоединение триметазида к лечению метопрололом (100 мг/сут) через 12 нед привело к статистически достоверному увеличению продолжительности пробы с ФН до достижения депрессии сегмента ST на 1 мм на 28,5%, до начала возникновения приступа стенокардии – на 27,4% ( $p < 0,01$ ).

В Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова применение триметазида в дозе 60 мг/сут в течение 3 мес [22] у больных со стабильной стенокардией II–III ФК в дополнение к нитратам и  $\beta$ -АБ сопровождалось дополнительным антиангинальным и антиишемическим эффектом и достоверным улучшением перфузии миокарда (снижение глубины дефектов на 24,2% и уменьшение площади дефектов перфузии на 20,3% по результатам перфузионной сцинтиграфии миокарда с  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ ). Кроме того, триметазидин достоверно уменьшал количество (на 56,8%) и общую продолжительность (на 49,6%) болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда по данным суточного ХМ ЭКГ.

Подобные результаты при использовании ХМ ЭКГ были получены в многоцентровом исследовании TEMS [23], где 3-месячная монотерапия Предукталом уменьшала количество безболевых и болевых эпизодов ишемии миокарда на 67%. ХМ ЭКГ позволяет у многих больных с ИБС выявить суточные колебания частоты, продолжительности и выраженности эпизодов ишемии миокарда. Авторами было показано, что триметазидин достоверно снижает число эпизодов ишемии миокарда во время утреннего пика (между 8 и 10 ч утра), когда наиболее высок риск развития острого ИМ (ОИМ) и внезапной смерти.

В Российской Федерации было проведено многоцентровое простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование ТАСТ (Trimetazidine in patients with Angina in Combination Therapy) у 177 больных с ИБС со стенокардией II–III ФК, не полностью контролируемой нитратами и  $\beta$ -АБ. Цель исследования – оценка эффективности триметазида в комбинированной терапии этими препаратами. Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям: время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм в ходе проб с ФН, время появления стенокардии, прирост продолжительности

нагрузочной пробы. Было установлено, что триметазидин достоверно повышал указанные показатели [24].

В проспективном рандомизированном открытом контролируемом российском исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ [25] в параллельных группах сопоставлялись клиническая эффективность и влияние на качество жизни у 903 пациентов со стабильной стенокардией (средний возраст 61 год; 49,5% женщин) добавления к базовой, недостаточно эффективной терапии  $\beta$ -АБ, триметазида МВ (35 мг 2 раза в день) или изосорбида динитрата (20 мг 2 раза в день). У 65,1% пациентов диагноз ИБС был верифицирован пробой с ФН, у 16,1% – данными коронарографии; 49,6% пациентов ранее перенесли ИМ. Количество приступов стенокардии на момент включения в исследование составляло в среднем 11 в неделю. Сроки лечения – 12 нед. Было найдено, что добавление изосорбида динитрата дает более выраженный эффект в первые 4 нед лечения, однако в дальнейшем эффект триметазида (Предуктала МВ) нарастает и к 12-й неделе достоверно превосходит эффект изосорбида динитрата в снижении частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине. Триметазидин МВ в достоверно большей степени улучшает качество жизни пациентов, оцененное по специализированному вопроснику – the Seattle Angina Questionnaire [26] и достоверно реже вызывает побочные эффекты. В этом исследовании у пациентов старше 60 лет, страдающих СД или перенесших инсульт, добавление триметазида МВ к  $\beta$ -АБ обеспечило более выраженный антиангинальный эффект, чем добавление изосорбида динитрата.

**Триметазидин у пожилых больных со стенокардией.** Триметазидин влияет на метаболические процессы, оптимизирует энергетический механизм клетки при ишемии, защищает миокард больного с ИБС от ишемического повреждения. На фоне проведения 3-месячного курса лечения триметазином в сочетании с основными ангиангинальными препаратами у пожилых больных отмечались урежение приступов стенокардии, улучшение функционального состояния миокарда по данным ЭхоКГ: триметазидин у больных пожилого возраста увеличивал ФВ ЛЖ и индекс нарушения сегментарной сократимости. Например, в исследовании TRIMER (Trimetazidine in Elderly People), проведенном в РФ у 72 пациентов в возрасте 65–80 лет со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, 3-месячное лечение триметазином уменьшало частоту приступов стенокардии, увеличивало продолжительность пробы с ФН и снижало частоту появления депрессии сегмента ST на ЭКГ; отмечалась также положительная динамика показателей качества жизни [27]. Комбинация триметазида с пропранололом оказалась более эффективной, чем комбинация этого препарата с нитратом.

**Триметазидин при физических тренировках больных со стенокардией.** Триметазидин и физические тренировки благоприятно влияют на сердечно-сосудистую систему: отмечаются антиишемический эффект, повышение сократимости миокарда, улучшение функции ЛЖ, улучшение эндотелиальной функции. Физические тренировки улучшают перфузию миокарда, повышают синтез оксида азота и уменьшают его инактивацию [28]. В ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России было показано, что добавление триметазида к основной терапии у больных с ИБС частично потенцирует эффект программы физических тренировок, а при самостоятельном действии (без тренировок) обладает свойством достоверно повышать физическую работоспособность больных (по результатам повторной ВЭМ-пробы), уменьшать ишемию миокарда (по данным сцинтиграфии миокарда, суточного ХМ ЭКГ), обладает также антиаритмическим эффектом. Препарат может



быть рекомендован для реабилитации больных после перенесенного ОИМ в случаях невозможности проведения физических тренировок из-за отсутствия в данном регионе системы реабилитационной помощи после ОИМ, наличия у пациента дефектов опорно-двигательного аппарата, нежелания пациента участвовать в организованных группах [29].

**Триметазидин у больных со стенокардией в сочетании с СД.** Триметазидин активизирует в миокарде метаболизм глюкозы, а также улучшает функцию эндотелия. Преимущественное использование в качестве энергетического субстрата глюкозы вместо свободных жирных кислот, по-видимому, оказывает дополнительный эффект при лечении больных СД и постинфарктной кардиомиопатией [30].

В работе, проведенной в Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова [31], антиангинальный эффект триметазида 60 мг/сут в большей степени проявлялся у больных со стенокардией в сочетании с нарушениями углеводного обмена, чем у больных со стенокардией и нормальным углеводным обменом. Эти результаты подтверждают данные, полученные другими авторами [32, 33].

В исследовании TRIMPOL I [20] у 50 больных с ИБС со стабильной стенокардией и СД при лечении триметазином отмечены значительное улучшение переносимости ФН и снижение частоты приступов стенокардии. Было найдено также значительное снижение концентрации эндотелина-1, что подтверждает влияние этого препарата на миокард и сосудистый эндотелий [34].

**Триметазидин у больных со стенокардией и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).** Длительное (не менее 1 года) применение триметазида (35 мг/сут) в составе комплексной терапии больных с ИБС и ХОБЛ способствовало улучшению показателей сократимости миокарда (увеличение ФВ, уменьшение конечного диастолического объема ЛЖ и размеров предсердий), снижению частоты экстрасистолии [35].

**Триметазидин у больных с ИБС и ХСН.** Некоторые исследования позволяют предполагать, что изменения энергетического метаболизма, такие, как высокая скорость окисления жирных кислот, могут способствовать ухудшению функции сердца при сердечной недостаточности [36]. Триметазидин влияет на энергообразование, усиливая производство энергии за счет окисления глюкозы и уменьшения  $\beta$ -окисления жирных кислот (в результате образуется больше АТФ), и является эффективным средством при лечении стабильной стенокардии [37]. Исследования показали, что триметазидин оказывает кардиопротективные эффекты путем уменьшения окислительного повреждения, ингибирования воспаления и апоптоза и улучшения функции эндотелия и коронарной микроциркуляции [38]. Поэтому триметазидин считается перспективным для лечения ХСН. Дополнительное применение триметазида при лечении пациентов с ХСН может снижать частоту госпитализаций, связанных с заболеванием сердца, выраженность клинических симптомов, улучшать функцию сердца и уменьшать структурное ремоделирование ЛЖ [39].

В исследовании ПРИМА [40] оценивались эффективность и безопасность применения триметазида МВ в дозе 35 мг 2 раза в сутки в сочетании с общепринятой стандартной терапией у 876 пациентов со стабильной стенокардией II–III ФК в возрасте от 31 до 82 лет, перенесших ИМ не менее чем за 12 мес до включения. Пациенты были разделены на 2 группы: в группу триметазида рандомизирован 751 (79,2%) пациент, в контрольную – 197 (20,8%) пациентов. ХСН диагностирована у 77% больных: в группе триметазида – у 76,6%, в контрольной – у 80,7% пациентов. В группе получав-

ших триметазидин существенно снизилось общее число больных с ХСН, уменьшилась тяжесть ХСН. По сравнению с контрольной группой произошло статистически достоверное снижение таких симптомов ХСН, как повышенная утомляемость, одышка и наличие отеков нижних конечностей. Таким образом, назначение триметазида МВ в комплексной терапии ИБС с ХСН является реальной возможностью повышения эффективности лечения таких больных. Показано, что триметазидин может улучшать течение сердечной недостаточности, функциональный статус пациентов и повышать их выживаемость. Происходит это в основном за счет выведения плохо сокращающихся сегментов сердца из состояния гибернации. При этом происходит уменьшение размеров сердца и увеличение ФВ.

В плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 200 пациентов (средний возраст 54,7 года) с *ишемической кардиомиопатией*, сердечной недостаточностью, многососудистым поражением коронарных артерий и дисфункцией ЛЖ, терапией триметазином в дозе 20 мг 3 раза в сутки в течение 24 мес привела не только к достоверному снижению частоты приступов стенокардии (на 87% в группе триметазида vs 47% в группе плацебо), но и достоверному повышению ФВ и снижению смертности [41].

В другом исследовании у 61 больного с ишемической кардиомиопатией, ХСН и ФВ < 40% триметазидин (60 мг/сут) применяли в течение 4 лет. Каждые 6 мес проводились клинические обследования, включая ЭхоКГ и 6-минутный тест ходьбы. Лечение привело к снижению риска смерти (на 56%) по сравнению с теми, кто получал стандартную терапию ( $p=0,0047$ ), снижению на 47% частоты госпитализаций, обусловленных сердечной недостаточностью ( $p=0,002$ ). Отмечено достоверное улучшение ФВ ( $p<0,001$ ). Кроме того, показано улучшение ФК сердечной недостаточности у лиц, получавших триметазидин (уменьшилось число больных III ФК по NYHA, появились пациенты с I ФК), в то время как в группе стандартной терапии все пациенты за 4-летний период перешли в III–IV ФК [38]. Другими словами, было показано, что препарат позитивно влияет на течение сердечной недостаточности и как следствие – снижает смертность при этом тяжелом осложнении.

Триметазидин улучшает сегментарную и общую систолическую функцию ЛЖ и повышает ФВ за счет восстановления функции сегментов с обратимой асинергией [42], уменьшает зоны оглушенного и спящего миокарда, благоприятно влияет на функцию эндотелия – увеличивается эндотелийзависимая релаксация сосудов [43].

**Триметазидин при реваскуляризации миокарда.** Ингибируя активность фермента 3-кетоацетил-КоА-тиолазы, триметазидин уменьшает  $\beta$ -окисление жирных кислот и достоверно снижает риск поражения миокарда во время эпизодов ишемии. Предотвращение поражения миокарда во время процедур реваскуляризации (ангиопластика, коронарное стентирование, АКШ) – крайне важная задача, решение которой может способствовать более благоприятному прогнозу у больных с ИБС. Назначение перед процедурой реваскуляризации миокарда препаратов цитопротективного действия играет важную роль в защите миокарда от повреждений вследствие ишемии и реперфузии. Триметазидин достоверно улучшает клинические показатели и показатели пробы с ФН у больных со стенокардией, перенесших реваскуляризацию. Лечение триметазином позволяет уменьшить степень повреждения миокарда во время вмешательства, предотвратить возобновление стенокардии и улучшить функциональное состояние сердечной мышцы в послеоперационном периоде. Результаты проведенных рандомизиро-

ванных клинических исследований подтверждают выраженный антиишемический эффект триметазидина во время проведения первичной коронарной ангиопластики [44].

Благоприятный эффект триметазидина у больных с ИБС отмечался сразу после проведения ангиопластики. L. Bonello и соавт. [45] провели одноцентровое проспективное рандомизированное исследование, в котором оценивали однократный пероральный прием 60 мг триметазидина до проведения процедуры ЧККВ с целью предупреждения повреждения миокарда. Включались больные со стабильной стенокардией и однососудистым поражением коронарного русла. Больные были разделены на 2 группы: основную (136 больных), принимавшую препарат до ЧККВ, и контрольную (130 больных), не принимавшую триметазидин перед ЧККВ. Пациенты, имевшие при ЧККВ более чем 1 раздувание баллоном, исключались из исследования. Больным измеряли уровни тропонина I через 6, 12, 18 и 24 ч после ЧККВ. Хотя не было найдено статистически значимых различий в увеличении уровня тропонина I в обеих группах после успешной процедуры, однако у больных основной группы уровень тропонина I снижался в период 24 ч наблюдения после ЧККВ значительно и быстрее. Сделано заключение, что прием триметазидина перед процедурой ЧККВ значительно реже индуцирует повреждение (или инфаркт) миокарда.

В другом контролируемом рандомизированном исследовании [46] интракоронарное введение триметазидина сопровождалось достоверным увеличением времени до развития ишемического смещения сегмента ST и уменьшением величины этого смещения (при раздувании баллона) на 40%, т.е. препарат предотвращал зону поражения миокарда во время ишемии.

При операциях хирургического лечения ИБС триметазидин предотвращал поражение миокарда во время ишемии и реперфузии [47], а в пред- и послеоперационных периодах при приеме препарата отмечалось улучшение общей и локальной сократимости ЛЖ [48].

Назначение триметазидина накануне ЧККВ позволяет не только ограничить ишемическо-реперфузионное повреждение в послеоперационном периоде, но и улучшить систолическую функцию ЛЖ, повысить толерантность к нагрузке, а также уменьшить материальные затраты при 3-летнем ведении данной категории пациентов при условии последующего применения препарата [49].

Триметазидин (в дозе 20 мг 3 раза в день), назначенный за 2 дня до проведения инвазивных коронарных процедур (коронарография и др.), может уменьшить нефропатию, вызванную введением контрастного вещества, у больных с повышенным уровнем креатинина [50].

В рандомизированном исследовании EMIP-FR [51] у 19 725 больных в течение 24 ч от появления первых симптомов ОИМ триметазидин вводили внутривенно в виде болюса (40 мг) непосредственно перед тромболитической терапией (ТЛТ) или одновременно с ней, а затем с последующей длительной инфузией препарата со скоростью 60 мг/сут в течение 48 ч. Больных, ранее лечившихся триметазидином, не включали в исследование. Триметазидин не влиял на частоту осложнений и смертность в течение 35 дней наблюдения, однако оказывал статистически достоверный положительный эффект у больных с ОИМ без ТЛТ. Смертность больных, не получавших ТЛТ, составила у лечившихся триметазидином 13,3%, а у получавших плацебо – 13,5% ( $p=0,027$ ). M. Vanach и соавт. [52] также считают, что благоприятное действие триметазидина у больных после ОИМ требует более весомых доказательств и проведения дополнительных крупных рандомизированных исследований.

А.Н. Коков и соавт. [53] в лечение больных с ОИМ включали системный тромболитический стрептокиназой в первые 6 ч, а далее к лечению  $\beta$ -АБ бисопрололом и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом с 7–10-х суток заболевания добавляли триметазидин 70 мг/сут. Лечение продолжалось в течение 6 мес. При помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) и кино-МРТ оценивали морфофункциональные параметры ЛЖ. Комбинированное лечение достоверно замедляло процесс патологического постинфарктного моделирования ЛЖ.

Выраженность положительного эффекта триметазидина возрастает по мере увеличения продолжительности лечения.

### Переносимость, побочные эффекты

Триметазидин хорошо переносится. Он является наиболее безопасным препаратом с доказанной клинической эффективностью среди метаболических цитопротекторов. Из побочных явлений встречаются нерезко выраженный дискомфорт в области желудка, тошнота, головная боль, головокружение, бессонница. Учитывая отдельные случаи возникновения или усиления экстрапирамидных симптомов (тремор, акинезия, гипертонус) на фоне приема триметазидина, препарат противопоказан пациентам с болезнью Паркинсона или симптомами паркинсонизма. При возникновении перечисленных симптомов, которые встречаются редко и полностью обратимы после отмены препарата, лечение триметазидином следует прекратить. Следует с осторожностью назначать триметазидин пациентам с выраженным поражением почек и пожилым пациентам с возрастной печеночной недостаточностью средней степени выраженности. Триметазидин не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 15 мл/мин), а также пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

Следует помнить, что триметазидин не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или ИМ, а также при подготовке к госпитализации или в первые ее дни. Препарат не влияет на способность к вождению автомобиля и выполнению работ, требующих высокой скорости психоэмоциональных реакций.

### Заключение

За последние годы в общей популяции больных с ИБС увеличилась пропорция лиц пожилого возраста, отмечается рост распространенности СД и ХСН, увеличилось число больных с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда. Поэтому в стратегии лечения больных с ИБС наряду с препаратами гемодинамического действия необходимо уделять большое внимание обеспечению клеточной защиты, устранению последствий ишемии и реперфузии.

В последние годы отмечается значительный прогресс в области медикаментозного и хирургического лечения больных с ИБС. Тем не менее использовать эти достижения эффективно и в полной мере пока не удастся. Во многом это обусловлено проблемами экономического и организационного характера. Например, до сих пор в каждой группе антиангинальных препаратов преимущественно используются старые лекарства, а не современные, наиболее эффективные и безопасные, улучшающие прогноз больных с ИБС.

Проблемой медикаментозного лечения больных с ИБС является недостаточная приверженность пациентов избранной терапии и недостаточная готовность их последовательно изменять образ жизни. При медикаментозном лечении необходимы надлежащий регулярный контакт врача с больным, информирование больного о сущности заболевания и пользе назначе-

мых препаратов для улучшения прогноза. Пытаясь повлиять на прогноз жизни больных с помощью медикаментозной терапии, врач должен быть уверен, что предписываемые им лекарственные средства действительно принимаются больным, причем в соответствующих дозах и по рекомендуемой схеме лечения.

Назначение антиангинальных препаратов в практической работе врача-кардиолога зачастую осуществляется эмпирическим путем, методом проб и ошибок, динамического наблюдения и собственного опыта. Следует стремиться к индивидуальному подбору терапии, который заключается в обосновании назначения конкретного препарата или комбинации антиангинальных препаратов, выборе рациональной схемы лечения, включая использование других препаратов помимо антиангинальных и антиишемических средств.

В настоящее время на «естественное» течение стабильной стенокардии влияет комплекс противоишемического, антитромботического, гипотензивного, гиполипидемического, цитопротективного и других видов лечения, а также нередкие оперативные вмешательства по реваскуляризации миокарда, что придает заболеванию новое развитие, связанное с результатами проводимых вмешательств.

Триметазидин – пиперазиновое производное, оказывающее кардиопротективный эффект при ишемии миокарда благодаря прямому влиянию на кардиомиоциты. Препарат уменьшает выраженность внутриклеточного ацидоза и защищает внутриклеточный гомеостаз от перегрузки кальцием и натрием, а также действия свободных кислородных радикалов (уменьшение окислительного стресса). Не взаимодействуя непо-

средственно со свободными радикалами, препарат способен ослаблять негативные действия интенсификации свободнорадикального окисления при ИБС. Триметазидин может предупредить внутрикоронарную агрегацию и адгезию тромбоцитов, вызываемые аденозиндифосфатом, норадреналином и коллагеном; его антиагрегантный эффект, по-видимому, обусловлен способностью ограничивать поступление и накопление ионов кальция в тромбоцитах. Важную роль в эффективности лечения и прогнозе выживаемости больных с ИБС играют результаты повторных обследований, возможность своевременной госпитализации, диспансерное наблюдение, вторичная профилактика с включением кардиопротективных препаратов, обладающих разнообразными доказанными полезными действиями [54–56].

Результаты клинических исследований показали, что триметазидин обладает выраженной антиангинальной эффективностью и хорошей переносимостью как при монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами [57–59]. Включение триметазида в основную терапию больных со стенокардией отражает не только признание практическими врачами антиангинальной и антиишемической эффективности препарата, но и необходимость коррекции метаболических нарушений у больных с ИБС. Включение метаболического миокардиального цитопротектора Предуктала МВ в схему лечения больных с ИБС в соответствии с показаниями позволит существенно повысить эффективность терапии хронической ИБС и обеспечить улучшение качества жизни пациентов.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на сайте журнала <http://con-med.ru>*

## Коронарная ангиопластика и стентирование у больных ишемической кардиомиопатией (клинический случай)

А.Н.Самко, Е.В.Меркулов, В.М.Миронов, Д.Н.Филатов

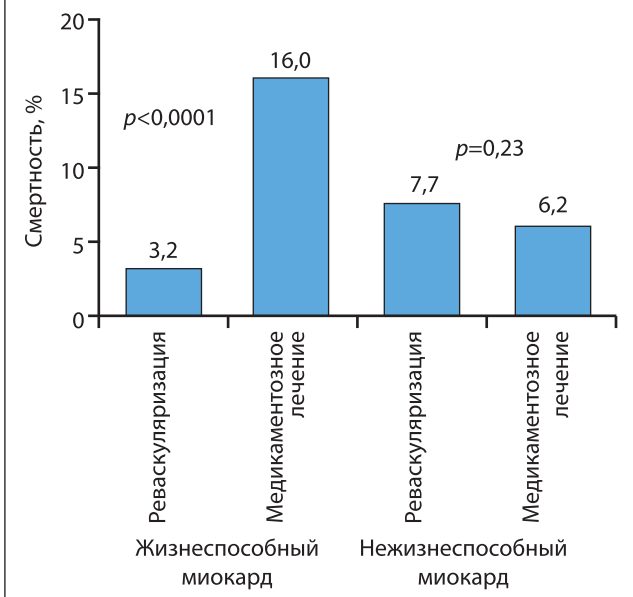
ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

На сегодняшний день, по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место в структуре общей смертности. Также ИБС является основной причиной потери трудоспособности лиц зрелого возраста. Особое положение в общей структуре ИБС занимает ишемическая кардиомиопатия (ИКМП). ИКМП – это заболевание миокарда, развивающееся на фоне нарушения кровоснабжения вследствие атеросклероза коронарных артерий и характеризующееся нарушением сократительной функции и увеличением всех камер сердца в сочетании с симптомокомплексом хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Еще в 1969 г. N.Raftery ввел понятие «ишемическая несостоятельность сердца», обращая внимание на то, что основным клиническим проявлением данного патологического состояния является сердечная недостаточность. В 1972 г. T.Atkinson и V.Virtmani описали застойную ХСН, обусловленную ИБС без предшествующего инфаркта миокарда (ИМ). В 1979 г. G.Burch, описывая ХСН у больных, страдающих ИБС, предложил термин «ишемическая кардиомиопатия», который впоследствии получил повсемест-

ное распространение в зарубежной литературе и стал общепризнанным. В настоящее время комитет экспертов Американской ассоциации кардиологов предложил отказаться от термина «ишемическая кардиомиопатия», считая данное состояние одной из форм ИБС [2]. На наш взгляд, этот термин имеет право на существование, потому что как нельзя лучше характеризует данную группу пациентов.

Механизмы развития ИКМП остаются в значительной степени неизученными. Основной причиной заболевания является множественное атеросклеротическое поражение коронарных артерий, при этом в основе миокардиальной дисфункции лежит гипоксия сердечной мышцы, усугубляемая снижением объема кровотока на единицу массы миокарда и уменьшения коронарной перфузии, что в конечном итоге приводит к развитию гибернирующего и «оглушенного» миокарда [3, 4]. Гибернация миокарда характеризуется ограниченной сократительной функцией в живой ткани. Эта дисфункция способна полностью нормализоваться при восстановлении коронарного кровоснабжения. Гибернация – адаптивный активно регулируемый процесс снижения сократительной функции миокарда пропорционально

**Рис. 1. Систематизированный обзор исследований, сравнивающих АКШ и консервативное лечение среди больных ИКМП [6].**

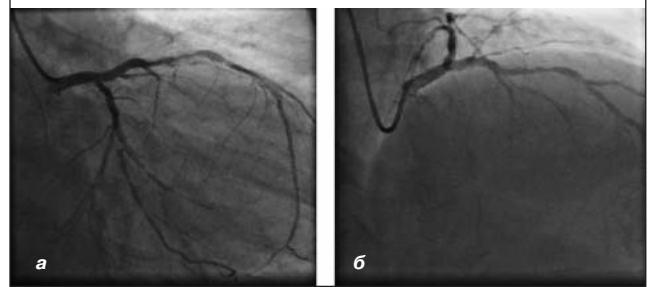


снижению кровотока, который позволяет предупредить развитие в клетках ишемического повреждения. От гибернирующего следует отличать «оглушенный» миокард – состояние постишемической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), которое сохраняется после реперфузии, несмотря на восстановление коронарного кровотока и отсутствие необратимых изменений в миокарде. Таким образом, «оглушенный» и гибернирующий миокард вносят свою специфику в развитие ХСН у больных с ИБС и являются основой ИКМП наравне с постинфарктным ремоделированием сердца.

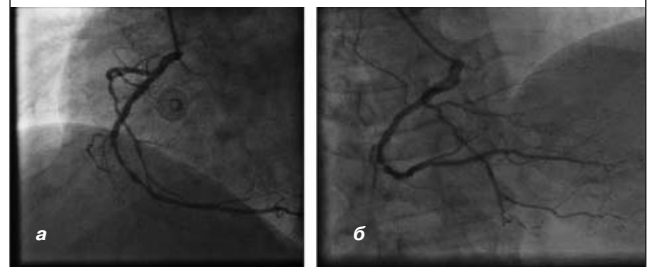
Несмотря на последние достижения медицинской науки, лечение больных ИКМП остается сложной и трудоемкой задачей. Это заболевание не является ранней стадией ИБС и диагностируется, как правило, при наличии синдрома застойной ХСН. Медикаментозное лечение сочетает в себе терапию ИБС и ХСН. Учитывая, что ведущим механизмом в развитии ИКМП является гипоксия миокарда, вследствие хронической и эпизодов острой ишемии в результате выраженного коронарного атеросклероза, достижение максимально полной реваскуляризации миокарда должно приводить к улучшению как клинического состояния больных ИКМП, так и прогноза в целом. Однако ретроспективные и регистрационные исследования показали, что реваскуляризация миокарда у больных ИКМП дает положительные результаты только при наличии у них жизнеспособного миокарда [5] (рис. 1).

Жизнеспособность миокарда можно оценить при помощи стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ),

**Рис. 2. Ангиография ЛКА.**



**Рис. 3. Ангиография ПКА.**



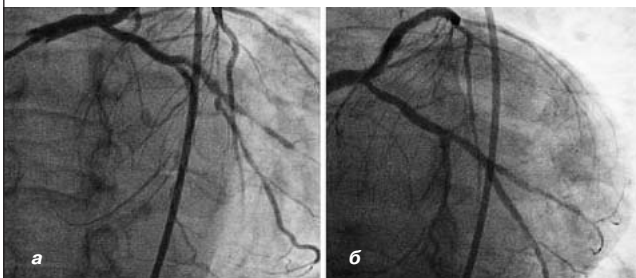
сцинтиграфии, позитронно-эмиссионной или магнито-резонансной томографии. Выполнение реваскуляризации миокарда путем аортокоронарного шунтирования (АКШ) у больных ИКМП связано с большим количеством осложнений, высокой госпитальной летальностью и не всегда удовлетворительными отдаленными результатами [7]. В этой ситуации коронарная ангиопластика со стентированием у больных ИКМП представляется перспективной вследствие возможного достижения полной реваскуляризации даже при многососудистом поражении в подавляющем большинстве случаев и значительной малоинвазивности вмешательства по сравнению с операцией АКШ.

**Больной Л. 59 лет** поступил в ФГБУ РКНПК с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, общую слабость, отеки нижних конечностей. Из анамнеза известно, что около 10 лет назад впервые отметил повышение артериального давления (АД) до 170/100 мм рт. ст. Обследовался по месту жительства, выставлен диагноз – гипертоническая болезнь, расширения полостей сердца и снижение фракции выброса не отмечено, назначена терапия эналаприлом и бисопрололом. В последующем АД оставалось в пределах нормальных значений. Около года отмечает редкие эпизоды болей ноющего характера, длящиеся до 20 мин, без четкой связи с физической нагрузкой. Около 4 мес назад отметил появление и постепенное нарастание одышки при физической нагрузке, общую слабость, около 1 мес назад – появление отеков нижних конечностей. При обращении в поликлинику по месту жительства по данным ЭхоКГ выявлены рас-

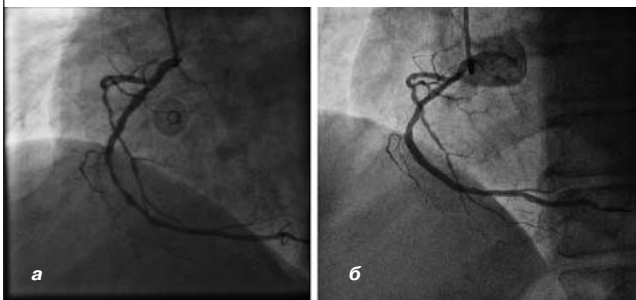
**Рис. 4. Ангиопластика и стентирование ПНА.**



**Рис. 5. Ангиопластика и стентирование ОА.**



**Рис. 6. Ангиопластика и стентирование ПКА.**



ширение полости ЛЖ (конечный диастолический размер – КДР 7,6 см) и снижение фракции выброса (ФВ) до 20–22%. Направлен в ФГБУ РКНПК для обследования и лечения.

По данным рентгенологического исследования грудной клетки у больного: кардиомегалия, увеличение левых и правых отделов сердца, венозная легочная гипертензия, двустороннее следовое количество выпота. По данным ЭхоКГ отмечается расширение полостей сердца: левое предсердие (ЛП) 4,7 см, КДР 7,2 см, конечный систолический размер – КСР 6,2 см, правый желудочек (ПЖ) 3 см, снижение ФВ ЛЖ до 24% (по Сипсону), митральная и трикуспидальная недостаточность 2-й степени, сердечное давление в легочной артерии (СДЛА) 35 мм рт. ст. На фоне выраженного снижения глобальной сократимости ЛЖ отмечалась зона гипоакинезии по нижней стенке (базальный и средний сегменты). Больному проводилась активная диуретическая терапия, терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ),  $\beta$ -адреноблокаторами, статинами, антиагрегантами. Учитывая данные ЭхоКГ (расширение полостей сердца, снижение ФВ ЛЖ, наличие нарушения локальной сократительной способности ЛЖ), с целью уточнения состояния коронарного русла больному выполнена коронароангиография (КАГ). По данным КАГ у больного правый тип кровоснабжения сердца, ствол левой коронарной артерии (ЛКА) имеет неровные контуры, передняя нисходящая артерия (ПНА) в проксимальном сегменте имеет неровные контуры, в среднем сегменте диффузно изменена с максимальным сужением просвета сосуда до 80%, в дистальном сегменте – неровные контуры (рис. 2).

Огибающая артерия (ОА) в устье имеет эксцентрический стеноз 60%, в проксимальном сегменте неровные контуры, в среднем сегменте в месте отхождения артерии тупого края (АТК) стеноз 80%, далее неровные контуры. АТК в начальном отделе окклюзирована, постокклюзионный отдел заполняется по внутрисистемным коллатералям (рис. 3).

Правая коронарная артерия (ПКА) в проксимальном сегменте имеет неровные контуры, в среднем сегменте – протяженный стеноз до 80%, в дистальном сегменте – неровные контуры. Для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения больному была выполнена стресс-ЭхоКГ. По данным стресс-ЭхоКГ: проба на выявление скрытой коронарной недостаточности положительная. Исходно по данным ЭхоКГ на фоне выраженного сни-

жения глобальной сократимости определялась зона гипокинезии по нижней стенке (базальный и средний сегменты). На максимуме нагрузки наблюдались усугубление и расширение исходного нарушения сократимости с распространением на заднюю стенку ЛЖ, а также появление зоны гипокинезии по переднебоковой стенке ЛЖ (верхушечные и средние сегменты). Толерантность к нагрузке средняя.

Таким образом, учитывая данные ЭхоКГ, КАГ, стресс-ЭхоКГ, целесообразно выполнение реваскуляризации миокарда. По заключению кардиохирурга – риск выполнения АКШ крайне высок и превышает возможный удачный результат. Принято решение о выполнении поэтапной ангиопластики со стентированием коронарных артерий. Первым этапом выполнена ангиопластика со стентированием ПНА, последовательно установлены два стента Promus Element 2,75\*16 мм и Promus Element 3,5\*28 (рис. 4).

Отмечались технические трудности во время выполнения процедуры из-за выраженного кальциноза в области среднего сегмента ПНА, что потребовало использования режущего баллона и баллона высокого давления. Вторым этапом выполнено эндоваскулярное лечение ОА и АТК, установлен стент Promus Element 2,5\*28 мм (рис. 5).

Третьим этапом выполнено стентирование ПКА, имплантирован стент Promus Element 2,5\*28 мм (рис. 6).

Процедуры прошли без осложнений. Перед выпиской пациенту была выполнена контрольная ЭхоКГ, по данным которой отмечается незначительное уменьшение размеров сердца (КДР 7,1 см), снижение СДЛА до 30 мм рт. ст. и увеличение ФВ ЛЖ до 27%. Выписан на терапии мочегонными препаратами, ИАПФ, β-адреноблокаторами, статинами, ацетилсалициловой кислотой и Плавиксом.

Через 8 мес больной был вызван для выполнения контрольного обследования. Отмечает улучшение общего самочувствия, одышка беспокоит при значитель-

ных физических нагрузках (подъем на 5-й этаж), отеков нет. По данным рентгенологического исследования грудной клетки нарушения легочной гемодинамики отсутствуют. По данным ЭхоКГ отмечается уменьшение размеров полостей сердца: ЛП 4,5 см, КДР 6,3 см, КСР 5,0, ПЖ 2,9 см и увеличение ФВ ЛЖ до 38%, СДЛА 27 мм рт. ст.

Таким образом, у больных ИКМП при наличии жизнеспособного миокарда и/или зон ишемии выполнение реваскуляризации миокарда приводит к улучшению показателей центральной гемодинамики и как следствие – к улучшению качества жизни и прогноза в целом. Выполнение операций АКШ у таких больных часто сопряжено с высоким риском. В этой ситуации коронарная ангиопластика со стентированием (даже несмотря на большой объем вмешательства при многососудистом поражении) является оптимальным выбором.

#### Литература

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93 (5): 841–42.
2. Philippe Kolb, Nicolas Danchin, C.Di Mario, Classification of cardiomyopathies, *European Heart J* 2008; 29 (2): 270–6.
3. Ferrari R, La Canna G, Giubbini R et al. Hibernating myocardium in patients with coronary artery disease: identification and clinical importance *Cardiovasc. Drugs Ther* 1992; 6: 287–93.
4. Schütz R, Hrusli G. Characterization of hibernating and stunned myocardium, *Enr Heart J* 1995; 16 (2): 19–25.
5. Baker DW, Jones R, Hodges J. Management of heart failure, the role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. *JAMA*. 2004. 27 (2): 1528–34.
6. Allman KC, Sbaou IJ, Hachamovitch R et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002. 39: 1151–8.
7. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R et al. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2004. 2: 214–311.



# Клинические и фармакоэкономические аспекты терапии сердечной недостаточности селективным антагонистом альдостерона эплереноном

А.В.Рудакова<sup>1</sup>, О.М.Моисеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН), достигающая 2–3% в популяции взрослого населения стран Европы, и высокая смертность, в 6–7 раз превышающая среднепопуляционные показатели, делают ХСН одной из главных медико-социальных проблем. По данным клинико-эпидемиологического исследования ЭПОХА (госпитальный этап), распространенность ХСН в Российской Федерации составляет 7% [1].

Наибольшее число случаев развития ХСН связано с постинфарктным ремоделированием левого желудочка (ЛЖ), которое включает в себя цепь последовательных патологических процессов: расширение зоны ишемического повреждения кардиомиоцитов, активацию нейрогуморальных систем, развитие гипертрофии миокарда и сердечного фиброза, а также дилатацию полостей сердца [2, 3]. По данным ряда авторов, даже успешная коронаропластика со стентированием может сопровождаться дилатацией ЛЖ [4].

Некроз кардиомиоцитов приводит к катастрофической потере сократительной способности миокарда, на восстановление которой направлено действие нейрогуморальных систем. Однако адаптивный на начальных стадиях заболевания механизм активации нейрогормонов постепенно приобретает патологический характер, способствуя развитию сердечной недостаточности (СН).

Доказательством роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений у больных с инфарктом миокарда (ИМ) служат результаты многочисленных клинических исследований, в которых раннее назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) приводило к увеличению выживаемости пациентов в течение 1-го месяца заболевания: 5 сохраненных жизней на 1 тыс. пролеченных пациентов [5, 6]. Применение ИАПФ в ранние сроки заболевания имело несомненные преимущества перед поздним началом терапии благодаря более значимому снижению частоты фатальных осложнений (на 32% против 26%) в течение 1-го года после перенесенного ИМ [7]. Сочетанное назначение ИАПФ и β-адреноблокаторов (β-АБ), по данным исследования SOLVD-Prevention, улучшало прогноз и выживаемость больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ (фракция выброса – ФВ ≤ 35%) [8]. Назначение β-АБ способствовало обратному ремоделированию и профилактике симптомной СН. Об этом свидетельствуют результаты исследования SAVE, в котором назначение терапии β-АБ приводило к снижению сердечно-сосудистой летальности на 30% и частоты развития СН – на 21%, причем эффект не зависел от назначения ИАПФ [9].

Вместе с тем попытки двойной блокады РААС путем ингибирования АПФ и назначения блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) в исследовании ONTARGET

не способствовали дополнительному снижению сердечно-сосудистой летальности по сравнению с терапией ИАПФ, но достоверно увеличивали частоту побочных эффектов, связанных с развитием системной гипотензии [10].

Исследование RESOLVD выявило причину недостаточного контроля активности РААС на фоне ингибирования АПФ и блокады рецепторов ангиотензина, связав ее с эффектом «ускользания» и повышением уровня альдостерона [11]. Тенденция к росту концентрации альдостерона в плазме крови отмечена и у пациентов, получавших монотерапию β-АБ [12].

Эти факты легли в основу гипотезы, в соответствии с которой добавление антагонистов альдостерона к стандартной терапии больных с ХСН будет способствовать снижению смертности и частоты госпитализаций в связи с прогрессированием СН. Это было подтверждено на примере больных с ХСН III–IV функционального класса (ФК) и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ≤ 35%) в исследовании RALES, показавшем снижение общей смертности на 30% и прогрессирования СН на 36% в группе больных, получавших терапию спиронолактоном [13].

Однако бесконтрольное применение спиронолактона в комбинации с ИАПФ, последовавшее за оптимистичными результатами исследования RALES, привело к увеличению частоты случаев гиперкалиемии вплоть до развития летальных исходов [14]. Кроме того, спиронолактон, будучи неселективным антагонистом альдостерона, блокировал андрогеновые и стимулировал прогестероновые рецепторы, с чем было связано появление таких характерных нежелательных явлений, как гинекомастия и импотенция у мужчин, а также боли в молочных железах и нарушения менструального цикла у женщин, встречавшиеся у 10% больных в исследовании RALES [13]. В связи с этим большой интерес представляет селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон, избирательно блокирующий продукцию альдостерона и обладающий минимальными побочными эффектами.

## Эффективность эплеренона у пациентов с СН после перенесенного ИМ

**Общая популяция.** Нарушение глобальной сократительной способности миокарда и/или наличие клинических проявлений СН в раннем периоде ИМ ассоциированы с высокими летальностью и частотой повторных госпитализаций, связанных с прогрессированием СН. В частности, у пациентов, имеющих симптомы СН, летальность возрастает на 55% в первые 30 дней с момента развития острого ИМ по сравнению с больными без клинических проявлений СН [15].

В исследовании EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) было показано, что эплеренон, назначаемый после ИМ

(в среднем через 7,3 сут) пациентам с СН (ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ ) обеспечивает в течение 30 дней снижение общей смертности на 31% (3,2% по сравнению с 4,6%;  $p=0,004$ ) и сердечно-сосудистой смертности на 32% (3,0% по сравнению с 4,4%;  $p=0,003$ ) [15].

При средней продолжительности наблюдения 16 мес эплеренон обеспечил снижение общей смертности на 15% (с 16,7 до 14,4%;  $p=0,008$ ), сердечно-сосудистой смертности на 17% (с 14,6 до 12,3%;  $p=0,005$ ) и комбинированной конечной точки, включающей смерть или госпитализацию по сердечно-сосудистым причинам, на 13% (с 30,3 до 26,7%;  $p=0,002$ ) [16]. При этом в группе эплеренона снижалась и средняя длительность госпитализации по поводу СН на 1,6 сут (9,2 сут по сравнению с 10,8 сут;  $p=0,019$ ). Общая длительность госпитализации по поводу СН снизилась при этом на 3,6 сут (13,3 сут по сравнению с 16,9 сут;  $p=0,0006$ ) [31]. Средняя доза эплеренона составила 42,6 мг/сут.

В отличие от исследования RALES, в котором только 11% пациентов получали комбинированную терапию ИАПФ и  $\beta$ -АБ, в исследовании EPHEBUS подобная комбинация встречалась у 75% пациентов. Именно в группе комбинированной терапии добавление эплеренона сопровождалось максимальным снижением общей летальности ( $p=0,04$ ) [16]. Этот факт особенно интересен, если учесть, что комбинация ИАПФ (или БРА) и  $\beta$ -АБ еще до назначения эплеренона вызывает снижение общей смертности на 27%.

Анализ, проведенный ранее с помощью марковского моделирования, показал, что терапия эплереноном 1 тыс. пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  в течение 6 мес после ИМ позволит предотвратить 17 летальных исходов от сердечно-сосудистых причин [17].

Анализ эффективности затрат показал, что в связи с максимальным эффектом эплеренона в 1-й месяц после ИМ коэффициент «затраты/эффективность» при терапии в течение 1-го года после ИМ ниже, чем при терапии в течение всего периода дожития (270,9 тыс. руб./дополнительный 1 год жизни с учетом качества и 520,9 тыс. руб./дополнительный 1 год жизни с учетом качества соответственно), т.е. терапия имеет максимальную экономическую эффективность непосредственно после ИМ [17].

Что касается абсолютной величины коэффициента «затраты/эффективность», в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения затраты в расчете на 1 дополнительный год жизни с учетом качества (quality-adjusted life year – QALY) не должны превышать утроенной величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения в той или иной стране [18]. Если же коэффициент эффективности затрат не превышает ВВП на душу населения, медицинская технология является с фармакоэкономической точки зрения высокоэффективной и должна широко применяться в клинической практике. В РФ ВВП на душу населения, по данным за 2013 г., составляет около 465 тыс. руб. (www.gks.ru). Таким образом, терапия эплереноном пациентов с СН в течение 1 года после ИМ может рассматриваться в качестве экономически высокоэффективной и рекомендоваться пациентам любого возраста в рамках региональных и федеральных программ. Более длительная терапия эплереноном также может рассматриваться в качестве экономически приемлемого вмешательства у пациентов с ИМ.

С увеличением возраста пациентов коэффициент «затраты/эффективность» несколько возрастает в связи с уменьшением периода дожития, а вследствие этого – уменьшением дополнительной продолжительности жизни пациентов при терапии эплереноном, однако и у 75-летних пациентов экономическая эффективность терапии находится в приемлемых для РФ

пределах (603,0 тыс. руб./QALY при терапии на протяжении всего периода дожития и 372,5 тыс. руб./QALY при терапии в течение 1 года после ИМ) [17].

Исследования, проведенные в Великобритании, Франции, США, Германии, Нидерландах, Испании и Швейцарии, также показали, что эплеренон характеризуется высокой эффективностью затрат у пациентов с ХСН после ИМ [19–23].

**Пациенты с ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$ .** Эффективность эплеренона в исследовании EPHEBUS была наибольшей в группе больных с более выраженными нарушениями глобальной сократительной способности ЛЖ (ФВ  $\leq 30\%$ ) [24]. По сравнению с общей популяцией пациентов, включенных в исследование, в подгруппе больных с ФВ  $\leq 30\%$  значительно выше были показатели общей смертности (24,0% по сравнению с 16,7%) и комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую летальность и госпитализацию по поводу сердечно-сосудистых событий (40,9% по сравнению с 16,7%). Назначение терапии эплереноном в подгруппе больных с ФВ  $\leq 30\%$  через 16 мес способствовало снижению общей смертности на 21% ( $p=0,012$ ), сердечно-сосудистой летальности – на 23% ( $p=0,008$ ), комбинированной конечной точки, включающей смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализацию в связи с развитием сердечно-сосудистых осложнений, – на 21% ( $p=0,001$ ), что существенно более результативно, чем в целом по группе больных с ФВ  $\leq 40\%$ .

В соответствии с результатами марковского моделирования терапия эплереноном 1 тыс. пациентов после ИМ с ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$  в течение 6 мес позволит предотвратить дополнительно 24 летальных исхода по сравнению со стандартной терапией. Коэффициент «затраты/эффективность» составил для эплеренона в данной группе пациентов 246,4 тыс. руб./QALY при терапии в течение всего периода дожития 64-летних пациентов и 207,1 тыс. руб./QALY при терапии в течение 1 года после ИМ [17].

Очевидно, что при ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$  коэффициент «затраты/эффективность» для эплеренона существенно ниже, чем в общей популяции пациентов с СН после ИМ. Вследствие этого при ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$  терапия эплереноном в течение всего периода дожития пациентов может рассматриваться в качестве экономически высокоэффективной стратегии.

Анализ чувствительности результатов к изменению возраста пациентов продемонстрировал, что терапия эплереноном пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$  на протяжении всего периода дожития экономически высокоэффективна независимо от возраста пациентов в момент начала терапии [17].

### Эффективность эплеренона у пациентов с ХСН II ФК (NYHA)

В соответствии с рекомендациями Европейского и Всероссийского научного общества кардиологов по ведению больных с СН основным показанием для назначения антагонистов альдостерона служит ХСН III и IV ФК.

В исследовании EMPHASIS эффективность эплеренона оценивалась у пациентов с СН умеренной тяжести (II ФК, ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , средний возраст – 69 лет; у 50% – ИМ в анамнезе, у 34% – сахарный диабет). Средняя величина ФВ ЛЖ – 26,2 $\pm$ 4,4%. Медиана продолжительности наблюдения – 21 мес. Добавление эплеренона к стандартной терапии обеспечило снижение общей смертности на 24% (12,5% по сравнению с 15,5%;  $p=0,008$ ), сердечно-сосудистой смертности – на 24% (10,8% по сравнению с 13,5%;  $p=0,01$ ), частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин – на 31% (22,3% по сравнению с 29,1%;  $p<0,001$ ). Средняя доза эплеренона составила 39,1 мг/сут [25].





Анализ показал, что преимущества эплеренона сохраняются у пациентов, получающих современную терапию (ИААПФ/БРА и/или  $\beta$ -АБ) [26], и при любом уровне сердечно-сосудистого риска [27]. Кроме того, эплеренон продемонстрировал способность к снижению частоты развития фибрилляции предсердий (2,7% в группе эплеренона и 4,5% в группе стандартной терапии;  $p=0,034$ ) [28].

Марковское моделирование показало, что увеличение средней продолжительности жизни при терапии эплереноном пациентов с ХСН II ФК варьирует от 0,5 года у 75-летних пациентов до 1,089 года у 60-летних пациентов. При этом коэффициент «затраты/эффективность» составляет 398,4 тыс. руб./QALY у пациентов в возрасте 75 лет и 301,2 тыс. руб./QALY у 60-летних пациентов, т.е. для пациентов любого возраста с ХСН терапия эплереноном экономически высокоэффективна [17].

Важно максимально быстро назначать эплеренон пациентам с ХСН II ФК, госпитализированным с СН/ИМ, поскольку в исследовании EMPHASIS было показано увеличение показателей абсолютного снижения риска сердечно-сосудистой летальности/госпитализации по поводу СН при назначении эплеренона в течение 42 дней после госпитализации (с 17,0 до 11,4%) по сравнению с назначением препарата в более поздние сроки (с 13,6 до 10,0%) [29].

Если выбирать между спиронолактоном и эплереноном, последний может рассматриваться в качестве препарата выбора у пациентов с сахарным диабетом и, вероятно, у пациентов с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом с высоким риском развития сахарного диабета. Кроме того, эплеренон может рассматриваться в качестве препарата выбора у пациентов с недавним ИМ и у пациентов с ранними стадиями СН и СН умеренной тяжести, т.е. у пациентов, соответствующих критериям включения в исследования EPHEUS и EMPHASIS-HF [30].

Таким образом, у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ  $\leq 30\%$  независимо от возраста пациента, а также наличия или отсутствия ИМ в анамнезе терапия эплереноном клинически и экономически высокоэффективна. У пациентов с СН и ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  после перенесенного ИМ терапия эплереноном также экономически оправдана, при этом клинические преимущества наиболее сильно проявляются при назначении в раннем постинфарктном периоде, что подчеркивает целесообразность включения данного препарата не только в стандарты лечения ИМ на госпитальном и амбулаторном этапах, в стандарты лечения пациентов с ХСН на амбулаторном этапе, но и в формуляры лечебных учреждений.

#### Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Современный образ пациента с ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). *Сердечная недостаточность*. 2011; 5.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: e46–215.
- Yousef ZR, Redwood SR, Marber MS. Postinfarction left ventricular remodeling: where are the theories and trials leading us? *Heart* 2000; 83: 76–80.
- Bolognese L, Neskovic A, Parodi G et al. Left Ventricular Remodeling After Primary Coronary Angioplasty Patterns of Left Ventricular Dilation and Long-Term Prognostic Implications. *Circulation* 2002; 106: 2351–7.
- Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998; 97: 2202–12.
- Latini R, Tognoni G, Maggioni AP et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96 712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (7): 1801–7.
- Rodriguez EJ, Eisenberg MJ, Pilote L. Effects of early and late administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality after myocardial infarction. *Am J Med* 2003; 115 (6): 473–9.

- Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA et al. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (4): 916–23.
- Vantrimpont P, Rouleau JL, Wain CC et al. SAVE Investigators Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (2): 229–36.
- Baker WL, Coleman CI, Kluger J et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 2009. Published online ahead of print.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056–64.
- The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation* 2000; 101: 378–84.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New Engl J Med* 1999; 341 (10): 709–17.
- Juurink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of Hyperkalemia after Publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543–51.
- Pitt B, White H, Nicolau J et al. Eplerenone Reduces Mortality 30 Days After Randomization Following Acute Myocardial Infarction in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 425–31.
- Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
- Рудакова А.В., Моисеева О.М. Эффективность затрат при терапии селективным антагонистом альдостерона эплереноном больных с сердечной недостаточностью. *Артериальная гипертензия*. 2012; 18 (2): 108–17.
- World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization 2001.
- McKenna C, Burch J, Suekarran S et al. A systematic review and economic evaluation of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of aldosterone antagonists for postmyocardial infarction heart failure. *Health Technol Assess* 2010; 14 (24).
- De Pouvoirville G, Solesseb A, Beillat M. Cost-effectiveness analysis of aldosterone blockade with eplerenone in patients with heart failure after acute myocardial infarction in the French context: The EPHEUS study. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 515–21.
- Weintraub W, Zhang Z, Mahoney E et al. Cost-Effectiveness of eplerenone compared with placebo in patients with myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure. *Circulation* 2005; 111: 1106–13.
- Croom K, Plosker G. Eplerenone: a pharmaco-economic review of its use in patients with post-myocardial infarction heart failure. *Pharmacoeconomics* 2005; 23 (10): 1057–72.
- Szucs T, Holm M, Schwenklenks M et al. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction – an analysis of the EPHEUS study from a Swiss perspective. *Cardiovasc Drugs Ther* 2006; 20 (3): 193–204.
- Pitt B, Gheorghide M, Zannad F et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHEUS patients with baseline left ventricular ejection fraction  $\leq 30\%$ . *Eur J Heart Failure* 2006; 8: 295–301.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
- Krum H, Shi H, Pitt B et al. Clinical Benefit of Eplerenone in Patients With Mild Symptoms of Systolic Heart Failure Already Receiving Optimal Best Practice Background Drug Therapy: Analysis of the EMPHASIS-HF Study. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 711–8.
- Collier T, Pocock S, McMurray J et al. The impact of eplerenone at different levels of risk in patients with systolic heart failure and mild symptoms: insight from a novel risk score for prognosis derived from the EMPHASIS-HF trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 2823–9.
- Svedberg K, Zannad F, McMurray JJ et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (18): 1598–603.
- Girerd N, Collier T, Pocock S et al. Clinical benefits of Eplerenone in patients with systolic NYHA II heart failure when initiated shortly after hospital discharge. *Eur Heart J* 2013; 34: P3304.
- Pitt B, Zannad F. Eplerenone: is it time to add this drug to current heart failure therapy? *Ther Adv Chron Disease* 2012; 3: 5.
- Gheorghide M, Khan S, Blair J et al. The effects of eplerenone on length of stay and total days of heart failure hospitalization after myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2009; 158: 437–43.

# Диуретическая терапия пациентов с хронической сердечной недостаточностью: возможность улучшить качество жизни пациента

И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, М.В. Соловьева

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Великий врач древности Гиппократ учил будущих врачей: «Лечи больного, а не болезнь». Основное правило врачебной практики было сформулировано и М.Я. Мудровым в 1820 г. в книге «Слово о способе учить и учиться медицине практической» и остается актуальным до сих пор: «Врачевание не состоит в лечении болезни... Врачевание состоит в лечении самого больного». Современные клиницисты также следуют этой заповеди.

В большинстве развитых стран хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является серьезной проблемой здравоохранения вследствие ее высокой распространенности. ХСН имеют почти 70% пациентов в возрасте 90 лет [1]. Современное эффективное лечение ХСН позволяет продлить жизнь пациенту, но всегда ли удастся сохранить ее хорошее качество?

Одним из критериев качества жизни (Всемирная организация здравоохранения, 1995) является «уровень независимости», который включает такие составляющие, как повседневная активность, работоспособность, зависимость от лекарств и лечения.

По данным исследований, изучавших качество жизни пациентов с ХСН с помощью опросника Миннесотского университета (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) [2], снижение качества жизни при ХСН более выражено, чем при других распространенных хронических патологических состояниях, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническое заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, и сопоставимо с таковым при онкологических заболеваниях или болезни Паркинсона.

Врач при лечении ХСН ставит следующие задачи:

- Устранить симптомы ХСН.
- Замедлить прогрессирование болезни.
- Уменьшить количество госпитализаций.
- Улучшить прогноз.
- Улучшить качество жизни больных.

При ухудшении качества жизни, связанном с проводимым лечением (учащенное мочеиспускание, особенно императивный диурез), пациент отказывается от приема препаратов, часто не информируя врача. Болезнь прогрессирует, и ухудшается прогноз.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью возникает необходимость приема диуретических препаратов. Диуретики устраняют отечный синдром и уменьшают клинические проявления ХСН. Они при правильном применении также уменьшают число госпитализаций. Как же лечить данных пациентов, какие препараты использовать?

Согласно последним национальным рекомендациям [1] лечение мочегонными средствами начинается при клинических или инструментальных признаках застоя (IIА стадия, II функциональный класс – ФК по Классификации острой сердечно-сосудистой недостаточности). До этого применение диуретиков нецелесообразно – «впрямь мочегонными не лечат». Начинают лече-



Миниатюра «Врач, читающий книгу». Манускрипт XIII в. из Оксфордской библиотеки.



Миниатюра «Врач показывает сосуд с мочой студенту». Манускрипт XIII в. из Оксфордской библиотеки.



Миниатюра «Врач, исследующий мочу в сосуде (возможно, сравнивая с описаниями мочи в книге)». Манускрипт XIII в. из Оксфордской библиотеки.

ние с малых доз (особенно у больных, которые не получили до этого диуретики), затем подбирается поддерживающая доза в индивидуальном порядке по принципу *quantum satis*.

Терапия должна быть постепенной; стремительная дегидратация приводит к гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и «рикошетной» задержке жидкости в организме. Поэтому положительный диурез не должен быть больше 1–2 л/сут.

По результатам ежедневного взвешивания пациент должен терять массу тела ~1 кг.

Контроль, прогнозирование исхода и оценка достижения конечной цели лечения определяются целостным подходом к пациенту.

## Тактика диуретической терапии

**Национальные рекомендации Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Рос-**

**сийского научного медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению ХСН, сентябрь 2013 г.**

- I ФК – не лечить мочегонными.
- II ФК (без признаков застоя) – малые дозы торасемида (2,5–5 мг).
- III ФК (с признаками застоя) – петлевые (тиазидные) диуретики + спиронолактон 100–150 мг.
- IV ФК (поддерживающее лечение) – петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в достаточных дозах + антагонисты минералокортикоидных рецепторов – АМКР (25–50 мг/сут) + ингибиторы карбоангидразы – ИКАГ (ацетазоламид по 0,25 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 нед).
- V ФК (декомпенсация) – петлевые диуретики (лучше торасемид) + тиазидные + спиронолактон в дозах 100–300 мг/сут + ИКАГ (4 препарата).
- VI ФК – петлевые диуретики (торасемид 1 раз или фуросемид 2 раза в сутки или внутривенно капельно) + тиазидные + АМКР + ИКАГ (ацетазоламид по 0,25 мг 3 раза в сутки в течение 3–4 дней 1 раз в 2 нед) + механическое удаление жидкости.

Самые мощные и эффективные мочегонные, сохраняющие активность даже при хронической почечной недостаточности, – петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид).

Лидером в лечении отечного синдрома на протяжении более 50 лет был фуросемид [3, 4].

В поддерживающей фазе лечения диурез должен быть сбалансированным и масса тела стабильной, что достигается при регулярном (ежедневном) назначении мочегонных. Прием диуретика 1 раз в 3–5 дней приводит к «ударному» диурезу, что негативно сказывается на течении ХСН и значительно ухудшает качество жизни пациента [5–7]. Это ошибочная тактика лечения, ухудшающая качество жизни пациента и способствующая прогрессированию ХСН.

При ежедневном же приеме фуросемида, во-первых, пациент должен не забыть принять его натощак, во-вторых, всю первую половину дня быть недалеко от туалета. Работающий пациент отказывается принимать каждый день фуросемид, оставляя себе «удовольствие» форсированного диуреза на выходные дни, пенсионер принимает его только в те дни, когда не выходит из дома.

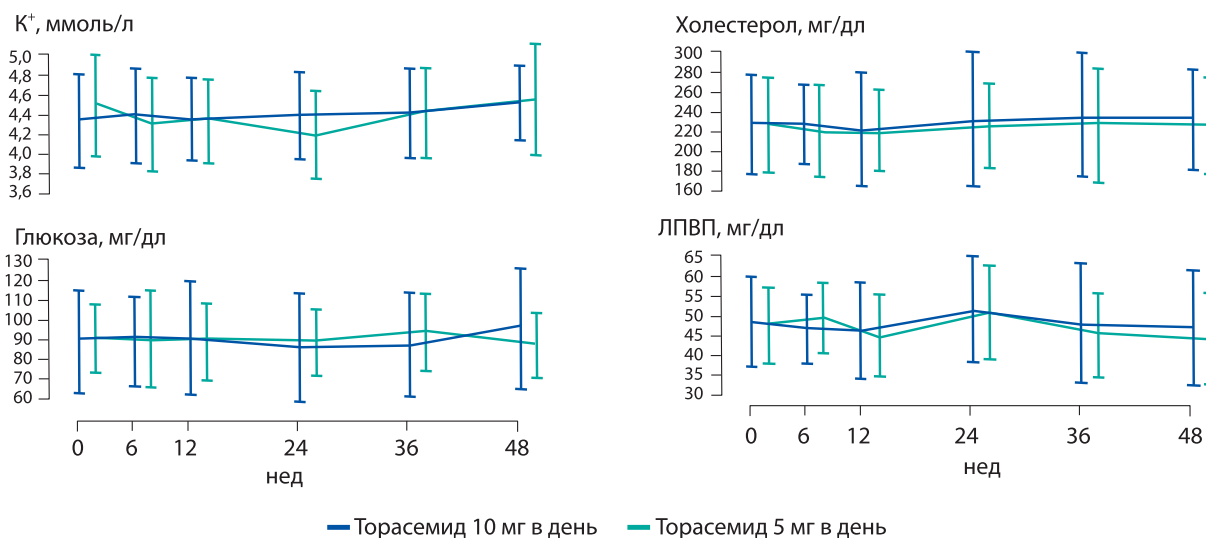
Продолжительность диуретического эффекта фуросемида 6–8 ч, поэтому для лечения наиболее тяжелых пациентов, согласно национальным рекомендациям, можно рекомендовать двукратное применение фуросемида, т.е. в вечерние часы. С практической стороны это маловыполнимо, так как диурез в ночные часы после второй дозы препарата лишает пациента сна.

**Ответы пациентов с ХСН, принимающих мочегонные препараты**

За последние 4 нед из-за учащенного мочеиспускания	Да (часто, большую часть времени, всегда), %	Нет (ни разу, изредка, иногда), %
1. Вам приходилось вставать по ночам, чтобы помочиться?	75	25
2. Вы не могли хорошо выспаться ночью?	68	34
3. Испытывали ли вы неудобства во время поездок с другими людьми из-за того, что вам было необходимо останавливаться, чтобы сходить в туалет?	58	42
4. Вы вынуждены были сразу находить ближайший туалет, как только оказывались в новом месте?	54	46
5. Вас раздражало частое посещение туалета?	67	33
6. Вы вынуждены были избегать такой деятельности, при которой туалет «недоступен»?	58	42
7. У вас возникало желание прекратить прием мочегонных препаратов (попросить врача о замене терапии)?	79	21

**Рис. 1. Профиль безопасности торасемида при длительном применении (пациенты с ХСН, 48 нед).**

Торасемид обладает благоприятным электролитным и метаболическим профилем безопасности



I.Achhammer. Prog Pharmacol Clin Pharmacol 1990.

Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Нами был проведен опрос пациентов с ХСН, принимающих диуретики (фуросемид, гипотиазид), с целью оценить их качество жизни. Ответы пациентов представлены в таблице.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что качество жизни значительно страдает у 60–80% пациентов. Это резко снижает приверженность лечению и ухудшает течение заболевания.

Вопросы были заданы и врачам. Опрос врачей показал, что 1/2 из них не задумывались об удобстве применения мочегонных средств. А 80% врачей при выборе препарата для диуретической терапии принимали во внимание только его эффект, не учитывая комплаенс и не думая об удобстве пациента.

Кроме того, при приеме фуросемида развиваются гипокалиемия и гипомагниемия, гипергликемия и увеличивается уровень холестерина. Это означает необходимость регулярного контроля и коррекции данных показателей, что в реальной клинической практике не всегда достижимо.

Ударный диурез может также привести к гиперактивности РААС и «рикошетной» задержке жидкости в организме.

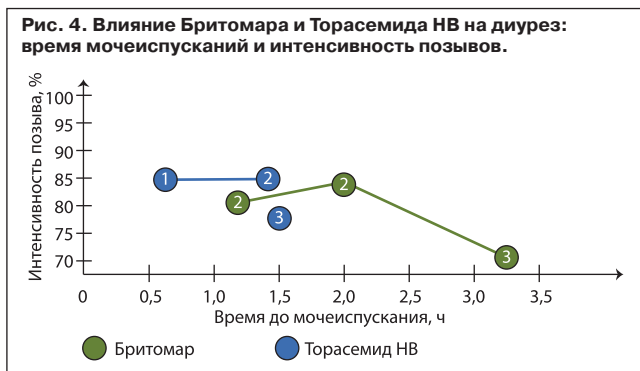
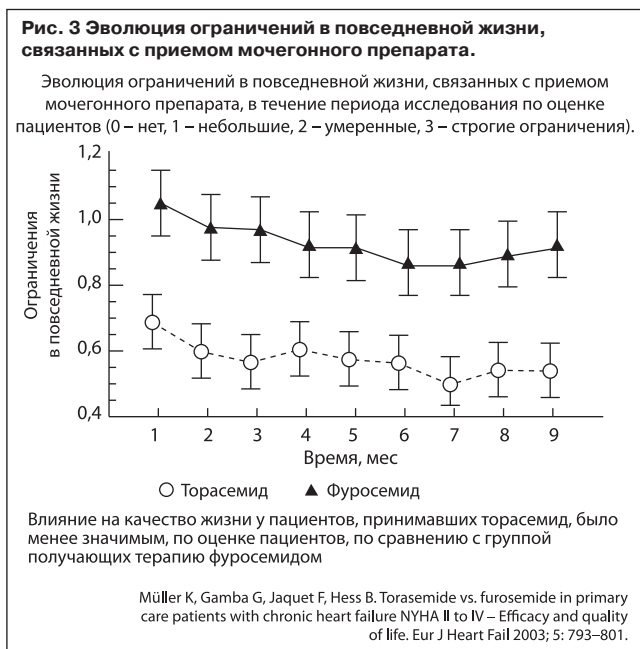
Возможно ли достичь компромисс и сохранить максимально качество жизни пациента с ХСН при диуретической терапии? Современная фармакотерапия располагает такими возможностями.

С середины 1980-х годов начал применяться и показал свою эффективность торасемид. Основным механизмом действия препарата обусловлен торможением ренальной реабсорбции ионов натрия и хлора в восходящей части петли Генле. На сегодняшний день торасемид – самый эффективный и безопасный петлевой диуретик с оптимальным фармакокинетическим профилем. По фармакокинетическим свойствам он превосходит фуросемид (длительность эффекта – до 10 ч), имеет лучшую и предсказуемую биодоступность по сравнению с фуросемидом (80% против 64%), причем его биодоступность не зависит от приема пищи [8]. При почечной недостаточности период полувыведения торасемида существенно не изменяется [9].

Главным отличием торасемида от других петлевых диуретиков является одновременная блокада РААС [10]. В многочисленных исследованиях показаны антиальдостероновые эффекты торасемида, сопровождающиеся достоверным уменьшением фиброза миокарда и параллельным улучшением диастолических свойств миокарда [11]. Более того, имеются сведения и об антиадренергических эффектах препарата [12].

Результаты сравнительного исследования Muggay (2001 г.) по эффективности торасемида и фуросемида, включающего 234 пациента с ХСН, свидетельствовали о существенном снижении частоты повторных госпитализаций, как по поводу ХСН (17% – торасемид, 32% – фуросемид), так и по причине других сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (44% – торасемид, 59% – фуросемид). Длительность госпитализаций по поводу ХСН также была ниже в группе торасемида (106 и 296 дней соответственно). Наблюдение за пациентами в течение 48 нед с титрованием дозы торасемида не приводило к повышению экскреции калия, повышению уровня глюкозы крови, холестерина и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Таким образом, было подтверждено, что торасемид обладает благоприятным электролитным и метаболическим профилем безопасности (рис. 1).

В прямом сравнительном исследовании TORIC оценивали терапевтические эффекты и безопасность применения торасемида и фуросемида при лечении ХСН [13]. В исследование были включены 1377 пациентов с ХСН II–III. В состав комплексного лечения включали 10 мг торасемида (n=778), 40 мг фуросемида (n=527) или другие диуретики (n=72). Эффективность лечения



оценивали через 12 мес исследования: риск смертности (оценивалась общая, внезапная, невнезапная, смертность от ССЗ и несердечных заболеваний), динамика симптомов ХСН, уровень калия в крови и др. Полученные в ходе исследования TORIC данные свидетельствовали о существенном снижении смертности больных с ХСН в группе пациентов, получавших торасемид, в отличие от фуросемида и других диуретиков (рис. 2). Отмечалось снижение смертности от ССЗ, общей смертности и внезапной смерти. Улучшение ФК по NYHA (New York Heart Association) чаще наблюдалось в группе торасемида, чем фуросемида (56 и 46,5% соответственно). Гипокалиемия реже наблюдалась в группе торасемида (12,9 и 17,9%).

Выраженные положительные терапевтические эффекты торасемида объясняются его антиальдостероновой активностью (исследование RALES) и связанным с ней замедлением процессов миокардиального фиброза и прогрессирования ремоделирования сердца у больных с ХСН [14]. В отличие от большинства мочегонных торасемид обладает способностью снижать активность РААС, блокируя рецепторы ангиотензина II. С этой способностью связывают влияние торасемида на торможение процессов апоптоза. Обладая вазодилаторными свойствами, торасемид оказывает дополнительное гипотензивное действие.

В настоящее время появилась и начала успешно применяться новая лекарственная форма торасемида – препарат Бритомар, обеспечивающий постепенное высвобождение препарата, снижая колебания его концентрации в крови, в отличие от препаратов немедленного высвобождения [15]. При этом биодоступность торасемида в форме таблеток пролонгированного высвобождения по сравнению с препаратами немедленного действия составляет 102%. Пролонгированное действие Бритомара оказывает значительное положительное влияние на качество жизни пациентов, не ограничивая их активность, что повышает приверженность рекомендованной терапии (рис. 3). Императивные позывы к мочеиспусканию на фоне его приема фиксируются в более поздний период с максимумом через 6 ч и интенсивность их менее выражена, чем при использовании препаратов немедленного высвобождения (рис. 4). Хорошая переносимость Бритомара сочетается с высокой терапевтической эффективностью. Диуретический эффект развивается примерно в течение 1 ч после приема препарата, достигая максимума через 3–6 ч, и продолжается от 8 до 10 ч.

Бритомар не оказывает выраженного действия на электролитные показатели – уровни калия, кальция, магния, не изменяет липидный профиль.

Длительный плавный диурез позволяет пациенту быть мобильным, что существенно увеличивает приверженность лечению.

Учитывая данные исследования TORIC – способность торасемида лучше влиять на прогноз больных с ХСН и положительное влияние на качество жизни пациента, можно считать этот современный мочегонный препарат средством выбора, в особенности при длительном лечении клинически выраженной декомпенсации.

Одним из недостатков, приписываемым короткодействующим петлевым диуретикам, является так называемый «феномен рикошета» – смена повышения экскреции ионов натрия на ее снижение, после прекращения действия препарата. Петлевой диуретик пролонгированного высвобождения – Бритомар, созданный на основе торасемида, обладает рядом преимуществ: не дает пикообразного натрийуреза и снижает «феномен рикошета».

Таким образом, оригинальный препарат Бритомар – матриксная таблетка с замедленным высвобождением, высокой биодоступностью, превосходит эффективность фуросемида, не вызывает частых императивных позывов, что позволяет контролировать диурез, снижает нефротоксичное воздействие [16].

У пациентов с ХСН важна сочетаемость разных препаратов. Бритомар не взаимодействует с оральными антикоагулянтами (варфарином, фенпрокумоном), сердечными гликозидами, нитратами; он хорошо сочетается с  $\beta$ -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина, блокаторами кальциевых каналов, не вызывая новых побочных эффектов. Также не возникают фармакокинетические или фармакодинамические взаимодействия со спиронолактоном [18].

Бритомар может быть препаратом выбора у больных с сердечной недостаточностью. Являясь высокоэффективным и безопасным средством для лечения ХСН, он в то же время сохраняет качество жизни пациента и хорошо переносится. Довольны оба – и врач и больной: врач – тем, что хороший комплаенс улучшает прогноз и уменьшает количество госпитализаций; пациент – тем, что прием Бритомара не ограничивает его передвижения и он может сохранить повседневную активность и даже путешествовать.

#### Литература

1. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013; 14 (7); 81.
2. Чукаева ИИ. Комплаентность и возможности полноразовых комбинированных гипотензивных препаратов. *Артериальная гипертензия*. 2012; 18 (1).
3. Brater DC, Chenavasani P, Seiwel R. Furosemide in patients with heart failure: shift in dose-response curves. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28 (2): 182–6.
4. Vasko MR, Cartwright DB, Knochel JP et al. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1985; 102 (3): 314–8.
5. Cody RJ, Kubo SH, Pickworth KK. Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1994; 154 (17): 1905–14.
6. Patterson JH, Adams KF Jr, Applefeld MM et al for the Torsemide Investigators Group. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. *Pharmacotherapy* 1994; 14 (5): 514–21.
7. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; 339 (6): 387–95.
8. Vargo DL, Kramer WG, Black PK et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57 (6): 601–9.
9. Brater D. Torsemide: pharmacokinetic and clinical efficacy. *Eur J Heart Fail* 2001; 3 (Suppl. G): 19–24.
10. Fortuno A, Muniz P, Ravassa S et al. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 34 (1): 138–43.
11. Yamato M, Sasaki T, Honda K et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2003; 67 (5): 384–90.
12. Kasama S, Toyama T, Hatori T et al. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; 92 (10): 1434–40.
13. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507–13.
14. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2028–35.
15. Barbanj M, Ballester M, Antonijoan R et al. Comparison of repeated-dose pharmacokinetics of prolonged-release and immediate-release torasemide formulations in healthy young volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 2009; 23: 115–25.
16. Арутюнов Г. П., Оганезова Л. Г., Драгунов Д. О. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН (пилотное исследование). *Сердечная недостаточность*. 2012; 13 (4): 222–7.
17. Cosin J, Diez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (4): 507–13.
18. Бритомар. Монография. Феррер Интернасьональ, 2011.



# Конференция Клуба аритмологов России

**24** марта 2014 г. в рамках III Международного форума кардиологов и терапевтов, прошедшего в Москве, состоялась очередная конференция Клуба аритмологов России. Конференцию открыл почетный президент Российского общества кардиологов, академик РАМН Р.Г.Оганов. В своем вступительном слове Р.Г.Оганов подчеркнул, что нарушение ритма – это одна из сложных и интересных проблем в кардиологии, стратегия его лечения очень часто меняется. Если раньше считали, что любые нарушения ритма надо лечить, то в дальнейшем были получены данные, что антиаритмики сами могут быть причиной кардиальных и некардиальных (органотоксических) побочных эффектов, и клиницисты стали более взвешенно подходить к этому вопросу. Периодически появляются и исчезают новые лекарства от нарушений ритма. Но есть препараты, которые прошли испытания не только в клинических исследованиях, но и испытание временем и клинической практикой. Один из таких препаратов – пропafenон, который используется и в лечении экстрасистолии – ЭС (наджелудочковой, желудочковой), и в лечении пароксизмальных нарушений ритма, в том числе мерцательной аритмии.

Работа Клуба аритмологов в 2013–2014 гг.  
Ю.М.Поздняков (Москва).

Лечение экстрасистолии  
О.Н.Миллер (Новосибирск)

Роль антиаритмических препаратов  
IC класса в фармакотерапии  
аритмий  
Ю.А.Бунин (Москва)

Медикаментозное лечение фибрилляции  
предсердий.  
Современное состояние проблемы  
В.Л.Дощицин (Москва)

## Работа Клуба аритмологов в 2013–2014 гг.

Ю.М.Поздняков

Президент Клуба аритмологов, доктор медицинских наук, профессор Ю.М.Поздняков рассказал о работе Клуба, который был создан в 2010 г. для координации усилий специалистов в области аритмологии. Основная цель деятельности – снижение заболеваемости и осложнений у больных с нарушениями ритма сердца и проводимости, улучшение качества жизни и трудоспособности этих пациентов. Ю.М.Поздняков сформулировал основные задачи Клуба аритмологов, среди которых важнейшее место занимают проведение образовательных мероприятий для врачей по аритмологическому профилю и оказание квалифицированной помощи пациентам. С этой целью Клуб также занимается изданием монографий и методических пособий для врачей, открытием и проведением образовательных школ для пациентов и публикацией памяток. Кроме того, Клуб аритмологов совместно с медицинским сообществом, региональными и муниципальными лечебно-профилактическими учреждениями организует и проводит симпозиумы и конференции по актуальным проблемам аритмологии.

Одно из новых направлений работы Клуба – проведение интернет-конференций в режиме онлайн. Ю.М.Поздняков отметил, что число участников интернет-конференций, которые проводились уже 5 раз, постоянно возрастает, количество стран-участников колеблется от 15 до 22. Страна-лидер по числу участников интернет-конференций – Россия. Но также активно участвуют Германия, Греция, Эстония, Украина, Белоруссия, Казахстан, Молдова, Израиль и другие страны.

Вторую часть своего выступления профессор Ю.М.Поздняков посвятил проблемам нарушения ритма у кардиологических больных в России, отметив, что от внезапной смерти в стране ежегодно погибают 300 тыс. человек, при этом 75–80% случаев составляет аритмогенная смерть. В организации аритмологической помощи в России в настоящее время существует

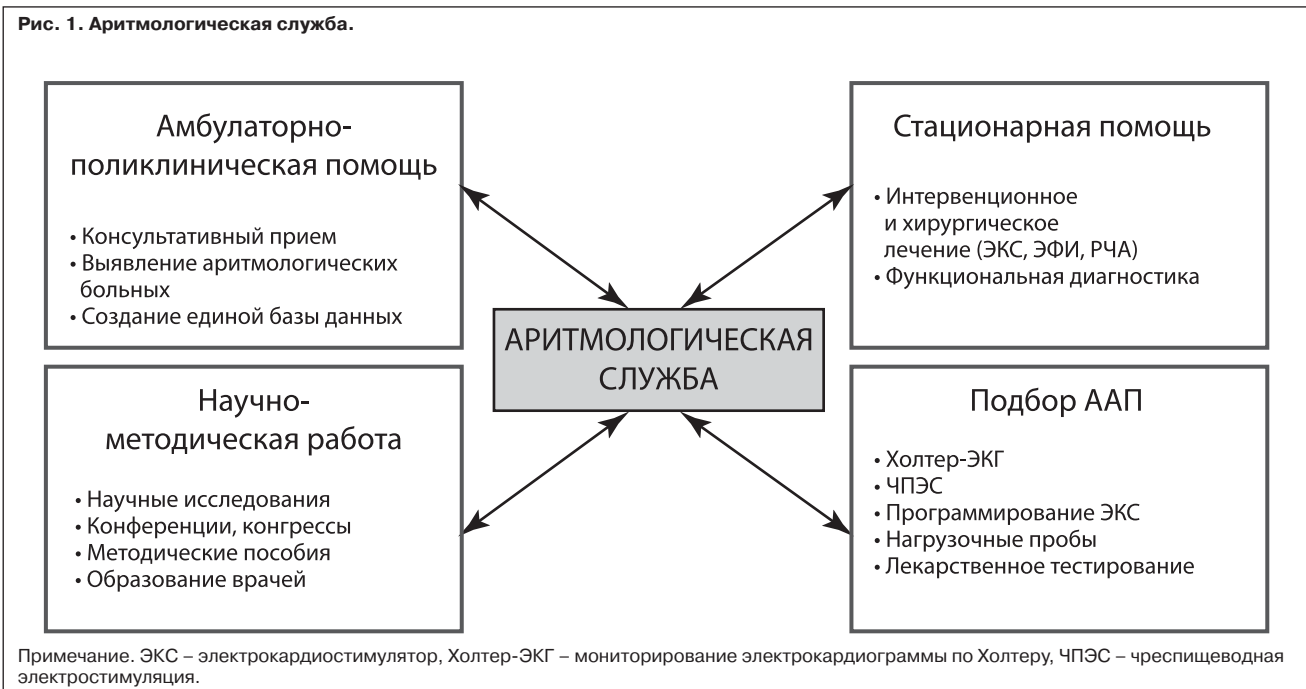
много нерешенных проблем. Прежде всего отсутствуют достоверные статистические данные по аритмиям. Это связано с тем, что, как правило, не используются коды Международной классификации болезней 10-го пересмотра I.44–I.49, и диагноз заболевания шифруется по нозологическим формам (ишемической болезни сердца – ИБС, артериальной гипертензии – АГ, кардиомиопатии), а аритмии фиксируются как синдром (осложнение). Кроме того, отсутствуют регистры больных с аритмиями. Приходится констатировать, что в стране фактически нет единой специализированной аритмологической службы. В отличие от западных стран, в российском перечне врачебных специальностей отсутствуют такие, как кардиолог-аритмолог и интервенционный аритмолог (внутрисердечно-электрофизиологического исследования – ЭФИ, радиочастотной абляции – РЧА).

Ю.М.Поздняков рассказал, что в 2005 г. в медицинском округе №4 Московской области (672 тыс. населения) на межмуниципальном уровне по собственной инициативе была создана аритмологическая служба на базе Московского областного кардиологического центра и МБУЗ ГКБ г. Жуковского (рис. 1). В задачи аритмологической службы входит оказание амбулаторно-поликлинической, стационарной помощи, проведение научно-методической работы и функциональная диагностика. Накопленный за это время опыт показывает высокую потребность в аритмологической службе: количество консультаций и проведенных манипуляций постоянно растет.

Одним из важнейших направлений работы Клуба аритмологов является проведение выездных школ практической аритмологии. В рамках работы подобных школ проводятся консультации больных с нарушениями ритма и проводимости, а также образовательные циклы лекций для врачей с участием кардиологов-аритмологов, специалистов по интервенционной кардиологии, кардиохирургов-аритмологов.



Рис. 1. Аритмологическая служба.



На базе МОКЦ организована и функционирует школа для больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Для купирования приступов на дому пациентов обучают стратегии «таблетка в кармане», когда при пароксизме ФП однократно используется таблетированный антиаритмический препарат (ААП) класса IC Пропанорм в дозе 600 мг. Группы в школе – 8–10 человек с ФП, длительность обучения составляет 6 занятий по 60 мин. За 5 лет работы школы достигнуты серьезные результаты: уменьшение количества приступов аритмии в 3,5 раза, числа госпитализаций (койко-дней) и больничных листов – в 1,9 раза, частоты вызовов «скорой помощи» – в 1,7 раза, количества осложнений – в 2,8 раза.

В заключение своего сообщения Ю.М.Поздняков представил результаты многоцентрового национального исследования ПРОСТОР, в рамках которого проводилось изучение антиаритмической активности и безопасности препарата Пропанорм при ФП у больных АГ, а также с ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной систолической

функцией левого желудочка (ЛЖ). Исследование ПРОСТОР показало, что профилактическая антиаритмическая эффективность препарата IC класса пропранорм при пароксизмальной и/или персистирующей ФП у больных с диастолической дисфункцией ЛЖ через 12 мес терапии составляет 55,7%, что не уступает таковой при использовании ААП III класса амиодарона. Базисная терапия АГ, ИБС и ХСН в сочетании с пропранормом улучшает диастолическую функцию ЛЖ, что подтверждается изменением характера трансмитрального диастолического потока. Типы диастолической дисфункции коррелируют с тяжестью ХСН ( $r=-0,53$ ;  $p=0,0017$ ), а изменение таковых в ходе терапии способствовало увеличению числа больных I функционального класса на 50% и снижению числа госпитализаций на 72,9%. Кроме того, Пропанорм имеет лучший профиль безопасности по сравнению с амиодароном (Кордарон) у больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, поскольку частота нежелательных явлений составила 2% против 33,7% соответственно.

## Роль антиаритмических препаратов IC класса в фармакотерапии аритмий

Ю.А.Бунин

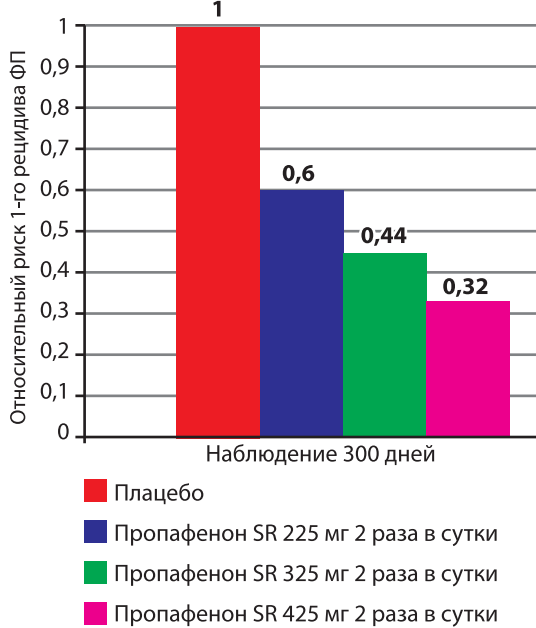
Ю.А.Бунин, доктор медицинских наук, профессор Российской медицинской академии последипломного образования, посвятил свое сообщение большой и важной группе ААП – препаратам IC класса. В Европе и США в настоящее время для профилактики и лечения аритмий в соответствии с рекомендациями в большинстве случаев применяются ААП только двух классов – IC и III, меньшее значение имеют ААП II ( $\beta$ -адреноблокаторы –  $\beta$ -АБ) и IV класса (антагонисты кальция). Говоря об электрофизиологических свойствах ААП IC класса, Ю.А.Бунин напомнил, что, в отличие от других ААП I класса (блокаторов быстрого натриевого тока), препараты IC класса значительно замедляют скорость деполяризации (фаза 0 потенциала действия) и проведение импульса в предсердиях, атриовентрикулярном (АВ) узле и желудочках сердца, при этом существенно не влияют на продолжи-

тельность потенциала действия. Кроме того, ААП IC класса увеличивают продолжительность интервала PQ, комплекса QRS, интервалов AN и HV, а интервал QT удлиняется только при расширении комплекса QRS. Они умеренно пролонгируют рефрактерность предсердий, желудочков, АВ-узла, а также антероградную и ретроградную рефрактерность дополнительных путей предсердно-желудочкового проведения, подавляют автоматическую и триггерную активность. Пропафенон в отличие от других антиаритмиков IC-класса обладает умеренно выраженным  $\beta$ -блокирующим и незначительным кальций-блокирующим свойством.

Благодаря своим электрофизиологическим свойствам ААП IC класса могут применяться при всех нарушениях ритма сердца, но в настоящее время наибольшее значение они имеют в лечении наджелудочковых аритмий.

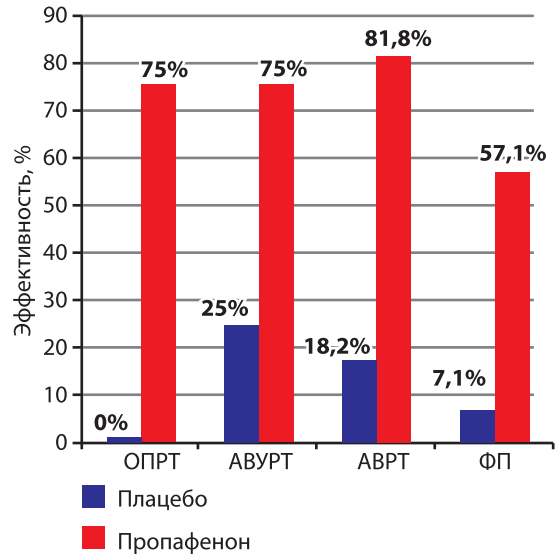
**Рис. 2. Эффективность пропafenона в профилактике ФП.**

Исследование RAFT (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое; 523 больных с ФП) Уменьшение риска рецидива ФП по сравнению с плацебо – 40–68%



Am J Cardiol 2003; 92: 941–6.

Пропafenон (Пропанорм PRO.MED.CS. Praha) в профилактике частых рецидивов наджелудочковых тахикардий (стационарный этап лечения)

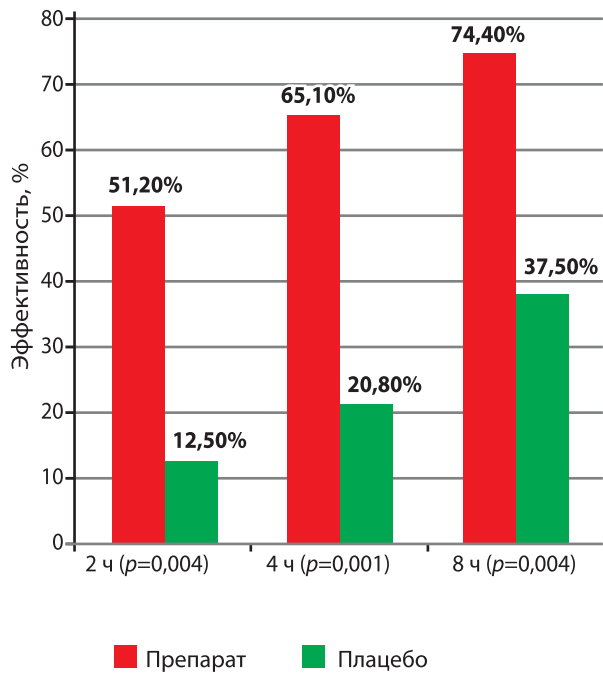


Примечание. ОПРТ – очаговая предсердная реципрокная тахикардия, АВРТ – атриовентрикулярная реципрокная тахикардия.

Бунин Ю.А., Денисов О.Н., Федякина Л.Ф., 2010.

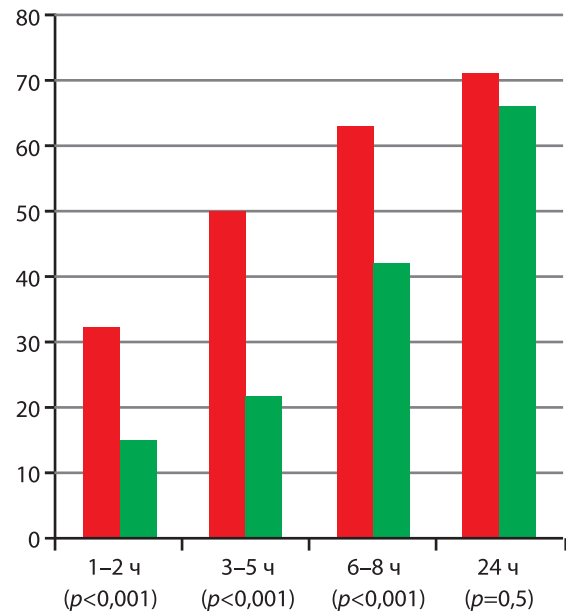
**Рис. 3. Купирование ФП пропafenоном и флекаинидом.**

Эффективность однократного приема внутрь 600 мг пропafenона при купировании пароксизмальной ФП (n=50)



Bunin Yu, Anfalova L. Europace 2005; 1.

Эффективность ААП IC класса (70% – пропafenон; 30% – флекаинид) и амиодарона в купировании ФП (метаанализ 9 исследований; IC класс – 526 больных; амиодарон – 281 больной)



Chevalier P et al. Jacc 2003; 41: 255–62.

Для лечения ФП в соответствии с адаптированными рекомендациями ESC 2010-2012 гг. из препаратов IC класса используются всего два – пропafenон и флекаинид, последний из которых не зарегистрирован в России, из препаратов III класса – соталол, амиодарон,

дронедарон. Амиодарон, хотя и является высокоэффективным ААП в лечении ФП, однако обладает высоким органотоксическим эффектом. К сожалению, в России лечение любой аритмии часто начинают с амиодарона, тогда как в соответствии с современным

алгоритмом начинать лечение ФП следует с препаратов IC-класса или соталолом и лишь в случае их неэффективности или побочных реакций подключать другие препараты (исключения – наличие систолической ХСН или выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ).

Из имеющихся на фармацевтическом рынке ААП IC класса наибольшую клиническую доказательную базу в профилактике рецидивов ФП имеют два препарата – уже упомянутые пропafenон (Пропанорм) и флекаинид. В то же время эффективность отечественных антиаритмиков IC класса (аллапинин, этацинин) изучалась только в небольших неконтролируемых исследованиях. В Международных клинических рекомендациях (ESC, 2010, 2012; ACC/AHA, 2011) для перорального купирования ФП (стратегия «таблетка в кармане») рекомендуются только 2 антиаритмика IC класса – пропafenон и флекаинид.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании RAFT с участием 523 больных с ФП была доказана эффективность пропafenона в профилактике ФП: уменьшение риска рецидива ФП по сравнению с плацебо составило в зависимости от дозы пропafenона 40–68%. Ю.А.Бунин привел также результаты собственного исследования эффективности пропafenона в профилактике частых рецидивов разных наджелудочковых тахикардий, подтверждающие его эффективность в сравнении с плацебо при всех видах наджелудочковых тахикардий (рис. 2).

Пропafenон доказал свою эффективность не только в профилактике, но и при купировании ФП. Так, в метаанализе 9 исследований сравнительной эффективности ААП IC класса (пропafenон – 70%, флекаинид – 30%) с амиодароном доказано, что ААП IC класса начинают действовать быстрее и более эффективны для экстренного купирования ФП. Только через 24 ч эффективность амиодарона и препаратов IC класса уравнивается. Ю.А.Бунин привел также собственные данные (рис. 3), полученные при изучении эффективности стратегии «таблетка в кармане», однократного приема внутрь Пропанона 600 мг при купировании пароксизмальной ФП. Видно, что эффективность за первые 8 ч составляла более 70%, причем купирующий эффект в основном наступал в первые 2–3 ч с минимальным числом побочных явлений.

## Лечение экстрасистолии

О.Н.Миллер

Доктор медицинских наук, профессор кафедры неотложной терапии Новосибирского государственного медицинского университета Ольга Николаевна Миллер первую часть своего сообщения посвятила так называемым идиопатическим нарушениям сердечного ритма (НСР). Под «идиопатическими» подразумеваются аритмии неясной этиологии, появляющиеся, казалось бы, у здоровых молодых людей, их возникновение не связано с воздействием лекарственных препаратов и других химических веществ. В качестве клинического примера О.Н.Миллер привела историю болезни молодого пациента с синдромом дисплазии соединительной ткани, у которого по результатам суточного мониторирования ЭКГ регистрировалось большое количество желудочковых экстрасистол, что ухудшало качество его жизни. В таких ситуациях врач всегда задает себе вопрос: «Лечить или не лечить аритмию у пациен-

Далее Ю.А.Бунин остановился на применении ААП IC класса в составе комбинированной терапии ФП. При ФП показана эффективность комбинаций препаратов IC класса с β-АБ, верапамилом, амиодароном, соталолом (ACC/AHA/ESC, 2006; ACCF/AHA/HRS, 2011). По данным Ю.А.Бунина, Л.Ф.Федякиной, добавление к амиодарону 1/2 суточной дозы пропafenона (225 мг/сут) привело к тому, что у ряда больных был достигнут полный антиаритмический эффект. В данном исследовании показано, что использование пропafenона в составе комбинированной терапии ФП значительно снижает частоту побочных эффектов (12% против 40%).

Ю.А.Бунин также привел данные об эффективности применения ААП IC класса для лечения основных видов наджелудочковых тахикардий, как предсердных, так и АВ. Пропafenон и флекаинид включены в современные рекомендации для профилактики рецидивов АВ узловой реципрокной тахикардии (АВУРТ), а также атриовентрикулярных тахикардий при синдроме WPW, для предупреждения рецидивов очаговой предсердной тахикардии (в том числе у детей), многоочаговой предсердной тахикардии.

Далее Ю.А.Бунин уделил внимание довольно редко встречающимся идиопатическим желудочковым тахикардиям. При каждом из двух типов желудочковых тахикардий (из выносящего тракта правого желудочка и фасцикулярной) ААП IC класса обладают хорошим профилактическим эффектом.

Последнюю часть своего выступления Ю.А.Бунин посвятил вопросам лечения аритмий у беременных. Он отметил, что не рекомендуется использовать при беременности новый малоэффективный и токсичный антиаритмик дронедазон, отечественные антиаритмики IC-класса – аллапинин, этацинин, этмозин (так как не изучалась их безопасность при беременности), а также новые оральные антикоагулянты – дабигатран, апиксабан и ривароксабан (фетотоксичны). Антиаритмики категории D (по классификации FDA) – амиодарон и другие – применяются только при лечении жизнеопасных аритмий, когда иные препараты или немедикаментозные методы лечения неэффективны или невозможны, так как амиодарон негативно влияет на плод. Пропafenон имеет более высокий уровень рекомендаций, он относится к категории C (FDA) и может применяться в лечении аритмий у беременных.

та?» Отвечая на него, О.Н.Миллер отметила, что у молодых людей при отсутствии заболеваний сердечно-сосудистой системы прежде всего необходимо выявить и устранить провоцирующие факторы. Способствовать появлению НСР у практически здоровых людей могут вегетативная дисфункция, употребление алкоголя, крепкого кофе, чая, нарушения электролитного баланса и довольно часто – рефлекторные влияния при патологии внутренних органов (заболевания мозга, позвоночника, легких, желудочно-кишечного тракта, органов малого таза), а также острая и хроническая интоксикация и даже лекарственные препараты, которые использует пациент. Говоря о механизмах возникновения НСР у этой категории пациентов, О.Н.Миллер напомнила, что вегетативная нервная система играет не последнюю, а порой и главенствующую роль в возникновении аритмий. На фоне стрессовых ситуаций про-

исходит изменение функций парасимпатической и симпатической нервной системы, что, в свою очередь, запускает каскад реакций, которые приводят к нарушениям возбудимости, проводимости, изменяют рефрактерные периоды предсердий и желудочков.

Далее О.Н.Миллер остановилась на принципах терапии и подчеркнула, что с точки зрения патогенетического лечения пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани наибольшего внимания заслуживает терапия  $\beta$ -АБ, витаминами, метаболическими средствами и препаратами магния. В частности, последние данные доказали участие симпатoadrenalовой системы в коллагенообразовании, что позволило рассматривать  $\beta$ -АБ в качестве патогенетического воздействия. Лечение  $\beta$ -АБ контролирует интенсивность внутриклеточного распада коллагена и тем самым повышает его продукцию. О.Н.Миллер подчеркивает, что нельзя заменять препараты с  $\beta_2$ -блокирующим эффектом (пропранолол) селективными  $\beta_1$ -АБ (бисопролол, метопролол), поскольку таковые мало влияют на соединительную ткань. Именно с  $\beta$ -АБ следует начинать лечение НСР у этой категории пациентов.

А если все-таки ЭС прогностически значима или нет эффекта от  $\beta$ -АБ, то необходимо выбрать другую тактику ведения пациента. И в этом случае преимущество имеют ААП IC класса, в частности, пропafenон. Пропафенон может использоваться как в качестве монотерапии (суточная доза 450–900 мг), так и в комбинации с  $\beta$ -АБ. Возможно использование ААП III класса – амиодарона или соталола. Однако следует помнить, что за счет удлинения интервала QT назначение соталола в высоких дозах чревато развитием пируэтной желудочковой тахикардии. Назначение амиодарона с учетом его органотоксичности целесообразно лишь при неэффективности прочей терапии.

Далее О.Н.Миллер указала на основные ошибки, которые врачи допускают при лечении молодых пациентов с ЭС. Например, при решении вопроса «лечить или не лечить ЭС?» следует исходить из прогностической значимости, поскольку часто и упорно лечат ЭС у подростков и молодых людей при отсутствии патологии сердца. Также неверно проводить агрессивную терапию ЭС не вполне ясной природы у лиц среднего возраста, там более если пациент ее не ощущает. С другой стороны, неверно отказываться от терапии вполне «доброкачественных» ЭС, если таковые «плохо переносятся». Другое дело, что терапия при этом должна быть нетяжелой, и не стоит забывать об использовании психотропных лекарственных препаратов, которые могут купировать и предупреждать аритмию. При лечении ЭС у молодых пациентов часто допускаются две ошибки: либо излишняя «агрессивность», либо излишняя «пассивность» при прогностически значимых ЭС.

Следующая часть доклада О.Н.Миллер была посвящена

лечению желудочковой ЭС при органических заболеваниях сердца, в частности у пациентов, имеющих ХСН. О.Н.Миллер привела данные о том, что среди лиц с ХСН наибольшая частота внезапной сердечной смерти (ВСС) наблюдается при легкой и средней степени заболевания. О.Н.Миллер напомнила Российские национальные рекомендации 2013 г. по диагностике и лечению больных с ХСН, в соответствии с которыми во всех случаях препаратами выбора должны являться прежде всего  $\beta$ -АБ, обладающие мощным антифибрилляторным действием, позволяющим снижать риск ВСС. В этом случае используются уже высокоселективные  $\beta_1$ -АБ, которые титруются до максимально возможной переносимой дозы, зависящей от уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений. В случае неэффективности  $\beta$ -АБ таковые комбинируют с амиодароном или используют соталол. Однако необходимо помнить о проаритмогенном эффекте при увеличении дозы последнего свыше 160 мг/сут у пациентов с ХСН. В ряде клинических исследований показано, что применение амиодарона у пациентов с III–IV функциональным классом ХСН ассоциировалось с увеличением риска ВСС. Поэтому в современных рекомендациях подчеркивается, что рационально использовать комбинацию  $\beta$ -АБ и амиодарона, поскольку эффект последнего проявляется максимально ярко лишь при таком сочетании.

Последняя часть выступления О.Н.Миллер была посвящена лечению ЭС у беременных. Говоря о нарушениях ритма у этой категории пациенток, О.Н.Миллер привела информацию о том, что наджелудочковые ЭС у беременных встречаются, по данным разных клиник, в 28–67%, желудочковые ЭС – в 16–59% случаев. Значительно реже во время беременности могут возникать пароксизмальные наджелудочковые и желудочковые тахикардии. В случае, если ЭС обусловлена, например, гипертонической болезнью или у пациентки имеют место хроническая обструктивная болезнь легких, патология щитовидной железы и другие нарушения, то прежде всего требуются лечение основного заболевания и коррекция выявленных нарушений. Не так уж и редко при отсутствии патологии со стороны внутренних органов способствуют возникновению ЭС экстракардиальные факторы, такие как прием кофеина, алкоголя, курение, употребление наркотиков, физические и эмоциональные нагрузки. О.Н.Миллер сделала акцент на том, что применение ААП во время беременности небезопасно, но возможно. Препараты могут быть назначены, если нарушение ритма персистирует (повторяется), сопровождается клиническими проявлениями и/или гемодинамическими изменениями, угрожающими жизни матери и/или плода.

## Медикаментозное лечение фибрилляции предсердий.

### Современное состояние проблемы

В.Л.Дощицин

Доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии ФУВ ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова В.Л.Дощицин рассказал о лечении ФП, которая является одной из наиболее значимых аритмий в клиническом аспекте. Распространенность ФП в общей популяции может достигать 2%, а среди лиц пожилого и старческого возраста – 5–10%.

В рандомизированных исследованиях доказано абсолютное равноправие двух тактик ведения больных с ФП:

- 1) устранение аритмии, восстановление и удержание синусового ритма;
- 2) сохранение ФП с поддержанием частоты сердечных сокращений в нормальных пределах.

Далее В.Л.Дощицин привел основные критерии, на основании которых врач должен принимать решение о

тактике ведения, а именно: выраженность органических изменений сердца, стадия сердечной недостаточности, частота и продолжительность эпизодов аритмии, эффективность, переносимость и риск применения ААП, риск «нормализационных» тромбоэмболий, возможность воздействия на этиологию аритмий, а также субъективная переносимость аритмии пациентом.

В.Л.Дощицин привел перечень препаратов для медикаментозного восстановления синусового ритма при ФП, прописанных в последних Рекомендациях Европейского кардиологического общества (см. таблицу). В.Л.Дощицин обратил внимание на то, что три из пяти указанных препаратов не зарегистрированы в России. Поэтому препаратами 1-го ряда для купирования ФП являются амиодарон и пропafenон, причем амиодарон используется главным образом внутривенно, а пропafenон внутрь. Пероральное лечение имеет преимущество, поскольку более удобно в амбулаторных условиях. Стратегия «таблетка в кармане» с использованием однократного приема 450–600 мг пропafenона (Пропанорма) позволяет достичь эффективности, превышающей 70%. В.Л.Дощицин рассказал о возможной альтернативной схеме – когда дается пробная таблетка пропafenона 150 мг, если отсутствуют негативные явления, через 1 ч – 2-й прием 300 мг, через 4–6 ч – еще 150 мг.

В рекомендациях по сохранению синусового ритма указано на 5 препаратов с доказанной эффективностью: амиодарон, дронедазон, флекаинид, пропafenон, соталол. Амиодарон более эффективен в поддержании синусового ритма, чем соталол, пропafenон, флекаинид или дронедазон, однако, учитывая токсический профиль амиодарона, он может применяться в случаях, когда другие рекомендованные препараты неэффективны или противопоказаны (I A/C). По данным Б.А.Татарского, частота побочных эффектов при использовании амиодарона составила 36%, соталола – 22%, пропafenона – 8%.

#### Рекомендации по медикаментозному восстановлению синусового ритма при ФП

Препарат	Доза
Амиодарон	5 мг/кг внутривенно в течение 1 ч
Флекаинид	200–300 мг внутрь или 2 мг/кг внутривенно в течение 10 мин
Ибутилид	1 мг внутривенно в течение 10 мин
Пропафенон	450–600 мг внутрь или 2 мг/кг внутривенно в течение 10 мин
Вернакалант	3 мг/кг внутривенно в течение 10 мин

Рекомендации ESC 2012

То есть соотношение «эффективность–переносимость» явно в пользу пропafenона.

В.Л.Дощицин напомнил результаты исследований CAST-1 и CAST-2, доказавших, что острый период инфаркта миокарда, низкая фракция выброса и выраженная сердечная недостаточность являются противопоказаниями для назначения ААП IC класса – энкаинида, флекаинида и морацизина. То есть с учетом результатов исследований CAST можно сделать вывод, что антиаритмики I класса рекомендуются главным образом больным без выраженных органических изменений сердца (выраженные признаки сердечной недостаточности, фракция выброса ЛЖ < 40%, острые формы ИБС, гипертрофия ЛЖ > 1,4 см). В то же время АГ, хронические формы ИБС, пороки сердца и другие заболевания не являются противопоказанием к назначению этих средств, если не приводят к указанным ранее изменениям.

В последней части своего сообщения В.Л.Дощицин рассказал об антикоагулянтных препаратах, применяемых в медикаментозной терапии ФП, среди которых основная роль принадлежит варфарину, а также новым оральным антикоагулянтам (ривароксабану, дабигатрану, апиксабану).

# Профилактика пароксизмов фибрилляции предсердий у кардиологического больного в хирургическом стационаре

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

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

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

Пациент, поступающий в хирургический стационар, как правило, всегда осматривается терапевтом. К сожалению, осмотр порой становится формальным, а запись в истории болезни – трафаретной, так как для терапевта пациент хирургического стационара непрофильный. Однако осмотр терапевта, а иногда и кардиолога – далеко не формальная процедура. По данным Европейского общества кардиологов (ESC, 2009), риск возникновения сердечных осложнений у больных, которым предстоит оперативное пособие не сердечно-сосудистого заболевания, колеблется в пределах 2–3,5% [1].

Именно поэтому осмотр терапевта очень важен, и основная задача такой консультации – оценить риск сердечно-сосудистых осложнений, а также определить возможности его снижения.

Безусловно, пациенты с низким сердечно-сосудистым риском могут быть оперированы. Если во время осмотра выявляется повышенный риск, перед плановой операцией необходимо провести дополнительное обследование. Так, например, определение уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и его активного гормона BNP может служить независимым прогностическим фактором осложнений как во время операции, так и в раннем послеоперационном периоде. Такой категории пациентов целесообразно выполнять эхокардиографию и нагрузочные пробы [2, 3].

Основной задачей терапевта и кардиолога при выявлении высокого риска является поиск путей его снижения. В ряде крупных исследований показана способность β-адреноблокаторов (β-АБ) снижать периоперационный риск сердечно-сосудистых осложнений. Данная группа препаратов подавляет интраоперационный выброс катехоламинов, а значит, предотвращает нежелательное повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Результаты всех проведенных исследований позволили экспертам сформулировать рекомендации по применению β-АБ в периоперационном периоде. В настоящее время медикаментозное лечение сердечно-сосудистых заболеваний невозможно представить без β-АБ, которые много лет применяются в кардиологической практике. За серию работ по их изучению J.Black был удостоен Нобелевской премии, а открытие ключевой роли оксида азота в генезе сердечно-сосудистых заболеваний было удостоено Нобелевской премии в 1998 г. [4]. Сегодня это самая изучаемая молекула, вовлеченная в патогенез артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний. β-АБ являются основной группой лекарственных препаратов при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) независимо от возраста пациентов. Это единственный класс антиишемических средств, который не только оказывает положительное влияние на симптомы болезни, но и улучшает прогноз при ИБС, особенно после перенесенного инфаркта миокарда [5]. В последующем кардиопротективное действие β-АБ было подтверждено во многих исследованиях.

Целью нашего исследования явилось определение целесообразности назначения β-АБ пациентам, направляемым на хирургическое лечение урологической патологии, для предотвращения развития такого послеоперационного осложнения, как пароксизм фибрилляции предсердий (ФП).

## Материал и методы

В исследование были включены 140 человек, обратившиеся в ФГБУ НИИ урологии в 2013 г. для оперативного лечения. У всех пациентов были исключены противопоказания к хирургическому вмешательству. В исследование не включались больные с диагнозом постоянной и пароксизмальной формы ФП, а также регулярно получающие β-АБ. Все пациенты были мужчинами в возрасте старше 40 лет. Наиболее частыми заболеваниями, по поводу которых пациенты обратились в урологический стационар, оказались мочекаменная болезнь – 23% случаев, опухоль почки – 11%, аденома предстательной железы (ПЖ) – 33%, опухоль мочевого пузыря – 13% (табл. 1).

Всем пациентам предстояло оперативное вмешательство, кроме того, имело место сопутствующее кардиологическое заболевание: у 29 (21%) человек – ИБС, стенокардия напряжения I и II функционального класса, 28 (20%) больных страдали гипертонической болезнью (ГБ) I и II стадии, у 83 (59%) пациентов было диагностировано сочетание ИБС и ГБ (табл. 2).

Всем пациентам до оперативного вмешательства в течение 24 ч производилось мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру в трех отведениях на аппарате «МЭКГ-ДП-НС-01» фирмы «ДМС передовые технологии» (Россия). В зависимости от основного ди-

Таблица 1. Причины обращения пациентов в ФГБУ НИИ урологии

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

Таблица 2. Кардиологические сопутствующие заболевания

Кардиологический диагноз	n	%
ИБС, стенокардия напряжения	29	21
ГБ	28	20
Сочетание ИБС и ГБ	83	59

Таблица 3. Количество НЖЭ у пациентов до оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде

Количество НЖЭ	До операции, %	2-е сутки, %	10-е сутки, %
<i>Группа 1 (n=64)</i>			
<200	18 (28)	5 (8)	39 (61)
≥200, но <500	25 (39)	15 (23)	14 (22)
≥500, но <1000	21 (33)	20 (31)	9 (14)
≥1000, но <2000	0	17 (27)	2 (3)
≥2000	0	5 (8)	0
Эпизоды ФП	0	2 (3)*	0
<i>Группа 2 (n=76)</i>			
<200	0	0	26 (34)
≥200, но <500	0	0	19 (25)
≥500, но <1000	0	0	13 (17)
≥1000, но <2000	33 (43)	11 (15)	11 (15)
≥2000	43 (57)	35 (46)	7 (9)
Эпизоды ФП	0	30 (39)*	0

\* $p < 0,0001$ .

агноза больным было произведено оперативное вмешательство: нефрэктомия (11%), радикальная простатэктомия (4%), трансуретральная резекция ПЖ (34%), дистанционная литотрипсия (20%), контактная пиелолитотрипсия (3%), аденомэктомия (3%) и некоторые другие. Затем суточная запись ЭКГ у каждого больного производилась на 2 и 10-е сутки послеоперационного периода.

### Результаты

У всех больных при суточном мониторинге ЭКГ был зарегистрирован синусовый ритм со средней ЧСС

62–88 уд/мин (среднее значение – 72 уд/мин). В зависимости от количества зарегистрированных за 1 сут наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 64 (46%) пациента с исходным количеством НЖЭ <1000 в сутки. Группу 2 составили 76 (54%) больных, у которых в течение 1 сут возникла 1 тыс. и более НЖЭ (табл. 3).

В 1-й группе больных пароксизмы ФП были выявлены у 2 (3%) больных, причем в каждом случае пароксизмы оказались кратковременными и купировались самостоятельно. Среди оставшихся 62 пациентов 1-й группы в 8% случаев (5 пациентов) выявлено менее

200 НЖЭ, в 23% (15 больных) НЖЭ было 200 и более, но меньше 500, в 31% (20 больных) НЖЭ было 500 и более, но меньше 1 тыс., и в остальных 35% (22 пациента) отмечена 1 тыс. и более НЖЭ в сутки. Больным 1-й группы дополнительное медикаментозное лечение не было назначено.

На 2-е сутки после операции у 30 (39%) пациентов 2-й группы при суточном мониторинговании ЭКГ были зарегистрированы пароксизмы ФП: в 87% случаев (26 пациентов) – кратковременные, купировавшиеся самостоятельно, в 13% случаев – потребовавшие введения амиодарона. У остальных 46 больных, также относящихся ко 2-й группе, было зарегистрировано свыше 1 тыс. НЖЭ в сутки. Всем больным 2-й группы для контроля ЧСС был назначен бисопролол – препарат Конкор 5–10 мг/сут. На 10-е сутки послеоперационного периода эпизоды ФП не были зарегистрированы ни в одной из групп. Среднее число НЖЭ в 1-й группе составило  $80 \pm 56$  в сутки, а во 2-й –  $319 \pm 210$ .

### Обсуждение

Не вызывает сомнения, что хирургическое вмешательство приводит к массе нежелательных адренергических реакций организма, которые отражаются на ритме сердечных сокращений, эктопической активности миокарда. При использовании адекватной общей и регионарной анестезии выраженность этих реакций значительно уменьшается, однако, когда действие анестетических препаратов заканчивается, нежелательные изменения вагосимпатического тонуса могут проявиться. В нашем исследовании было показано, что на 2-е сутки после операции на мочеполовых органах у пациентов часто возникают наджелудочковые нарушения ритма [6].

Полученные нами результаты не противоречат данным литературы. Так, в работе Е.Ю.Упрямовой и соавт. (2009 г.) было показано, что если интраоперационно количество НЖЭ и желудочковых экстрасистол уменьшается, вероятно, в связи с проведением адекватной общей анестезии, то на 1-е сутки послеоперационного периода наджелудочковая и желудочковая эктопическая активность возрастают. Авторы предполагают, что данный эффект связан с периодом пробуждения, экзотубации и недостаточной послеоперационной аналгезией [7].

На 10-е сутки послеоперационного периода эпизоды ФП не были зарегистрированы ни в одной из групп. Среднее число НЖЭ у пациентов в 1-й группе составило  $80 \pm 56$  в сутки, а у пациентов 2-й группы –  $319 \pm 210$  в сутки. Аналогично нашим результатам в исследовании Е.Ю.Упрямовой количественные характеристики НЖЭ вернулись к исходным значениям на 5-е сутки послеоперационного периода.

В соответствии с современными рекомендациями терапию β-АБ необходимо начинать за 1 мес (как минимум за 1 нед) до запланированной операции. Дозу препарата следует титровать до достижения оптимальной ЧСС – 60 уд/мин. Важно помнить о возможности развития осложнений и в раннем послеоперационном периоде, а потому лечение β-АБ нужно продолжать не менее 1 мес после операции. Целесообразно рекомендовать большим высокоселективные β-АБ, без внутренней симпатомиметической активности – бисопролол (Конкор), постепенно титруя дозу и начиная с 2,5 мг/сут.

К назначению β-АБ существуют противопоказания: гиперчувствительность, синусовая брадикардия (менее 45–50 уд/мин), синдром слабости синусового узла, синоатриальная и атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени, кардиогенный шок, острая и рефрактерная к лечению тяжелая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, артериальная гипотензия (с артериальным давлением ниже 90 мм рт. ст.), тяжелая обструктивная дыхательная недостаточность, беременность, кормление грудью.

### Заключение

Таким образом, из результатов нашего исследования можно сделать следующий вывод: с целью предотвращения развития пароксизмов ФП в раннем послеоперационном периоде необходимо назначать β-АБ до операции пациентам с частой НЖЭ на ЭКГ по Холтеру.

### Литература

1. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Cardiol* 2009; 54 (22): e13–e118.
2. Верткин АЛ, Тополянский АВ. Консультация кардиологического больного в хирургическом отделении: цели и пути их достижения. *Рус. мед. журн.* 2010; 18 (10): 634–7.
3. Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Скворцов АА и др. Клинико-гемодинамические и нейрогуморальные эффекты длительной терапии бисопрололом больных с тяжелой ХСН. *Кардиология.* 2003; 10: 11–22.
4. Arosio E, De Marchi S, Prior M et al. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients undergoing isometric stress. *J Hypertens* 2002; 20: 1793–7.
5. Brett SE, Forte P, Chowienczyk et al. Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systemic vascular resistance in patients with essential hypertension. *Clin Drug Invest* 2002; 22: 355–9.
6. Benjamin E, Wolf P, D'Agostino R et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946–52.
7. Упрямова ЕЮ, Клименко В.С., Козлов С.П. и др. Использование холтеровского мониторирования электрокардиограммы в оценке адекватности анестезиологического пособия. *Анестезиология и кардиореанимация.* 2009; 1: 56–60.





# Оценка амбулаторной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и факторов, влияющих на ее проведение

В.А.Сергеева, С.В.Майорова

Кафедра госпитальной терапии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России

## Введение

Оставаясь самым частым нарушением сердечного ритма в популяции [2, 11, 30], по мнению многих авторов, фибрилляция предсердий (ФП) практически стала эпидемией XXI в. [26, 27, 33].

Являясь сама по себе независимым предиктором смерти [16, 31], ФП приводит к развитию сердечной недостаточности и тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Среди последних наибольшее значение имеет кардиоэмболический ишемический инсульт (КЭИ), который часто имеет большие размеры, предрасполагает к наиболее тяжелому течению и является непосредственной угрозой жизни больных. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2008 г. ишемический инсульт явился причиной смерти у 7,3 млн человек. Исходя из того, что у пациентов с ФП частота развития ишемического инсульта в 5 раз выше по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [36], проблема ТЭО при ФП требует пристального внимания.

Известно, что распространенность ФП увеличивается с возрастом [11, 13, 21, 22, 30] наряду с риском возникновения КЭИ, вплоть до 14% в год среди лиц в возрастной группе старше 80 лет [18, 24, 35].

Последнее время предметом изучения стали половые различия в особенностях ТЭО и летальности от них у пациентов с ФП [20]. Было выявлено, что до 75 лет ФП чаще встречается у мужчин, а после 75 лет 60% больных с ФП – женщины [8]. По данным Копенгагенского исследования, риск развития ишемического инсульта у женщин с ФП в 4,6 раза, а смертность – в 2,5 раза выше, чем у мужчин [7]. Гендерные различия с превалированием высокого риска тромбоэмболий у женщин могут быть связаны с особенностями свертывающей системы крови и влиянием соответствующих половых гормонов, а также с большей частотой распространения среди женщин ревматических пороков сердца (2/3 больных с митральным стенозом – женщины) [34].

Помимо возраста и пола, на риск возникновения КЭИ влияет еще целый ряд факторов: наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и других, оценка значимости которых в развитии ТЭО привела к созданию стандартизованных шкал, среди них в настоящее время общепризнанной является шкала CHA2DS2-VASc [9, 10, 19, 24]. Согласно CHA2DS2-VASc все факторы риска (ФР) условно (в зависимости от «стоимости» в баллах) разделены на 2 категории: «большие» и «клинически значимые, небольшие». После проведения стратификации ФР КЭИ по данной шкале определяется дальнейшая тактика ведения конкретного пациента в зависимости от количества набранных баллов. Так, 2 балла и более следует считать высоким риском КЭИ и в качестве антитромботической терапии (АТТ) назначать больным с ФП пероральные антикоагулянты (ПАК).

Одним из грозных осложнений АТТ является развитие кровотечений, в том числе внутримозговых, непосредственно угрожающих жизни больного, – в связи с этим для стратификации рисков кровотечений введена в употребление шкала HAS-BLED, в которой разные клинические состояния, влияющие на повышение риска кровотечения, имеют ценность по 1 баллу [9, 15]. При количестве баллов, равном 3 и выше, риск развития кровотечения у пациента с ФП считается высоким. Многие факторы шкалы HAS-BLED имеют модифицируемый характер и при адекватном ведении больного могут быть нивелированы лечащим врачом – например, АГ, злоупотребление алкоголем, сопутствующий прием пациентом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [3, 28]. В целом высокий балл по шкале HAS-BLED не является причиной отмены ПАК, а лишь требует более тщательного контроля их назначения.

Наряду с антиаритмической терапией в лечении ФП адекватной АТТ в настоящее время отводится ведущая роль, что связано с существенным улучшением прогноза таких пациентов. В частности, метаанализ контролируемых исследований показал, что применение пероральных антагонистов витамина К снижает суммарный риск развития КЭИ на 67% [12, 14, 32]. Причем этот эффект сопоставим при проведении первичной и вторичной профилактики инсульта, а также в отношении инвалидизирующего и неинвалидизирующего инсульта.

На сегодняшний день варфарин – антагонист витамина К – является стандартным средством эффективной профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП. Однако ряд трудностей, связанных с приемом этого препарата, – прежде всего контроль международного нормализованного отношения (МНО) и риск развития жизнеугрожающих кровотечений [1], – не способствует широкому его назначению лечащими врачами пациентам с ФП, и зачастую в реальности АТТ этой категории больных ограничивается приемом антиагрегантов (АА).

Последние годы активно внедряются препараты новой генерации – прямые ингибиторы тромбина, так называемые гатраны (дабигатран этексилат, AZD0837) и ингибиторы фактора Ха, так называемые ксабаны (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан, YM150).

Эффективность и относительная безопасность новых ПАК, подтвержденные в нескольких крупных исследованиях последних лет (RE-LY, ROCKET-AF, AVERROES), позволили включить их сначала в 2010 г. в рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по лечению больных с ФП, а в последующем, в 2012 г., – в рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кар-

диостимуляции (ВНОА) в качестве препаратов 1-й линии АТТ у пациентов с ФП при условии отсутствия гемодинамически значимых пороков или протезов клапанов сердца, тяжелой почечной недостаточности, выраженных заболеваний печени, внутричерепного кровотечения в анамнезе, а также недавнего ишемического инсульта [5, 6, 25].

Новые ПАК не требуют титрования дозы и контроля показателей МНО в отличие от антагонистов витамина К. Для проверки наличия их антикоагулянтного действия рекомендованы неспецифические коагуляционные тесты, тем не менее отсутствие достаточного опыта применения в Российской Федерации и высокая стоимость препятствуют их широкому распространению в реальной клинической практике.

Таким образом, несмотря на простоту и доступность системы стратификации рисков ТЭО при ФП, большой арсенал антитромботических препаратов, в лечении таких больных возникают определенные трудности. В нашем исследовании при оценке АТТ пациентов с ФП мы постарались учесть ее особенности у разных категорий больных и выявить некоторые факторы, способствующие неадекватному ведению таких пациентов лечащими врачами.

Целью настоящего исследования стала оценка проводимой на амбулаторном этапе АТТ и разных факторов, способных оказать влияние на проведение данной терапии.

#### Материалы и методы

В исследование были включены 100 пациентов (54 мужчины и 46 женщин) с ФП, госпитализированных в стационары кардиологического профиля нескольких клинических больниц г. Саратова (ГУЗ ОКБ, МУЗ 1-я ГКБ им. Ю.Я.Гордеева). В большинстве случаев причиной госпитализации послужило ухудшение состояния на фоне декомпенсации ХСН.

На I этапе нашего исследования была проведена работа с архивной документацией для оценки АТТ, осуществляемой на амбулаторном этапе, наряду с анкетированием пациентов по данному вопросу. После получения результатов лабораторно-инструментального исследования производилась стратификация риска КЭИ по шкале CHA2DS2-VASc и риска кровотечений по шкале HAS-BLED, кроме того, осуществлялся тщательный сбор анамнеза об особенностях течения ФП. На II этапе сопоставлены полученные данные и проводимая в реальности АТТ, что позволило оценить ее адекватность. Все пациенты участвовали в исследовании добровольно, согласие на статистическую обработку личной информации получено.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакетов Microsoft Excel 2010, StatPlus 2009 Professional.

#### Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов с ФП (n=100) в нашем исследовании составил  $64,95 \pm 1,15$  года. Из всех участников исследования 46% были женщины, 54% – мужчины. Преобладали жители г. Саратова – 47%, 27% составили жители районных центров и 27% – сельской местности.

Для более полной характеристики группы включенных в исследование пациентов приводим некоторые клинические факторы. Средняя продолжительность ФП в общей группе составила  $7,14 \pm 0,87$  года. У 44% имелась постоянная форма ФП, у 49% – персистирующая, 7% больных имели пароксизмальную ФП. Среди причин, способствующих возникновению ФП, преобладала атеросклеротическая болезнь сердца – 53%, у 32% был в анамнезе инфаркт миокарда, дисфункция щитовидной железы – у 21%, миокардит – у 6%, инфекционный эндокардит – у 2%, злоупотребляли алкоголем 8%

Рис. 1. Структура проводимой АТТ у пациентов с высоким риском ТЭО.

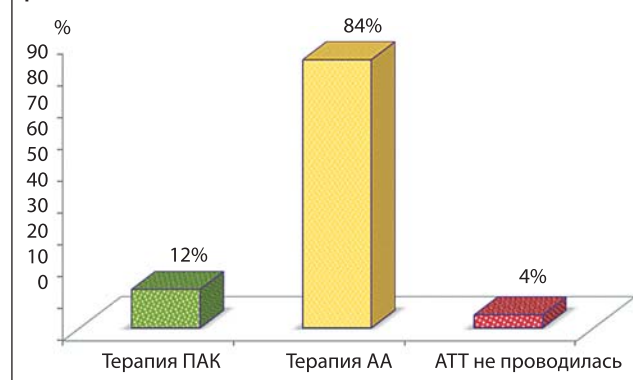
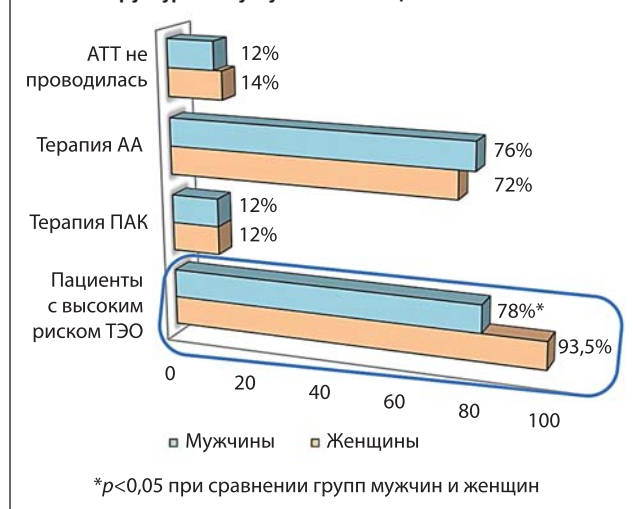


Рис. 2. Распределение пациентов по половому составу.



Рис. 3. Структура АТТ у мужчин и женщин.



пациентов. Среди ФР развития ФП ожирение наблюдалось у 50% больных, хроническая болезнь почек – у 30%, сахарный диабет – у 18% участников исследования, у 6% – хроническая обструктивная болезнь легких, у 2% – выявлено обструктивное апноэ. Сочетание нескольких ФР имелось у 33% пациентов.

Стратификация риска ТЭО была проведена по рекомендованной в настоящее время шкале CHA2DS2-VASc. Согласно действующим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО), ВНОА и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов (АССХ) по диагностике и лечению ФП от 2012 г. при количестве набранных баллов по этой шкале, равном 2 и более, в качестве профилактики развития КЭИ больным показан прием ПАК. В общей базе пациентов среднее значение индекса CHA2DS2-VASc, отражающее риск развития КЭИ, со-

ставило  $3,25 \pm 0,17$ . Среди обследованных у подавляющего большинства (85%) выявлен высокий риск развития КЭИ, пациентов с низким риском развития ТЭО оказалось 15%. В группе больных с высоким риском КЭИ по шкале CHA2DS2-VASc нами была оценена АТТ. Только 12% обследованных из этой группы принимали ПАК (в большинстве случаев в сочетании с АА). При оценке проводимой терапии ПАК установлено, что в 100% случаев назначался варфарин – самый распространенный традиционный ПАК в России, являющийся антагонистом витамина К. Из группы участников исследования с высоким риском КЭИ 84% принимали только АА, 4% АТТ не проводилась вообще. Таким образом, адекватной АТТ не проводилось у подавляющего большинства пациентов (рис. 1).

Кроме того, согласно нашим результатам в значительном большинстве случаев лечащие врачи в качестве профилактики КЭИ ограничивались назначением АА. Применение АА в качестве АТТ у пациентов с ФП является некорректным, так как не обеспечивает защиты от ТЭО, что было доказано в ряде масштабных исследований (ВАFТА, SPAF-I, ACTIVE OP). Согласно рекомендациям РКО, ВНОА и АССХ по диагностике и лечению ФП от 2012 г. применение АА оправдывает себя только в том случае, если пациент отказывается принимать любые ПАК. Хотя и этот момент требует дальнейшего обсуждения. Комбинацию ПАК и АА также нельзя назвать рациональной АТТ, так как в отсутствие преимуществ в профилактике ТЭО по сравнению с монотерапией ПАК вызывает больший риск развития геморрагических осложнений.

При анализе проводимой АТТ у мужчин и женщин были получены определенные данные (рис. 2).

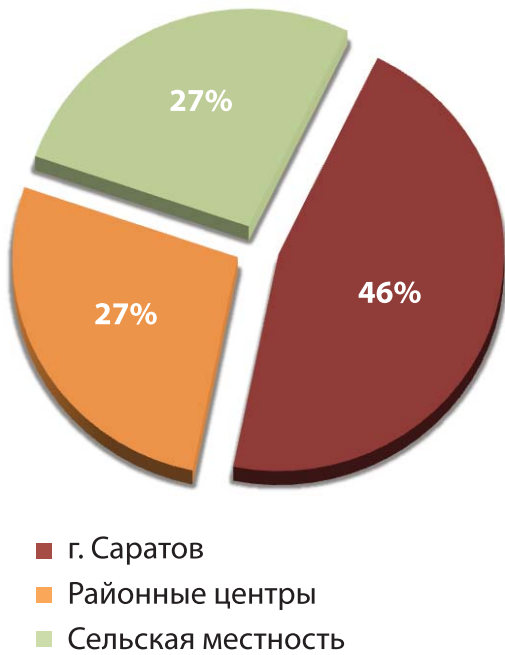
Стратификация риска ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc среди пациентов-женщин показала, что только 6,5% не нуждались в приеме ПАК (сумма баллов по шкале равнялась 1), у остальных 93,5%, имевших высокий риск развития КЭИ, в качестве адекватной профилактики ТЭО должна была рассматриваться терапия ПАК. Среди ФР ТЭО у женщин преобладали ХСН II–IV класса по NYHA – New York Heart Association (98%), АГ (89%), перенесенный инфаркт миокарда (35%).

Группу низкого риска ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc (до 2 баллов) составили 22% мужчин, остальные 78% (имевшие 2 балла и более) вошли в группу пациентов с высоким риском ТЭО. Среди ФР ТЭО преобладали ХСН II–IV класса по NYHA (96%), АГ (83%), перенесенный инфаркт миокарда (30%). Таким образом, в нашем исследовании при практически одинаковом распределении пациентов по половому составу у женщин имелся больший риск развития ТЭО по сравнению с мужчинами ( $p < 0,05$ ); рис. 3.

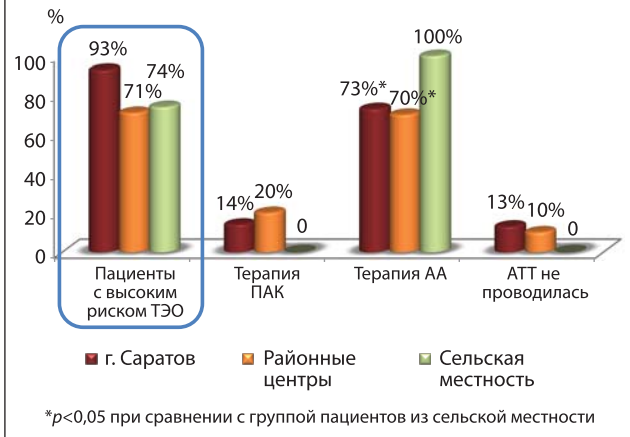
Данные популяционных и когортных исследований также указывают на более высокий риск ТЭО у женщин [20, 37]. Оценка реальной структуры АТТ в группе женщин, относящихся к категории высокого риска по ТЭО, показала: только 12% получали ПАК, при этом 60% из них получали их в комбинации с АА, 72% принимали только АА, 14% пациенток вообще не получали АТТ, несмотря на высокий риск ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc. В группе мужчин, нуждающихся в приеме ПАК, ситуация почти полностью повторилась: 12% получали ПАК (2/3 из них принимали также АА), 76% получали только АА, 12% не получали никакой АТТ. Таким образом, подход к проведению АТТ как среди мужчин, так и среди женщин оказался абсолютно неадекватным (см. рис. 3).

При изучении особенностей проводимой АТТ в зависимости от места проживания пациентов (рис. 4, 5) были выявлены следующие данные. В группе жителей областного центра 93% пациентов составили группу высокого риска по развитию ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc и, соответственно, нуждались в приеме ПАК. Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc в этой группе паци-

**Рис. 4. Распределение пациентов в зависимости от места проживания.**



**Рис. 5. Структура АТТ пациентов в зависимости от места проживания.**



ентов составил  $3,39 \pm 0,20$ . Среди жителей районных центров в группе с высоким риском ТЭО оказались 71% пациентов, средний балл по шкале CHA2DS2-VASc –  $3,04 \pm 0,38$ . В группе пациентов, проживающих в сельской местности, 74% пациентов имели высокий риск развития КЭИ по шкале CHA2DS2-VASc, средний балл составил в этой группе  $3,15 \pm 0,37$ . В качестве ПАК во всех случаях назначался варфарин. Среди пациентов – жителей г. Саратова в группе высокого риска только 14% получали варфарин, 1/2 из них принимали его в сочетании с АА, 73% получали только АА, остальным 13% пациентов АТТ не проводилась.

В группе жителей районных центров, нуждающихся в приеме ПАК, только 20% получали варфарин, 45% из них принимали также и АА, 70% получали только АА и у 10% пациентов АТТ не проводилась. У жителей сельской местности из группы высокого риска развития ТЭО ни один пациент не получал ПАК, однако в 100% случаев наблюдался прием АА (см. рис. 5). Таким образом, на амбулаторном этапе большинству пациентов области с ФП не проводятся необходимые медикаментозные мероприятия по профилактике ТЭО, особенно проживающим в сельской местности вдали от крупных медицинских учреждений.

Согласно рекомендациям РКО, ВНОА и АССХ по диагностике и лечению ФП от 2012 г. подход к АТТ у боль-

**Рис. 6. Распределение пациентов по форме ФП.**



**Рис. 7. Структура АТТ в зависимости от формы ФП.**



ных с ФП должен основываться не на форме самой аритмии, а на суммарном риске ТЭО у конкретного пациента. Доказано, что наличие пароксизмальной формы ФП так же ассоциируется с увеличением риска инсульта, как и наличие постоянной или персистирующей формы ФП [10]. Группа пациентов с постоянной формой ФП в нашем исследовании составила 44%, с персистирующей – 49% и с пароксизмальной – 7% (рис. 6).

Среднее значение по шкале CHA2DS2-VASc в группе постоянной ФП составило  $3,63 \pm 0,24$  балла, в группе персистирующей ФП –  $3,22 \pm 0,23$  балла, в группе пароксизмальной ФП –  $2,0 \pm 0,49$  балла. Среди пациентов с постоянной ФП группа с высоким риском ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc составила 91%, в группе персистирующей ФП – 82%, с пароксизмальной ФП – 71%, следовательно, данным пациентам была показана АТТ с использованием ПАК. Получали данные препараты в группе постоянной ФП 11% пациентов (1/2 – в сочетании с АА), в группе персистирующей ФП – 12% (1/3 – в сочетании с АА) и ни одного пациента из группы пароксизмальной ФП. АА в группе высокого риска развития ТЭО с постоянной ФП принимали 93% пациентов, с персистирующей – 81%, с пароксизмальной – 43% (рис. 7).

При анализе АТТ в целом выявлено, что во всех группах проводились неоднократные госпитализации в связи с ухудшением состояния, 42% пациентов назначались ПАК (при проведении кардиоверсии), однако при выписке на амбулаторный этап они не рекомендовались. Таким образом, ни в одной из групп пациентов не проводилось адекватной терапии ПАК. В группе особого риска развития КЭИ оказались пациенты с пароксизмальной формой ФП, которым, несмотря на высокий риск по шкале CHA2DS2-VASc, АТТ не проводилась. Возможно, с одной стороны, это объясняется сложностью диагностики этой формы ФП, требующей динамического наблюдения за больным с использованием методов длительного мониторинга ЭКГ, а с другой – недооценкой лечащими врачами риска ТЭО у пациентов при этой форме ФП.

Как показал проведенный анализ, большинство пациентов с ФП не защищены от неблагоприятных последствий ввиду отсутствия адекватной профилактики ТЭО. Данная ситуация требует дальнейшего глубокого изучения. Мы предприняли попытку оценить факторы, способные оказать влияние на проведение АТТ на амбулаторном этапе (рис. 8).

Для оценки возможных факторов, способных повлиять на назначение адекватной АТТ пациентам с ФП лечащими врачами, мы проанализировали группу обследованных с высоким риском ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc, которым не назначались ПАК. В нее вошли 85% пациентов. Средний возраст –  $69,65 \pm 1,09$  года. Группу составили 54% мужчин и 46% женщин; преобладающее большинство (76%) имели среднее и среднеспециальное образование, почти 1/2 (44%) всех пациентов – жители г. Саратова, остальные 26% – из районных центров области и 30% – сельские жители. Наше внимание мы сосредоточили на некоторых очевидных клинических и технических моментах в ведении этой категории пациентов.

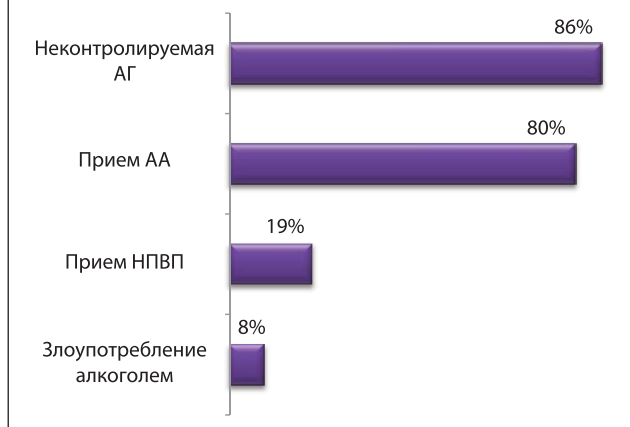
ФП часто протекает бессимптомно и долгое время может оставаться недиагностированной [16]. Бессимптомные эпизоды могут наблюдаться при любой форме ФП. Такое течение заболевания способствует тому, что первыми проявлениями ФП могут быть ТЭО. В обследованной группе пациентов мы определили выраженность клинических симптомов самой аритмии с помощью индекса EHRA (European Heart Rhythm Association). Шкала EHRA предполагает анализ только симптомов, которые связаны с ФП и проходят или уменьшаются после восстановления синусового ритма или эффективного контроля частоты сердечных сокращений. Так, среди обследованных 4% не отмечали каких-либо симптомов (класс I), связанных с аритмией, легкие симптомы были выявлены у 24% (класс II), выраженные симптомы, ограничивающие повседневную активность, – у 72% (классы III и IV). Группа пациентов с «немым» течением ФП требует пристального внимания лечащего врача и должна настораживать в отношении развития ТЭО, при наличии высокого риска развития КЭИ по шкале CHA2DS2-VASc таким пациентам необходимо назначать ПАК.

Препаратом выбора в лечении больных с ФП с высоким риском ТЭО в Российской Федерации по-прежнему остается варфарин – антагонист витамина К. Одним из определяющих факторов назначения антагонистов витамина К является наличие возможности у пациента контроля МНО, который показывает уровень антикоагуляционного действия данной группы препаратов. В группе пациентов высокого риска ТЭО у 32% такой возможности не было, 62% обследованных имели возможность контролировать данный показатель. Следует учесть, что значительное число пациентов просто не владели информацией о диагностических возможностях ближайших лечебно-профилактических учреждений либо не осознавали значимость регу-

Рис. 8. Факторы, влияющие на проведение адекватной АТТ.



Рис. 9. Модифицируемые ФР развития кровотечения.



лярного контроля МНО, в связи с чем данный показатель, скорее всего, в реальности выше, так как только 26% пациентов из данной группы проживали в сельской местности на некотором отдалении от лечебных учреждений. Отдельного внимания требует и тот факт, что среди пациентов с возможностью амбулаторного контроля МНО по месту жительства при измерении данного показателя в рамках нашего исследования только у 27% был достигнут его целевой уровень (2,0–3,0).

Развитие кровотечений, особенно внутримозговых, является одним из грозных осложнений АТТ, ограничивающих ее применение и вызывающих тревогу у лечащих врачей при назначении соответствующей терапии. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ по диагностике и лечению ФП от 2012 г. для стратификации риска геморрагических осложнений предлагают использовать шкалу HAS-BLED. При наличии у пациента 3 баллов и более по этой шкале риск развития кровотечения оценивается как «высокий». В обследованной группе высокий риск развития геморрагических осложнений имели 52% пациентов. Максимальное значение по шкале HAS-BLED составило 5 баллов и только у 2 пациентов. Средний балл составил  $2,56 \pm 0,11$ . Необходимо отметить, что в самой шкале HAS-BLED есть модифицируемые факторы, на которые могут повлиять как лечащий врач, так и сам пациент. Это контроль артериального давления, прием пациентом НПВП и АА, злоупотребление алкоголем. В группе пациентов с высоким риском кровотечения по HAS-BLED оказалось, что контроль артериального давления не достигнут у 93%, у 27% был выявлен постоянный прием НПВП, 81% постоянно принимали АА, 11% пациентов злоупотребляли алкоголем (рис. 9). Коррекция данных факторов может значительно снизить риск развития геморрагических осложнений у конкретного пациента. Следовательно, высокий риск кровотечений по шкале

HAS-BLED не может служить причиной отказа от выбора ПАК для лечения пациентов с ФП, имеющих, в свою очередь, высокий риск КЭИ по шкале CHA2DS2-VASc, что подтверждается проведенными клиническими исследованиями [17, 23].

Важным фактором в проведении АТТ у пациентов с ФП является осведомленность их самих о необходимости проведения данной терапии. Только 34% обследованных при анкетировании указали в качестве цели назначения ПАК «разжижение крови», однако даже среди пациентов, получавших ПАК, только 27% осознали необходимость и имели представление о возможных неблагоприятных исходах своего заболевания. Неутешительным остался уровень информированности пациентов и в отношении контроля МНО, о котором мы уже упоминали. Все это может негативно сказаться на приверженности АТТ у пациентов с ФП в целом.

## Выводы

В данный момент на амбулаторном этапе ситуация с назначением АТТ остается достаточно сложной. Большинство пациентов с ФП и высоким риском КЭО не защищены от неблагоприятных исходов из-за отсутствия адекватной АТТ. Особого внимания среди этой категории заслуживают женщины, пациенты с малосимптомным течением ФП и пароксизмальной формой ФП, а также жители сельской местности, проживающие на некотором удалении от лечебно-профилактических учреждений.

Анализ возможных факторов, способных повлиять на отказ от назначения ПАК, показал, что все они требуют детального анализа лечащим врачом. Высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED у пациента с ФП требует взвешенного и дифференцированного подхода с учетом наличия модифицируемых ФР и не может служить причиной отказа от назначения ПАК. По-прежнему, несмотря на внедрение препаратов новой генерации, не требующих отслеживания показателей свертываемости крови, наиболее распространенным и доступным остается варфарин, прием которого необходимо сопровождать контролем МНО. В связи с этим одной из причин отказа от его назначения следует считать отсутствие возможности контроля МНО у пациентов сельской местности из-за удаленного расположения лечебных учреждений.

Информированность пациентов о необходимости проведения им АТТ остается на очень низком уровне. Владение информацией пациентами в полной мере может положительно сказаться на их приверженности терапии ПАК, а также заинтересованности в поиске возможностей контроля МНО при терапии варфарином.

В целом низкий процент назначений ПАК во всех группах пациентов с ФП требует дальнейшего всестороннего изучения и анализа. В качестве одной из необходимых мер по улучшению ситуации следует рассмотреть вопрос обучения и дополнительного информирования практикующих врачей о значимости и необходимости проведения АТТ для пациентов с ФП в рамках специализированных конференций и семинаров, а также самих пациентов – в рамках школ для пациентов в условиях профильных стационаров.

## Литература

1. Аркадьева Г.В., Радзевич А.Э. Длительная терапия варфарином у больных с мерцательной аритмией без поражения клапанов сердца с целью профилактики тромбоэмболических осложнений. *Рос. кардиол. журн.* 2005; 6: 50–6.
2. Сердечная Е.В., Татарский Б.А., Истомина Т.А. Эпидемиология фибрилляции предсердий. *Экология человека.* 2009; 11: 48–54.
3. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y et al. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA and HAS-BLED bleeding risk prediction scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS study. *JACC* 2012; 60: 861–7.
4. Boriani G, Boito GL, Padeletti L et al. Italian AT-500 Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke* 2011; 42: 1768–70.

5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
6. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.
7. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N et al. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2004; 94: 889–94.
8. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N et al. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2003; 92: 1419–23.
9. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33: 1500–10.
10. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 967–75.
11. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–5.
12. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
13. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–53.
14. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99: 295–304.
15. Jabangir A, Lee V, Friedman PA et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007; 115: 3050–6.
16. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28: 2803–17.
17. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 126: 860–5.
18. Lin LY, Lee CH, Yu CC et al. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation – a nationwide database analysis. *Atherosclerosis* 2011; 217: 292–5.
19. Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl. 1): 344–51.
20. Michelena HI, Ezekowitz MD. Atrial fibrillation: are there gender differences? *J Gen Intern Med* 2000; 3: 44–9.
21. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119–25.
22. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1534–9.
23. Olesen JB, Lip GY, Lindbardsen J et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106: 739–49.
24. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Br Med J* 2011; 342.
25. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
26. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455–61.
27. Coyne KS, Grandy S, Paramore C et al. Resource use and costs associated with atrial fibrillation in the US. *Circulation* 2004; 110 (Suppl. III): 826–32.
28. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a 'real world' anticoagulated atrial fibrillation population. *Chest* 2012; <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-0608>; doi:10.1378/chest.12-0608
29. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; 30: 1038–45.
30. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516–21.
31. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359–64.
32. Stroke in AF working group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546–54.
33. Flaherty ML, Kissela B, Woo D et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68: 116–21.
34. Turtzo LC, McCullough LD. Sex Differences in Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 462–74.
35. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2009; 40: 1410–6.
36. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687–91.
37. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS et al. Impact of Atrial Fibrillation on Mortality, Stroke, and Medical Costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 229–34.

# Исследование эффективности применения генерического розувастатина при цереброваскулярных заболеваниях\*

Ласло Сапари, Гергей Фехер  
Кафедра общей медицины Печского университета, Венгрия;  
Неврологическая клиника, г. Печ, Венгрия

Взаимосвязь повышенного уровня холестерина с ростом заболеваемости и смертности по причине атеросклеротического поражения сосудов головного мозга является давно установленным фактом [1]. Значительное число проведенных исследований подтверждает данную взаимосвязь [2]. У больных с высоким кардиоваскулярным риском, а также с риском развития транзиторной ишемической атаки (ТИА) или ишемического инсульта лечение статинами значительно снижает вероятность развития нового цереброваскулярного события. Таким образом, лечение статинами наряду с антитромбоцитарной терапией является важным средством профилактики цереброваскулярных заболеваний. Помимо снижения уровня холестерина, отмечаются также и другие благоприятные плейотропные эффекты: статины уменьшают выраженность коронарного атеросклероза, обладают противовоспалительным эффектом, а также улучшают эндотелиальную функцию, препятствуют агрегации тромбоцитов. Предположительно, они обладают и нейропротектным действием [3–6].

Приведенные многоцентровые исследования и основанные на них метаанализы, выполненные с использованием оригинальных лекарственных препаратов, проводились на основании принципов доказательной медицины. Действующее вещество оригинальных препаратов является результатом новых разработок, оно ранее не существовало или не использовалось в лечебной практике [7]. Молекула нового лекарственного препарата на много лет защищена патентом. Фармацевтическая фирма – держатель патента является единственной компанией, имеющей право производить и продавать данный лекарственный препарат [7, 8]. После окончания времени действия патента компания – разработчик и производитель инновационного препарата обязана опубликовать основную информацию о действующем веществе, после чего его разрешается воспроизводить. Таким образом на лекарственный рынок выходят лекарственные препараты-генерики. Для получения регистрационного удостоверения на определенный генерический препарат и разрешения на его продажу необходимо провести исследование биоэквивалентности [7, 8].

В ходе исследования биоэквивалентности фармакокинетические параметры генерического препарата сравнивают с параметрами оригинального лекарственного средства. Для проведения исследований обычно привлекают здоровых добровольцев, которые заданным способом и через заданный период времени принимают сначала один, а затем, через несколько недель, другой препарат. После применения лекарственного препарата определяют концентрацию в крови действующего вещества (веществ) и сравнивают полученные концентрации. Допустимые отклонения в фармакокинетических параметрах составляют  $\pm 20\%$  [7, 8].

Цена генерических препаратов обычно значительно ниже цены оригинальных препаратов и, таким образом, представляет значительно меньшую финансовую нагрузку для больных и учреждений здравоохранения, что играет большую роль в формировании приверженности терапевтическому лечению [8].

Учитывая, что исследования биоэквивалентности проводятся на здоровых добровольцах, многие врачи не убеждены в эффективности генерических препаратов [8].

Целью нашего исследования является изучение эффективности и безопасности розувастатина компании «Гедеон Рихтер» при цереброваскулярных заболеваниях.

## Материалы и методы

Настоящая публикация содержит информацию по результатам обследования 109 больных, страдающих цереброваскулярными заболеваниями по ишемическому типу, получающих лечение в нашей клинике в период с апреля 2010 по июль 2011 г. (средний возраст составил  $72,4 \pm 6,8$  года). Подробные данные приведены в табл. 1.

Диагноз ТИА/ишемический инсульт устанавливали на основании клинического обследования и визуализирующих методов исследования (компьютерная то-

Таблица 1. Параметры по исследуемым больным при первом визите

Число исследуемых пациентов	109
Средний возраст, лет	$72,4 \pm 0,12$
Соотношение «мужчина/женщина»	0,62
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$27,32 \pm 0,05$
Курение, %	22
Сахарный диабет, %	17
Дислипидемия, %	27
Артериальная гипертония, %	65
Ишемическая болезнь сердца, %	34
Предшествующая ТИА, %	100
Хроническая венозная недостаточность, %	14
<b>Предшествующая терапия</b>	
$\beta$ -Адреноблокаторы, %	41
$\alpha$ -Адреноблокаторы, %	10
Ингибиторы АПФ, %	79
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, %	17
Блокаторы кальциевых каналов, %	31
Нитраты, %	14
Ацетилсалициловая кислота, %	36
Клопидогрел, %	46
Ацетилсалициловая кислота + дипиридамо́л, %	18

\*Первичная публикация статьи: Медицинский еженедельник. 2014; 153 (22): 857–60.

**Таблица 2. Исходные и контрольные параметры**

Показатель	Исходное значение	Через 12 нед
Холестерин, ммоль/л	5,47±0,93	3,88±0,46**
ЛПНП, ммоль/л	3,16±0,56	1,84±0,2**
ЛПВП, ммоль/л	1,27±0,45	1,36±0,15
ТГ, ммоль/л	1,77±0,75	1,33±0,5*
СРБ, мг/л	3,73±0,43	2,82±0,4*
Мочевина, ммоль/л	5,98±1,7	5,96±1,7
Креатинин, мкмоль/л	67,45±13,2	67,1±15,5
СКФ, мл/мин	>60	>60

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

мография, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная ангиография, дуплексное сканирование каротидных артерий, дигитальная субтракционная ангиография). Все пациенты через 7 дней после события (ТИА/ишемический инсульт) в качестве терапевтического лечения получали 20 мг розувастатина компании «Гедеон Рихтер» (Хетер® – торговое наименование препарата Мертенил® в Венгрии), эффективность воздействия оценивали спустя 12 нед. В качестве дополнительной терапии при наличии сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, пациенты получали препараты в соответствии с действующими рекомендациями, а также препараты, препятствующие агрегации тромбоцитов.

В начале лечения, а затем через 3 мес проводили лабораторные исследования, в том числе включающие определение липидного профиля, содержания натрия, калия, азота мочевины, креатинина, показателей функции печени, креатинкиназы, С-реактивного белка (СРБ). Больные сообщали о всех жалобах, связанных с лечением.

Учитывались критерии исключения: состояния, препятствующие назначению статинов, гематологические, онкологические заболевания, нарушение функции печени и почек и т.д.

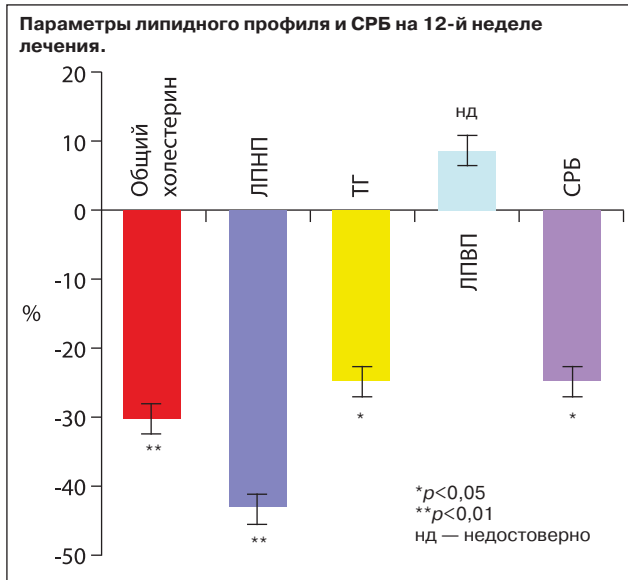
### Результаты

Применение розувастатина компании «Гедеон Рихтер» привело к значительному снижению концентрации общего холестерина (в среднем с 5,47 до 3,88 ммоль/л,  $p < 0,01$ ), липопротеидов низкой плотности – ЛПНП (в среднем с 3,16 до 1,84 ммоль/л,  $p < 0,01$ ) и триглицеридов – ТГ (в среднем с 1,77 до 1,33 ммоль/л,  $p < 0,05$ ). Увеличение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) не достигло высокого уровня (с 1,27 до 1,36 ммоль/л,  $p = 0,08$ ), в значениях СРБ нами наблюдалось значительное снижение (с 3,73 до 2,82 мг/л,  $p < 0,05$ ). Не было изменений в показателях функции почек обследуемых (табл. 2). В общей сложности было достигнуто снижение концентрации холестерина на 30%, холестерина ЛПНП – на 42%, ТГ и СРБ – на 25%, а также 9% увеличение концентрации ЛПВП (см. рисунок).

Нежелательные явления (НЯ) были отмечены у 5 больных, лишь у 2 (1,88%) НЯ расценены как нежелательный эффект лекарственного средства.

### Обсуждение

Терапия статинами является одним из основных путей профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Общеизвестно, что уровень липидов крови во многом определяет уровень риска развития ССО. Таблицы по стратификации риска существенно помогают в распределении больных по категориям [5]. При этом



важно иметь в виду целевые показатели, поскольку значения, превышающие желаемый уровень, однозначно сопряжены с негативным клиническим исходом [5, 6].

Согласно современным европейским рекомендациям вначале применяется монотерапия статином, в случае отсутствия достижения поставленной цели рассматривают возможность комбинированной терапии [6, 9]. Наряду с оценкой целей во всех случаях нужно стремиться к 50% сокращению уровня холестерина ЛПНП, что играет важную роль в приостановлении атеросклеротического поражения сосудов и, возможно, в его преодолении.

На основании результатов разных исследований статинов у больных, страдающих цереброваскулярными заболеваниями, принимая во внимание возможности статинов по снижению концентрации липидов крови, в качестве эффективной профилактической меры может быть рекомендована в первую очередь терапия статинами в высоких дозах, например, розувастатином (20 и 40 мг/сут) [5].

Очевидно, что цена оригинальных препаратов выше по сравнению с ценой генерических препаратов. Таким образом, применение генерических препаратов означает меньшую материальную нагрузку как для больных, так и для учреждений здравоохранения, а также играет свою роль в повышении приверженности больных лечению [10].

Исследованный нами розувастатин компании «Гедеон Рихтер» продемонстрировал клиническую эффективность в отношении снижения концентрации липидов крови, его эффективность сопоставима с эффективностью оригинальных препаратов [11, 12]. Больные цереброваскулярными заболеваниями при приеме розувастатина в суточной дозе 20 мг достигли показателей уровня липидов крови, очень близких к целевым значениям (очень строгим в данной категории больных): общий холестерин – менее 3,5 ммоль/л и ЛПНП – 1,8 ммоль/л. Принимая во внимание то, что достижение целевых показателей липидов крови представляет трудную задачу, а также то, что во всем мире наблюдаются серьезные проблемы по обеспечению препаратами больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, можно сказать, что наши результаты представляют интерес и для специалистов из других стран [5, 6].

Достоинно особого внимания то, что при приеме всего лишь 1 таблетки в день без существенной титрации дозы достигим удовлетворительный результат, что играет важную роль в формировании приверженности больных лечению.



Наблюдавшееся снижение уровня СРБ также должно приниматься во внимание, поскольку это свидетельствует в пользу более благоприятного исхода сосудистого заболевания [12]. Повышение концентрации ЛПВП также может играть позитивную роль, тогда как снижение концентрации ЛПВП однозначно сопряжено с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий [13].

НЯ встречались в незначительном количестве, в общей сложности лишь у одного больного было выявлено клинически значимое повышение ферментов печени, с прекращением терапии эти показатели нормализовались. У другого больного наблюдался зуд, что однозначно могло быть связано с фактом применения препарата. Прочих существенных НЯ отмечено не было.

Ранее предполагавшаяся возможность развития нарушения функции почек не реализовалась, показатели СКФ у больных значительно не изменялись, хотя длительное наблюдение данного показателя у обследуемой популяции не завершено [14].

В заключение хотелось бы сказать, что на основании нашего исследования можно сделать вывод, что исследованный препарат – розувастатин компании «Гедеон Рихтер» – обладает выраженным действием в отношении снижения концентрации липидов крови наряду с благоприятными дополнительными эффектами на состояние больных, страдающих цереброваскулярными заболеваниями.

#### Литература

1. Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a metaanalysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829–39.

2. Cobain MR, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr et al. Lifetime risk for developing dyslipidemia: the Framingham Offspring Study. *Am J Med* 2007; 120: 623–30.

3. Mills EJ, Rachlis B, Wu P et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1769–81.

4. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8: 453–63.

5. Feber A. Statin therapy in patients with cerebrovascular disorders. [Statinkezelés cerebrovaszkuláris betegekben.] *H3áziorvos Továbbképző Szemle* 2009; 14: 519–25.

6. Feber A, Pusch G, Koltai K et al. Statin therapy in the primary and the secondary prevention of ischaemic cerebrovascular diseases. *Int J Cardiol* 2011; 148: 131–8.

7. [http://www.webbeteg.hu/cikkek/jogi\\_esetek/1385/generikuskontra-originalis-gyogyszerek](http://www.webbeteg.hu/cikkek/jogi_esetek/1385/generikuskontra-originalis-gyogyszerek) [Hungarian].

8. Feber A, Pusch G, Harang G et al. Generic statins in cardiovascular medicine. *J Bioequiv Availab* 2012. Doi: 10.4172/jbb.S2-003

9. 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). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.

10. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2514–26.

11. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344–53.

12. Kostapanos MS, Elisaf MS. JUPITER and satellites: Clinical implications of the JUPITER study and its secondary analyses. *World J Cardiol* 2011; 3: 207–14.

13. Jafri H, Alsbeikh-Ali AA, Karas RH. Meta-analysis: statin therapy does not alter the association between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 2010; 153: 800–8.

14. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10: 11–28.

## Роль триметазидина как энергетического модулятора в регуляции метаболизма миокарда при ишемической болезни сердца

Г.Б.Дорофеева, И.В.Дорофеев, Ю.В.Трофимова

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России

**З**аболелания сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза – хронические состояния, развивающиеся и прогрессирующие на протяжении всей жизни, остаются наиболее актуальными проблемами здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной инвалидности и смертности. Экспертами Всемирной организации здравоохранения прогнозируется дальнейший рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, обусловленный особенностями образа жизни и старением населения.

В России вклад ССЗ в общую смертность составляет 57% [1]. Развитие ССЗ связано с особенностями образа жизни и наличием модифицированных факторов риска, таких как курение, артериальная гипертензия, недостаточная физическая активность, нездоровое питание, избыточная масса тела, психосоциальные факторы. Модификация факторов риска приводит к снижению заболеваемости и смертности от ССЗ [1].

Фармакотерапия ишемической болезни сердца (ИБС) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Предупреж-

дению развития кардиоваскулярных катастроф, улучшению прогноза, качества жизни у пациентов с ИБС способствуют стандартная медикаментозная терапия, которая направлена на уменьшение потребности миокарда в кислороде вследствие урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС), увеличение коронарного кровотока, снижения пред- и постнагрузки, что достигается применением β-адреноблокаторов (β-АБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов кальция (АК), нитратов, статинов, антиагрегантов [1–3]. Однако стандартная фармакотерапия пациентов с ИБС, направленная на уменьшение потребности миокарда в кислороде или на увеличение его доставки вследствие вазодилатации, может оказаться недостаточной для предупреждения ишемических эпизодов [1–3].

#### Ишемия и кардиоцитопротекция

Концепция метаболической защиты миокарда – кардиоцитопротекция – основана на применении миокардиальных цитопротекторов, оптимизирующих утилизацию кислорода и обмен энергетических субстратов в кардиомиоцитах, при этом субстраты

используют меньшее количество кислорода на одну единицу образуемого АТФ, происходит увеличение окисления глюкозы путем ингибирования окисления свободных жирных кислот (СЖК), что способствует коррекции процессов метаболизма в ишемизированном участке миокарда, снижению потребности миокарда в кислороде и оптимизации энергетического метаболизма миокарда [5]. На протяжении последних нескольких лет получены новые данные о влиянии миокардиальных цитопротекторов, способных модифицировать метаболизм кардиомиоцитов, на течение стабильной стенокардии и качество жизни пациентов с ИБС [6].

В нормальных физиологических условиях для энергообеспечения миокарда необходимы углеводы – глюкоза и СЖК [7, 8]. Глюкоза проникает через мембрану кардиомиоцитов с помощью специального белка-переносчика GLUT4, далее глюкоза и лактат в процессе гликолиза превращаются в пируват. При аэробном гликолизе из одной молекулы глюкозы синтезируются 32 молекулы АТФ, при анаэробном гликолизе – только две.

Таким образом, при окислении глюкозы в митохондриях синтезируется больше энергетических субстратов в расчете на 1 моль кислорода, чем при использовании жирных кислот. СЖК проникают через мембрану кардиомиоцитов, частично эстерифицируются с формированием триглицеридов, накапливающихся внутри клетки и превращающихся в активную форму – ацил-КоА (ацил-КоА), который в митохондриях вступает в цикл Кребса (трикарбоновых кислот). Основным энергетическим субстратом миокарда при достаточном количестве кислорода являются СЖК, которые служат источником от 60 до 80% АТФ. Для образования эквивалентного количества АТФ при окислении СЖК по сравнению с глюкозой необходимо на 10% больше кислорода, т.е. они менее выгодны как источник энергии. При развитии ишемии аэробное окисление СЖК и глюкозы снижается. Анаэробный гликолиз при развитии выраженной ишемии становится основным источником АТФ, для которого используются запасы гликогена. В кардиомиоцитах накапливаются промежуточные продукты обмена СЖК – ацилкарнитин, ацил-КоА, подавляется активность пируватдегидрогеназы, что приводит к снижению утилизации пирувата, который превращается в лактат и, накапливаясь вместе с  $H^+$ , приводит к снижению внутриклеточного pH и нарушению функции кардиомиоцитов. При прогрессировании ишемии выраженность этих нарушений возрастает, что способствует развитию ацидоза и последующей дисфункции кардиомиоцитов с развитием в них необратимых изменений. Кардиотоксический эффект СЖК при возникновении ишемии развивается вследствие того, что они способны ингибировать утилизацию глюкозы, снижать функцию митохондрий и скорость синтеза АТФ, повышать проницаемость клеточных мембран кардиомиоцитов для ионов кальция, что приводит к избыточному накоплению кальция внутри них и возможности последующего развития жизнеугрожающих тахикардий [7, 8].

Нарушения метаболизма миокарда при развитии ишемии представляют возможность для фармакологического воздействия, направленного на оптимизацию энергетического метаболизма миокарда, позволяющего ингибировать окисление СЖК и стимулировать внутриклеточный обмен глюкозы, вследствие чего субстраты используют меньшее количество кислорода на одну единицу синтезируемого АТФ. Таким действием обладают миокардиальные цитопротекторы, антиангинальный эффект которых связан не с гемодинамическим действием, а непосредственно с модификацией метаболизма кардиомиоцитов [9].

### Триметазидин

В современной клинической практике из миокардиальных цитопротекторов наиболее изученным и доказавшим свою эффективность является триметазидин модифицированного высвобождения (МВ), рекомендованный для лечения стабильной ИБС [10]. Триметазидин [производное пиперазина – 1-(2,3,4-триметоксисбензил) пиперазина дигидрохлорида] обладает антигипоксантами и антиоксидантной фармакологической эффективностью. Механизм действия триметазидина: препарат путем селективного ингибирования митохондриальной длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-КАТ) и, вероятно, карнитин-пальмитол-трансферазы-1 уменьшает окисление жирных кислот и стимулирует использование глюкозы.

При ишемии миокарда происходит повышенное окисление жирных кислот, приводящее к увеличению расхода кислорода на единицу АТФ, между тем потребность ишемизированного миокарда в кислороде увеличивается до критического состояния при дефиците кислорода [10–12]. За счет частичного ингибирования длинноцепочечной 3-КАТ, фермента, необходимого для окисления жирных кислот, уменьшения образования ацил-КоА и НАД•Н, триметазидин способствует разблокированию пируватдегидрогеназы и переключению энергетического метаболизма миокарда на утилизацию глюкозы путем более выгодного получения энергии – гликолиза (анаэробное расщепление глюкозы до лактата) и окислительного декарбоксилирования (аэробное окисление в цикле Кребса), что способствует синтезу большего количества молекул АТФ на одну потребляемую молекулу кислорода, снижению дефицита кислорода и улучшению баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, улучшению процессов метаболизма в ишемизированных кардиомиоцитах.

Следовательно, устранение дефицита внутриклеточного уровня АТФ, возникающего в условиях ишемии миокарда, составляет основу антиишемического кардиопротективного действия препарата. Под влиянием кардиопротективного эффекта препарата в отношении кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток обеспечивается защита миокарда от некроза и апоптоза, что способствует снижению тяжести и длительности эпизодов ишемии, повышению сократимости «спящего» миокарда и улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Кроме того, под действием триметазидина избыток СЖК, поступающих в кардиомиоциты, направляется на синтез фосфолипидов. Следствием этого является уменьшение содержания СЖК, увеличивается обмен мембранных фосфолипидов, что способствует их включению в мембрану кардиомиоцитов, снижению пассивной проницаемости мембран, и тем самым обеспечивается защита мембран от повреждений. Происходит восстановление структурной целостности клеточных мембран, что выявляет мембранопротекторные свойства препарата [10–12].

Основные метаболические эффекты триметазидина способствуют устранению внутриклеточного ацидоза. В условиях ацидоза восстанавливается функционирование ионных каналов, устраняется высокая концентрация внутриклеточного кальция, нормализуется внутриклеточное содержание ионов калия и натрия, наблюдающихся при ИБС. Метаболические эффекты триметазидина препятствуют повреждающему действию свободных радикалов, перерастяжению кардиомиоцитов, что способствует уменьшению выхода креатинфосфокиназы из кардиомиоцитов и снижению выраженности ишемических повреждений миокарда [10–12].

Экспериментальные исследования показали, что триметазидин воздействует непосредственно на ише-

мизированные кардиомиоциты [13]. В исследованиях *in vitro* показано индуцированное арахидоновой кислотой дозозависимое уменьшение агрегации тромбоцитов. При экспериментальном инфаркте показано, что препарат блокирует проникновение нейтрофилов в миокард [14]. Эффект триметазида на активность ферментов, вовлеченных в окисление жирных кислот, был изучен на модели изолированных работающих сердец крыс, при этом препарат не оказывал влияния на потребление кислорода в условиях аэробной перфузии. При ишемии активация пируватдегидрогеназы на 37% способствовала окислению глюкозы на 210% [13, 14].

Большое количество клинических исследований было посвящено оценке антиангинальной эффективности триметазида. Так, по данным J.Passeron\*, у 54 пациентов со стабильной стенокардией напряжения (СН), принимавших триметазидин, отмечено достоверное увеличение объема выполненной работы на 62% при уменьшении количества ангинозных приступов в неделю на 64% без изменения показателей гемодинамики и при отсутствии побочных эффектов [11]. P.Sellier отметил, что на фоне приема препарата у 32 больных с ИБС достоверно повышался порог ишемии, увеличивалась толерантность к физической нагрузке (ТФН), при этом по данным нагрузочных тестов объем выполненной работы увеличился на 25% ( $p=0,012$ ), продолжительность нагрузки – на 114 с ( $p=0,016$ ) и время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм ниже изолинии – на 90 с ( $p=0,034$ ) [10].

Антиангинальная эффективность триметазида, АК и  $\beta$ -АБ продемонстрирована в сравнительных исследованиях. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании TEMS (Trimetazidine European Multicenter Study) 149 пациентам с СН назначался в режиме монотерапии триметазидин 60 мг/сут или пропранолол 120 мг/сут в течение 3 мес [15]. По влиянию на клинические показатели и ТФН схемы лечения были одинаково эффективны. В группе триметазида отмечено увеличение времени нагрузки на 33 с ( $p=0,01$ ), времени нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм от изолинии – на 51 с ( $p<0,001$ ), времени нагрузки до развития болевого приступа – на 67 с ( $p<0,001$ ) и общей выполненной работы – на 330 кГм ( $p=0,027$ ).

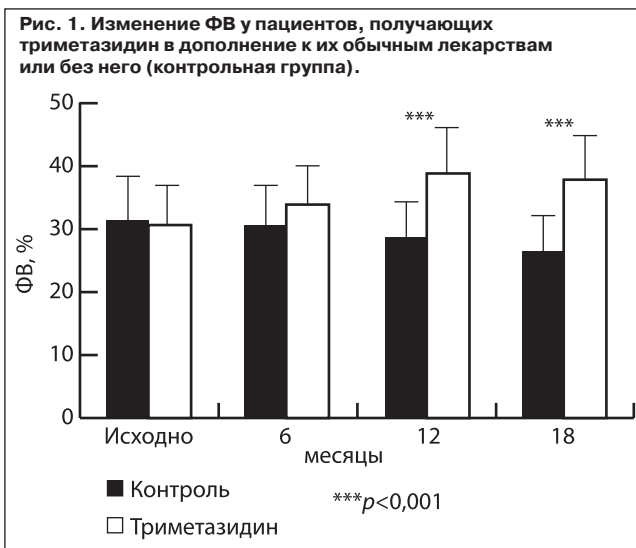
В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании 39 пациентам с СН (количество ангинозных приступов в неделю составило 2,4) в течение двух 6-недельных периодов назначали триметазидин (60 мг/сут) или нифедипин (40 мг/сут) [11]. На основании анализа клинических данных и результатов теста с физической нагрузкой в конце каждого курса лечения выявлено, что триметазидин в режиме монотерапии не уступает по эффективности нифедипину. При этом триметазидин не влиял на показатели гемодинамики – ЧСС, артериальное давление и двойное произведение [16].

Триметазидин, оптимизируя метаболизм кардиомиоцитов, не только обладает антиангинальным действием, но и способствует сохранению жизнеспособности и функциональной активности хронически ишемизированного миокарда [15,

16]. Нарушения локальной сократимости миокарда при ишемии предшествуют изменениям на электрокардиограмме (ЭКГ). По данным стресс-эхокардиографии с добутамином, при нарушении локальной сократимости миокарда выявлено положительное влияние триметазида [17]. По данным эхокардиографии отмечено увеличение индекса подвижности стенок ЛЖ в сравнении с плацебо, триметазидин достоверно уменьшал ишемию миокарда во время фармакологической пробы. На фоне приема препарата значительно увеличивались время инфузии ( $p=0,019$ ) и доза добутамина ( $p=0,003$ ), что позволило предположить наличие у триметазида кардиопротективного эффекта во время ишемии.

Триметазидин является единственным разрешенным препаратом из миокардиальных цитопротекторов для лечения стенокардии

\*Приведенные в статье исследования проводились с применением оригинального триметазида.



в комбинации с любым классом антиангинальных средств [18, 19].

Данные клинических исследований подтверждают целесообразность применения триметазида как компонента комбинированной терапии ССН вследствие воздействия на разные звенья патогенеза ишемии миокарда. Так, в исследованиях показано, что комбинированная терапия триметазидином и  $\beta$ -АБ или АК у пациентов с ССН улучшила состояние пациентов.

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании у 67 пациентов с ССН предшествующее лечение дилтиаземом (180 мг/сут) было недостаточно эффективным [19]. Эти пациенты были рандомизированы на дополнительный прием триметазида (60 мг/сут) или плацебо. Через 6 мес комбинированной терапии у 87,5% ( $p < 0,001$ ) и 78% ( $p < 0,01$ ) пациентов соответственно на 25% уменьшились число приступов стенокардии и количество принимаемых таблеток нитроглицерина по сравнению с предшествующей монотерапией дилтиаземом. Продолжительность нагрузочных тестов в двух группах была схожа, за исключением порога ишемии, определяемого по времени нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм ниже изолинии. Этот показатель в основной группе возрастал на 2 мин 41 с ( $p < 0,001$ ) и достоверно не изменялся в группе плацебо. Объем выполненной работы также был больше в группе триметазида – 1445,9 кГм ( $p < 0,001$ ) в сравнении с группой плацебо – 563,7 кГм ( $p = 0,012$ ) [14].

В другом исследовании A. Michaelides и соавт. у 53 пациентов со стабильной стенокардией на фоне приема пропранолола в дозе 120 мг/сут с недостаточной эффективностью сравнивалась эффективность триметазида 60 мг/сут и изосорбида динитрата 40 мг/сут, назначаемых дополнительно [20]. Оказалось, что комбинация пропранолола с триметазидином достоверно в большей степени, чем комбинация пропранолола с изосорбида динитратом, снижает количество приступов стенокардии на 63% ( $p < 0,01$ ) и 31% ( $p < 0,01$ ) соответственно, улучшает показатели велоэргометрии: время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм возросло на 81 с ( $p < 0,05$ ), время до развития болевого приступа увеличилось на 125 с ( $p < 0,05$ ) в сравнении с монотерапией. Данное исследование показало большую эффективность комбинации триметазида с пропранололом, чем двух антиангинальных препаратов с гемодинамическим механизмом действия на фоне хорошей переносимости триметазида при отсутствии влияния на параметры гемодинамики.

Способность триметазида усиливать антиангинальную эффективность  $\beta$ -АБ, АК и нитратов, обеспечивая дополнительный клинический эффект и по-

вышение ТФН у больных с ССН через 4 нед лечения, продемонстрирована в исследовании TRIMPOL [18].

В исследовании TRIMPOL-II были включены 347 больных с ССН, резистентных к терапии метопрололом 100 мг/сут. Данное исследование позволило подтвердить антиангинальную эффективность триметазида 60 мг/сут, целесообразность его применения в качестве 2-го компонента комбинированной терапии, что позволило сохранить позитивное воздействие препарата на показатели нагрузочного теста через 3 мес лечения [18]. Отмечалось улучшение течения заболевания среди пациентов с ИБС, которым была ранее проведена баллонная коронарная ангиопластика или аортокоронарное шунтирование.

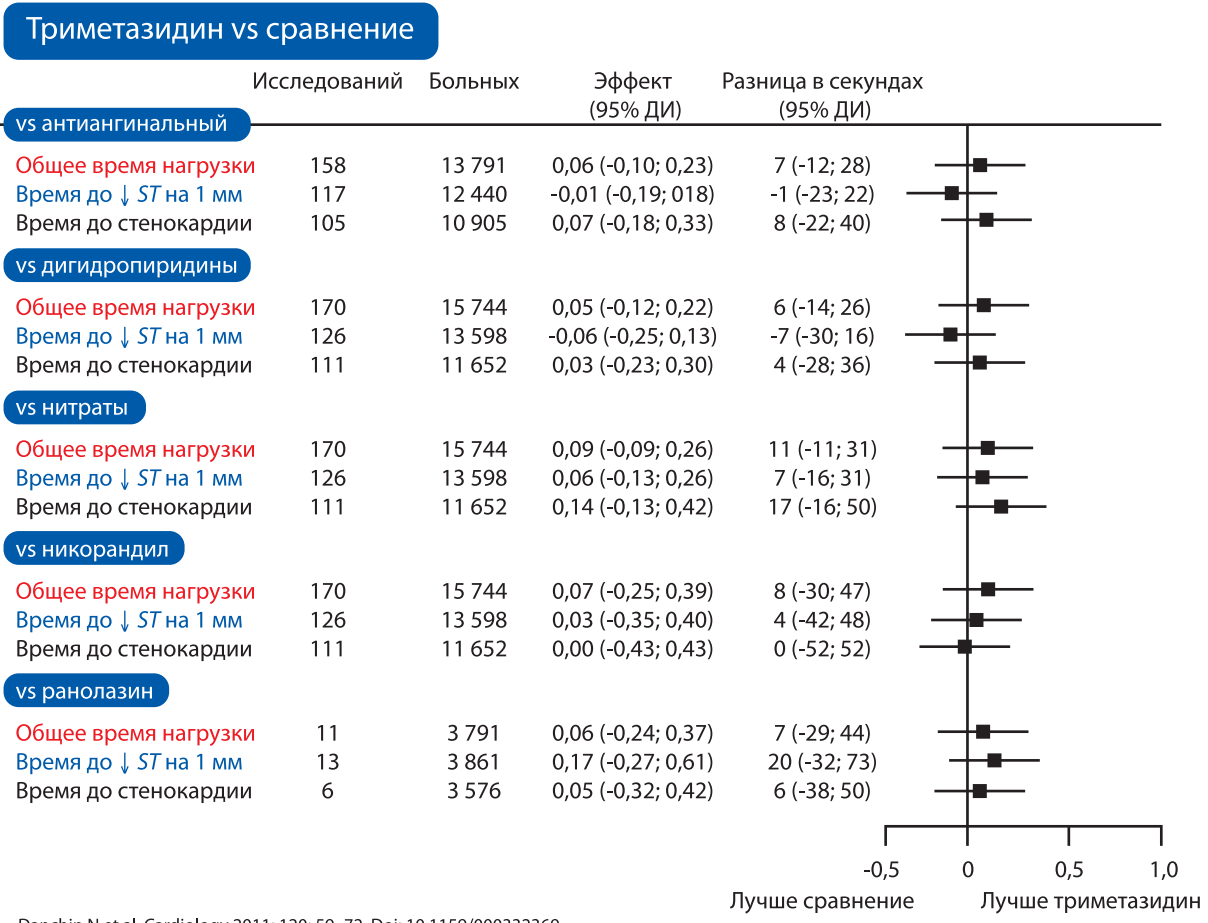
В исследовании TACT (Trimetazidine in Angina Combination Therapy), включившем 177 пациентов с ССН, которым в течение 1 нед проводилась монотерапия нитратами пролонгированного действия (52%) или  $\beta$ -АБ (48%), были получены аналогичные результаты [19]. К антиангинальной терапии назначался триметазидин (90 пациентов) или плацебо (87 пациентов). После 12 нед терапии наблюдалось снижение количества приступов стенокардии с  $5,6 \pm 0,6$  до  $2,7 \pm 0,5$  в группе триметазида, в группе плацебо – с  $6,8 \pm 0,7$  до  $5,1 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$ ); количества потребляемых короткодействующих нитратов – с  $5,2 \pm 0,9$  до  $2,8 \pm 0,8$  и с  $5,5 \pm 0,8$  до  $4,1 \pm 0,9$  ( $p > 0,05$ ) соответственно. Значимое возрастание продолжительности нагрузочной пробы наблюдалось на фоне терапии триметазидином с  $417,7 \pm 14,2$  до  $506,8 \pm 17,7$  с в основной группе и с  $435,3 \pm 14,8$  до  $458,9 \pm 16,2$  с в группе плацебо ( $p < 0,05$ ); времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм – с  $389,0 \pm 15,3$  до  $479,6 \pm 18,6$  с в основной группе, в группе плацебо – с  $411,8 \pm 15,2$  до  $428,5 \pm 17,3$  с ( $p < 0,05$ ); времени до появления приступа стенокардии – с  $417,0 \pm 16,9$  до  $517,3 \pm 21,0$  с в основной группе, в группе плацебо – с  $415,1 \pm 16,5$  до  $436,4 \pm 18,5$  с ( $p < 0,005$ ), без влияния на параметры гемодинамики [21].

В российских исследованиях ПРЕМЬЕРА и ТРИУМФ, включавших 846 пациентов с ССН, недостаточно контролируемой антиангинальными препаратами гемодинамического действия, 3-месячная терапия триметазидином 70 мг/сут в дополнение к комбинированной традиционной антиангинальной терапии наряду со снижением количества приступов стенокардии и потреблением короткодействующих нитратов в неделю (более чем в 3 раза) достоверно улучшала оценку пациентами качества жизни. Следовательно, триметазидин для усиления антиангинальной эффективности  $\beta$ -АБ, АК и нитратов может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии [4].

Д.М.Аронов и соавт. продемонстрировали, что клинические эффекты триметазида – частота и продолжительность ишемии миокарда, полученные при повторных нагрузочных пробах, суточном мониторинге ЭКГ или радионуклидном изучении перфузии миокарда, показатель физической работоспособности – сопоставимы с эффектами длительных физических тренировок по программе реабилитации больных, перенесших острый инфаркт миокарда. При сочетании проведения тренировок и приема препарата триметазидин потенцирует эффект тренировок [22]. Триметазидин может служить альтернативой физическим тренировкам у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, без последующей возможности проходить реабилитацию в соответствующих центрах.

Метаанализ, посвященный эффективности использования триметазида для лечения ИБС, который был проведен итальянскими учеными M. Marzilli и соавт. в 2003 г., является самым крупным анализом [21]. Было отобрано 23 крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных с 1985 по 2001 г. с участием

Рис. 2. Сравнительная антиангинальная эффективность разных классов лекарств при ИБС.



Danchin N et al. Cardiology 2011; 120: 59–72. Doi: 10.1159/000332369

1378 пациентов с ССН, в которых сравнивалась эффективность триметазида с другими антиангинальными препаратами или плацебо. Исследования продемонстрировали высокую эффективность триметазида при его хорошей переносимости в сравнении с плацебо по влиянию на клинический статус: уменьшилось количество приступов стенокардии в неделю (в среднем 1,44, 95% доверительный интервал – ДИ -2,10–-0,79;  $p < 0,0001$ ) и число потребляемых таблеток нитроглицерина в неделю (-1,47 95% ДИ -2,20–-0,73;  $p < 0,0001$ ); возросла ТФН – увеличение времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм ( $p = 0,0002$ ).

Клинические исследования продемонстрировали, что триметазидин оказывает благоприятное влияние на фракцию выброса (ФВ) и систолическую дисфункцию ЛЖ у пациентов с ишемической кардиомиопатией [17, 23]. Изучены преимущества добавления триметазида (60 мг/сут) в классическую схему лечения сердечной недостаточности в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 20 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III и IV функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association) [23]. Через 6 мес у больных, получавших триметазидин, наблюдалось значительное улучшение состояния по показателям тяжести одышки, величины ФВ ЛЖ и объема сердечного выброса (соответственно  $p < 0,001$ ,  $p < 0,018$  и  $p < 0,034$ ) в сравнении с группой плацебо.

D.Naroli и соавт. (2005 г.) исследовали влияние длительной терапии триметазином на показатели сократительной способности ЛЖ у больных с ишемической кардиомиопатией [24]. Для проведения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования был рандомизирован 61 пациент с ишемической кардио-

миопатией и ХСН II–IV ФК по NYHA с систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ  $30 \pm 1\%$ ). Дополнительно к традиционной терапии 30 пациентам назначался триметазидин 60 мг/сут.

Через 18 мес лечения отмечено уменьшение ФК ХСН по NYHA, улучшение сократимости миокарда ЛЖ – прирост ФВ ЛЖ составил 7% ( $p < 0,001$ ), тогда как в группе сравнения этот показатель уменьшился на 5% ( $p > 0,05$ ); рис. 1, замедление процесса ремоделирования ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ в основной группе незначительно уменьшился, тогда как в группе сравнения возрасал ( $p < 0,001$ ). Этому соответствовали постоянный уровень С-реактивного белка в плазме крови в группе триметазида и увеличение этого показателя в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Авторы предположили, что подавлению воспаления способствует улучшение процессов метаболизма в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках, что ведет к повышению сократимости и коронарного кровотока, предупреждает некроз и апоптоз.

По данным исследований, назначение перед реваскуляризацией миокарда (ангиопластика, стентирование, аортокоронарное шунтирование) препаратов цитопротективного действия подтверждает выраженный антиишемический эффект триметазида, что способствует защите миокарда и оказывает более благоприятный прогноз на течение ИБС.

Интересны данные N.Danchin и соавт., проведенных сравнение эффективности триметазида с другими антиишемическими препаратами, не влияющими на ЧСС [25, 26]. Были представлены результаты 218 клинических исследований, проведенных в последние годы с участием 19 028 больных с ИБС. Эффект триметазида достоверно отличался от плацебо по влиянию на

клинические проявления стенокардии и ТФН. Общая продолжительность физической нагрузки возросла в среднем на 46 с (95% ДИ 28–66), продолжительность нагрузки до появления депрессии интервала ST на 1 мм увеличилась на 55 с (95% ДИ 35–77), время до появления загрудинной боли увеличилось на 54 с (95% ДИ 24–84) в группе больных, получавших триметазидин, по сравнению с плацебо. При сравнении действия триметазидина и других антиангинальных препаратов, не влияющих на ЧСС (дигидропиридины, нитраты, нитроглицерин, ранолазин) был продемонстрирован сопоставимый эффект (рис. 2).

Триметазидин является единственным препаратом из группы антиангинальных корректоров метаболизма миокарда с достоверно доказанной клинической эффективностью при лечении ССН вследствие его прямого воздействия на ишемизированный миокард, способствующего более рациональному использованию поступающего кислорода, эффект которого сопоставим по антиангинальному эффекту с  $\beta$ -АБ, АК и нитратами.

Таким образом, доказательная база по эффективности триметазидина при ИБС убедительна. Триметазидин рекомендован Европейским обществом кардиологов в 1997 г., 2006 г. – в качестве препарата для метаболической терапии при ССН. Триметазидин включен в рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, согласно которым триметазидин назначается в дозе 35 мг 2 раза в сутки в любой комбинации с антиангинальными средствами.

## Предизин

Одним из препаратов триметазидина является Предизин фармацевтической компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия), имеющей более чем вековой опыт работы на рынке лекарственных средств и высокий авторитет во всем мире. После приема внутрь Предизин быстро и практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, при этом биодоступность его составляет около 90%.  $T_{max}$  в плазме крови достигается приблизительно за 5 ч. Через 24 ч концентрация в плазме крови остается на уровне, превышающем 75% концентрации, определяемой через 11 ч. При этом прием пищи не влияет на фармакокинетические свойства Предизина. Равновесное состояние достигается через 60 ч. Связывание с белками плазмы крови – около 16%. Легко проникает через гистогематические барьеры. Предизин выводится из организма в основном почками (около 60% – в неизменном виде). Период полувыведения у здоровых добровольцев составляет около 7 ч, у пациентов старше 65 лет – около 12 ч. Почечный клиренс Предизина прямо коррелирует с клиренсом креатинина, а печеночный клиренс снижается с возрастом.

Показаниями к применению препарата Предизин являются ИБС, профилактика приступов стенокардии. Предизин может быть назначен на любом этапе лечения стенокардии в составе комбинированной антиангинальной терапии для усиления эффективности  $\beta$ -АБ, АК и нитратов. Предизин может быть полезен при наличии противопоказаний или непереносимости стандартных антиангинальных препаратов. Кроме того, препарат применяется при лечении вестибюлярных нарушений ишемической природы (головокружение, шум в ушах, нарушение слуха).

## Заключение

При ИБС патогенетически обоснованной терапией является воздействие на процессы метаболизма в кардиомиоцитах, направленное на увеличение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии, что способствует снижению тяжести и длительности эпизодов ишемии миокарда, повышению сократимости «спящего» миокарда и улучшению диа-

столической и систолической функции ЛЖ. Отсутствие гемодинамических эффектов у Предизина позволяет назначать препарат независимо от сократительной функции миокарда, уровня артериального давления, особенностей сердечного ритма. Следовательно, триметазидин (Предизин) можно рассматривать как оптимальное средство лечения пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью (в том числе пациентов старших возрастных групп, при этом не влияя на параметры гемодинамики), способное усиливать лечебное действие традиционных антиангинальных препаратов.

## Литература

1. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. М., 2011.
2. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рекомендации Европейского общества кардиологов (пересмотр 2012 г.). Рос. кардиол. журн. 2012; 4.
3. Карпов Ю.А. Лечение стабильной стенокардии – приоритет медикаментозной терапии. РМЖ Кардиология. 2011; 26: 1593–8.
4. Оганов Р.Г., Лепехин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP – Angina Treatment Pattern). Кардиология. 2003; 5: 9–15.
5. Lopaschuk G, Stanley W. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions. Potentials for pharmacological intervention. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 243–57.
6. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004; 25: 634–41.
7. Neely J, Morgan H. Relationship between carbohydrate metabolism and energy balance of heart muscle. *Ann Rev Physiol* 1974; 36: 413.
8. Stanley W, Lopaschuk G, Hall J et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 243–57.
9. Taegtmeier H, King L, Jones B. Energy substrate metabolism, myocardial ischemia, and targets for pharmacotherapy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 54–60.
10. Passeron J. Clinical efficacy of trimetazidine in stable angina pectoris. *Press Med* 1986; 15: 1775–8.
11. Sellier P. Chronic effects of trimetazidine on ergometric parameters in effort angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 822–3.
12. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug Trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl Coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86: 580–8.
13. Cargnoni A, Pasini E, Cecconi C et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents. *Eur Heart J (Suppl)* 1999; 1: 40–8.
14. Williams F, Tanda M, Kus M et al. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischemia and reperfusion in rabbits. *J Cardiovasc Pharm* 1993; 22: 828–33.
15. Detry JM, Leclercq PJ on behalf of the TEMS Steering Committee. Trimetazidine European Multicenter Study versus Propranolol in stable angina pectoris: combination of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring. *Am J Cardiol* 1995; 76: 8B–11B.
16. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina. A double-blind crossover study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 853–60.
17. Lu C, Dabrowsky P, Fragasso G et al. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 898–901.
18. Szved H et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of a randomized, double-blind, multicenter study (TRIMPOL II). *Eur Heart J* 2001; 22: 2267–74.
19. Levy S et al. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 12b–16b.
20. Michaelides A, Spiropoulos K, Dimopoulos K et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine–propranolol compared with isosorbide dinitrate–propranolol in patients with stable angina. *Clin Drug Invest* 1997; 13: 116–22.
21. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* 2003; 19 (7): 661–72.
22. Аронов Д.М., Тартаковский Л.Б., Новикова Н.К. и др. Сравнительная оценка влияния физических тренировок и триметазидина на динамику ишемии миокарда и показатели физической работоспособности больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2002; 4: 32–40.
23. Fragasso G et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27 (8): 942–8.
24. 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.
25. Смоленская О.Г. Современные аспекты применения триметазидина в клинической практике врача-терапевта. *Справ. поликлин. врача*. 2013; 11.
26. Danchin N, Marzilli M, Parkhomov A, Ribeiro JP. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology* 2011; 120 (2): 59–72.

# Безопасность разных форм ацетилсалициловой кислоты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

И.Н.Бокарев, Л.В.Попова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

На мировом фармацевтическом рынке постоянно появляются новые препараты, которые подавляют функцию тромбоцитов и носят название «антиагреганты». Современные антиагреганты способны на разных уровнях препятствовать участию тромбоцитов в процессе внутрисосудистой гемокоагуляции. Тем самым они снижают риск тромбоза, но при этом способны повышать риск кровотечений.

Ацетилсалициловая кислота (АСК), как и много лет тому назад, остается одним из самых востребованных лекарственных средств. Причиной этого является ее двойной фармакологический эффект – противовоспалительный и антиагрегантный. В мире ежегодно производится более 40 тыс. тонн препаратов АСК [1]. В 1950 г. она была занесена в Книгу рекордов Гиннеса в качестве самого популярного в мире обезболивающего средства.

АСК имеет интересную историю использования человеком. Салицилаты – основа АСК – содержатся в коре мирты, ивы, в таволге. История их применения берет свое начало еще приблизительно в 3000 г. до н.э. Ученые обнаружили древнешумерскую каменную табличку времен III династии Ура с медицинским текстом, в котором упоминается средство, полученное из ивы, правда там не указано, для чего оно применялось [2]. Лекарственные растительные препараты из ивы упоминаются в египетских свитках начиная с 1534 г. до н.э. [3] и позже были рекомендованы рядом знаменитых древних ученых, в том числе греческим врачом Гиппократом (около 460–370 гг. до н.э.), римским энциклопедистом Цельсом (около 10 г. до н.э. – дата смерти неизвестна), римским философом Плинием Старшим (23–79 н.э.) [4].

В 1763 г. английский врач и священник Э.Стоун выступил перед Королевским обществом и убедительно обосновал использование настоя из ивовой коры при заболеваниях, сопровождающихся лихорадочным состоянием [5].

В период с 1828 по 1838 г. активный ингредиент из ивовой коры был впервые выделен немецким фармацевтом И.Бюхнером, французским химиком А.Леру и итальянским химиком Р.Пирием. Горьким на вкус желтым кристаллом, выделенным из коры ивы, И.Бюхнер дал название «салицины» [3].

В 1853 г. французский химик Ш.Герхардт разработал метод реакции салициловой кислоты с уксусной кислотой, в ходе которой была получена первая форма АСК [3].

В следующие годы разные формы салицилата под названиями «салицин», «салициловая кислота», «салицилат натрия» широко использовались врачами для лечения боли, жара и воспаления. Тогда же стало известно их побочное влияние на желудок.

Возникновение современной формы АСК связывают с именем F.Hoffmann. Со своими коллегами A.Eichengrün и G.Dresler 10 августа 1897 г. F.Hoffmann получил АСК в чистом виде. Это соединение было зарегистрировано 1 февраля 1899 г. под названием «аспирин» и в 1904 г. выпущено в виде оригинального лекарственного по-

рошка [3]. С 1915 г. АСК стала доступной в таблетированном виде [3], и в течение нескольких десятков лет этот лекарственный препарат использовался в качестве жаропонижающего и обезболивающего средства.

В 1948 г. калифорнийский врач Dr.Carven сообщил, что у многих его пациентов, которые регулярно принимали АСК, реже развивался сердечный приступ [2]. В 1954 г. J.O'Brien впервые описано влияние АСК на функцию тромбоцитов [6]. В 1967 г. Quick обнаружил, что АСК увеличивает время кровотечения [6]. Но только в 1980 г. Министерство здравоохранения США через свой отдел FDA одобрило использование АСК для снижения рецидивов инсульта, а в 1996 г. – для профилактики инфаркта миокарда (ИМ) [3].

Даже однократный прием АСК приводил к удлинению времени кровотечения, торможению агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном или арахидоновой кислотой, и к снижению реакции высвобождения у здоровых лиц [6]. АСК избирательно и необратимо ингибирует мембраносвязанный многофункциональный фермент человеческого организма циклооксигеназу (ЦОГ), который катализирует биосинтез простагландинов и был выделен в 1976 г. M.Hemler и соавт. [7]. Сегодня известно, что ЦОГ существует в двух формах: ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [8]. Они отличаются незначительно по количеству и последовательности аминокислот [6]. ЦОГ-1 отвечает за физиологические функции простагландинов, включая контроль за локальной тканевой перфузией, гемостазом и защитой слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), функцией почек [6]. ЦОГ-2 содержится в лейкоцитах и отвечает за синтез простагландинов, участвующих в воспалении и боли. Она образуется в макрофагах, фибробластах, синовиоцитах и хондроцитах, клетках гладкой сосудистой мускулатуры и эндотелия после индуцирования их цитокинами или факторами роста [11]. ЦОГ-1 ответственна за синтез тромбоксана  $A_2$  ( $TxA_2$ ), а ЦОГ-2 – за синтез простаглицлина [6].  $TxA_2$  является мощным сосудосуживающим веществом и активатором тромбоцитов, связываясь с его рецепторами. Простаглицлин же угнетает агрегацию тромбоцитов и вызывает вазодилатацию [6].

Эффект АСК при длительном приеме в диапазоне малых доз, принимаемой 1 раз в день, необратим. Он достигает максимального эффекта обычно в течение 10 дней [8]. Это связано с тем, что АСК ацетирует ЦОГ-1 в тромбоцитах уже в портальной системе [9]. Время восстановления уровня ЦОГ в тромбоците после прекращения приема АСК составляет около 7–10 дней. Продолжительность жизни тромбоцита составляет также 10 дней, и он не способен на полное восстановление ацетилированного фермента, так как является безъядерной клеткой [10]. Экспериментальные данные говорят о том, что ацетилирование происходит и в мегакариоцитах в условиях нормального мегакариоцитоза. Так, в течение первых 24–48 ч после отмены АСК в периферическую кровь выходят тромбоциты с нефункционирующей ЦОГ [10]. В кровь человека ежедневно поступает около 10% новых тромбоцитов [10].

Рис. 1. Эффективность антиагрегантов в профилактике атеротромбоза [11].

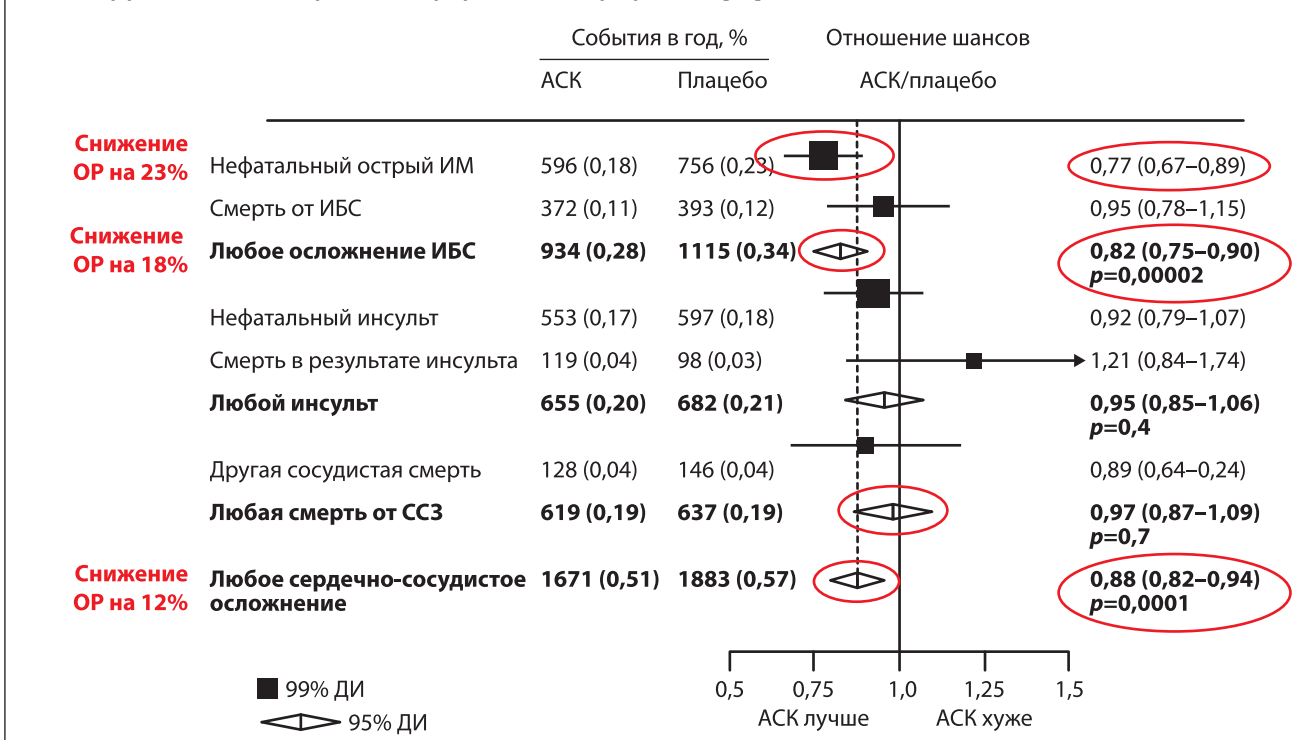


Таблица 1. Влияние АСК на тромбоциты и клетки воспаления [10]

Клетки	Фермент	Доза, мг*	Продолжительность угнетения, ч	Кумуляция	Доза в сутки**
Тромбоциты	ЦОГ-1	100	24–48	Да	50–100
Клетки воспаления	ЦОГ-2	≥650	3–4	Нет	3000–5000

\*Необходимые дозы для подавления образования ЦОГ, клинический эффект сохраняется после однократного приема дозы; \*\*клинически эффективные дозы по результатам длительных исследований у больных с ИМ и ревматоидным артритом.

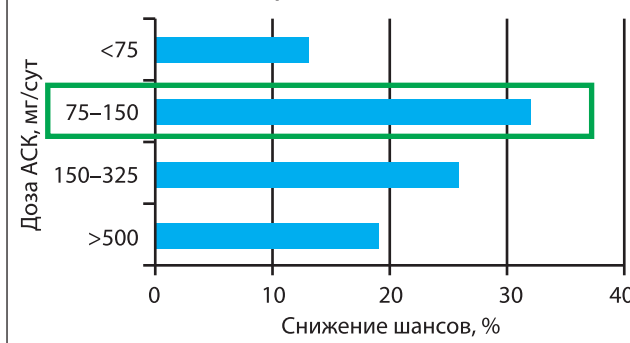
АСК значительно сильнее тормозит в тромбоцитах синтез ТхА<sub>2</sub>, чем синтез простаглицлина в клетках эндотелия. Эндотелиальные клетки имеют ядра и способны осуществлять ресинтез ЦОГ, тем самым нивелируя действие АСК [10]. Действие АСК на уровне эндотелиальных клеток более слабое и менее продолжительно, особенно при приеме низких доз (табл. 1). Так как АСК относительно селективно ингибирует ЦОГ-1 [10], то для получения антиагрегантного или противовоспалительного эффекта требуется разное ее количество.

Польза от применения антиагрегантов для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в настоящее время сомнений не вызывает. По данным метаанализа Antithrombotic Trialists Collaboration 2009 (более 287 исследований, включивших более 200 тыс. пациентов с высоким риском развития сосудистых осложнений), антиагреганты приводят к снижению относительного риска (ОР) не смертельного ИМ на 23%, а любых ССЗ – на 18% (рис. 1) [11].

В соответствии с рекомендациями международных организаций наиболее сбалансированной по соотношению эффективности и безопасности для длительного ежедневного приема является суточная доза АСК 75–150 мг [11]. В неотложных клинических ситуациях (острый коронарный синдром, острый ишемический инсульт) необходимо быстрое и полное ингибирование функции тромбоцитов, для чего используется доза АСК 160–325 мг, получившая название «нагрузочная» [11] (рис. 2).

Наиболее эффективная и безопасная доза АСК была определена на основании многочисленных исследований. Исследования CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) и CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabiliza-

Рис. 2. Оптимальная дозировка АСК.



tion, Management, and Avoidance) показали, что у лиц, получавших АСК в дозе менее 100 мг/сут, был самый низкий уровень угрожающих жизни кровотечений. При увеличении же дозы препарата АСК более 100 мг/сут значительного прироста в противотромботической его эффективности отмечено не было [12, 13].

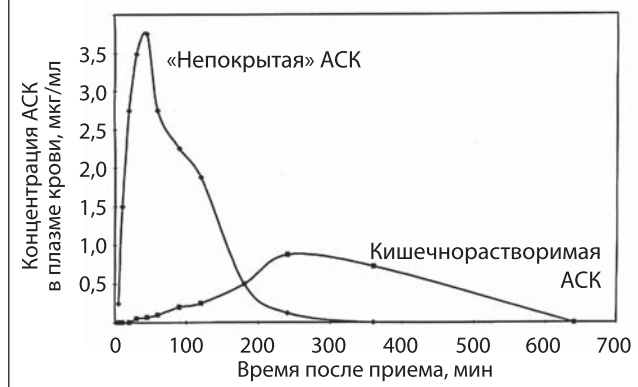
Сегодня АСК рекомендована и для первичной профилактики ССЗ. Польза от применения данного препарата наиболее значима у пациентов высокого риска развития острой артериальной ишемии. Об этом говорят результаты метаанализа исследований роли АСК в первичной профилактике острой артериальной ишемии, выявленной в ходе анализа противотромботических исследований (Antithrombotic Trialists' Collaboration) в 2009 г. [11]. Эти данные позволили Американскому колледжу грудных врачей рекомендовать использовать АСК пациентам старше 50 лет даже в отсутствие ССЗ в дозе 75–100 мг/сут (уровень доказательности – 2B) [14]. Однако нельзя забывать про риск развития





**Таблица 2. Развитие нежелательных явлений при приеме АСК со стороны ЖКТ**

Побочные эффекты	АСК (75–325 мг/сут)	Плацебо
Диспепсические явления (тошнота, рвота, жжение в эпигастрии), %	5–40 [25]	0,7–34 [25]
Эрозии, %	60 [26]	10 [26]
Пептические язвы, %	0,8–2,6 [25]	0–1,2 [25]
ЖКК, требующие гемотрансфузии или оперативного вмешательства, %	0–3 [27]	<1 [27]

**Рис. 3. Фармакокинетика АСК в зависимости от лекарственной формы [26].**

осложнений. Назначение лекарственных препаратов, содержащих АСК, должно осуществляться на индивидуальной основе с учетом всех факторов риска развития как тромбозов, так и возможных осложнений данного лечения у каждого конкретного пациента. Риск развития побочных эффектов зависит от дозы АСК.

Поражения ЖКТ, развивающиеся на фоне приема АСК, обусловлены ингибированием ЦОГ-1, снижением синтеза простагландинов слизистой желудка, нарушением защитных и репаративных процессов в эпителии (системное действие), а также местным воздействием лекарства. Частота возникновения данных осложнений прямо пропорционально зависит от принимаемой дозы препарата. Так, риск желудочно-кишечных поражений при увеличении дозы АСК с 75 до 325 мг/сут возрастает в 2–4 раза [15, 16], а у пожилых — в 5 раз [17]. Результаты метаанализа 31 рандомизированного плацебо-контролируемого исследования показали, что частота больших кровотечений у лиц, принимавших низкие дозы АСК (30–81 мг/сут), была менее 1%, в то время как дозы 283–1300 мг/сут вызывали эти осложнения более чем у 5% леченых [18].

АСК вызывает 2–3-кратное увеличение риска развития кровотечения из язвы ЖКТ [19]. J.Sung и соавт. [20] показали, что среди лиц, которые имели язвенное кровотечение, непрерывный прием низких доз АСК повышал риск повторного кровотечения, однако частота общих показателей сердечно-сосудистой и цереброваскулярной смертности при этом снижалась.

Такие гастропатии, как боль и дискомфорт в области желудка, усугубление симптоматики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пептические язвы, развиваются у 5–40% пациентов. Язвы желудка, бессимптомные или симптомные, в том числе осложненные кровотечением или перфорацией, развивались почти у 3% больных [21] (табл. 2).

Следует подчеркнуть, что результаты крупных популяционных исследований показали следующее. Риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) при применении низких доз АСК подобен риску развития данных осложнений, развивающемуся при назначении других антитромбоцитарных препаратов и антикоагу-

лянтов [22]. ЖКК на фоне терапии АСК развивается чаще у тех лиц, у которых кровотечения из ЖКТ бывали раньше, у пожилых пациентов (старше 60), а также у людей, которые вместе с АСК принимают нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты, кортикостероиды [23]. В ряде исследований на риск развития осложнений со стороны ЖКТ при назначении АСК обнаружено влияние *Helicobacter pylori* [24].

Перечисленные побочные явления АСК заставили искать пути избавления от них. Первой попыткой было создание немецкими учеными микрокристаллической формы АСК, названной «микристин». Данный препарат был достаточно удобен в лечении больных, но снижал степень осложнений незначительно. Были созданы формы АСК, имевшие защитную кишечнорастворимую оболочку, а также буферные формы АСК, растворимые, жевательные, наочные, букальные формы, и даже формы АСК в свечах.

Биодоступность оральных форм АСК составляет приблизительно 50% [25]. Действовать такие формы АСК начинают еще до входа в большой круг кровообращения (эффект 1-го прохождения) [25]. Кишечнорастворимые препараты АСК были задуманы на основании гипотезы, что оболочка будет препятствовать растворению препарата в кислой среде. Биодоступность таких форм АСК ниже, чем обычной. Это вызвано тем, что обычная АСК всасывается главным образом в желудке, при низком значении pH, что предотвращает деацетилирование АСК. Сохраняется АСК в неионизированном виде и поэтому лучше абсорбируется. При освобождении АСК в верхних отделах тонкого кишечника (кишечно-растворимые формы), где кислотно-щелочное равновесие нейтральное, ее инактивация происходит быстрее [26] (рис. 3).

Буферные формы препарата, помимо АСК, содержат вещество, которое может нейтрализовать часть желудочной кислоты.

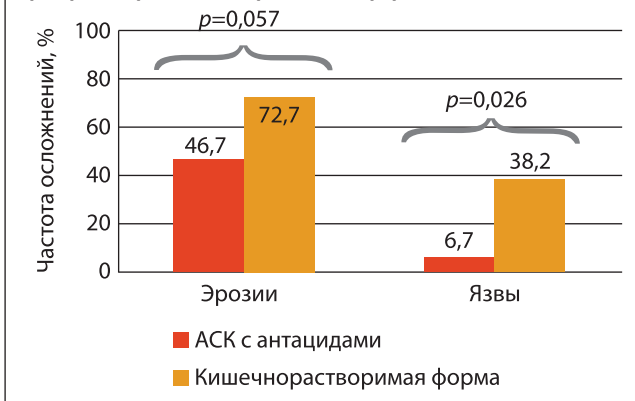
Буферной формой АСК, которая представлена на рынке, в России является Кардиомагнил, содержащий антацид (гидроксид магния). Препарат сочетает в себе преимущества простой формы АСК (быстрое и полное всасывание в желудке, быстрое начало действия) и антацидов (протективное действие гидроксида магния на слизистую ЖКТ).

Кишечнорастворимые и буферные формы АСК создавались с целью уменьшить частоту побочных явлений со стороны ЖКТ, которые возникают при их использовании в лечении больных. Однако данные, подтверждающие безопасность этих форм препарата, пока неубедительны [19, 27, 28].

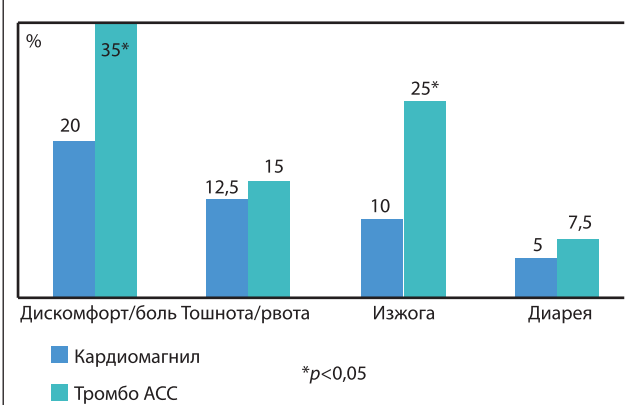
В ходе исследований не были доказаны преимущества кишечнорастворимых форм перед обычными в отношении безопасности длительного приема АСК. Так, J.Kelly и соавт. обнаружили, что ОР развития больших ЖКК при приеме обычной формы АСК, препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, и буферных форм АСК в среднесуточных дозах до 325 мг составил 2,6, 2,7, и 3,1. В дозах, превышающих 325 мг, ОР составил 5,8 для простой формы и 7,0 для буферной формы АСК соответственно. Данные для оценки риска кишечнорастворимых форм АСК в дозах более 325 мг/сут пока недостаточно [20]. При исключении из анализа лиц, которые дополнительно принимали нестероидные противовоспалительные средства, различий между исследуемыми формами АСК не обнаружено.

Исследование, проведенное в Японии (Y.Nirata), также не обнаружило различий в риске возникновения ЖКК между приводимыми формами АСК. В группе получавших буферную форму АСК, явное ЖКК развилось у 3,7% больных и 3,9% пациентов, получавших кишечнорастворимую форму. При приеме препаратов АСК,

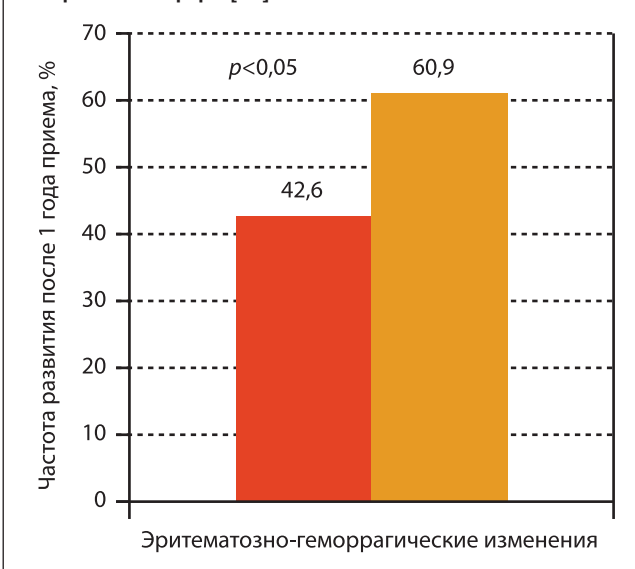
**Рис. 4.** Частота поражений слизистой оболочки тонкой кишки при приеме разных лекарственных форм АСК.



**Рис. 5.** Частота симптомов желудочно-кишечной диспепсии на фоне трехнедельного приема препаратов АСК.



**Рис. 6.** Частота поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при приеме разных лекарственных форм [32].



имеющих кишечнорастворимую оболочку, чаще отмечалось снижение уровня гемоглобина вследствие скрытого кровотечения в сравнении с показателями, имевшимися у леченных буферной формой АСК (2 и 0,3% соответственно) [28].

По данным Н. Endo, при приеме кишечнорастворимых форм АСК по сравнению с буферными количество эрозий увеличивается в 1,6 раза, язв – в 5,7 раза (рис. 4) [29].

Буферные препараты АСК, по данным ряда исследований, переносятся лучше [21]. Это подтверждают исследования, проведенные в нашей стране. Так З.С. Бар-

**Таблица 3.** Частота побочных явлений при лечении разными формами АСК

Побочные явления	АСК (n=286), %	Кардиомагнил (n=57), %	Тромбо АСС (n=36), %
Боли в эпигастрии	11,9	–	–
Тошнота	4,2	–	–
Изжога	32,9	5,3	11,1
Всего...	48,9	5,3	13,9

каган (2004 г.) показал, что частота гастропатий при применении буферной формы (Кардиомагнила) была ниже, чем при применении кишечнорастворимых форм или простой формы АСК [30] (табл. 3).

В исследовании, проведенном А.Л. Верткиным и соавт., обнаружено, что на фоне приема Кардиомагнила такие симптомы, как тошнота, рвота, боль, дискомфорт в животе, изжога, диарея, встречались реже, чем при лечении препаратом Тромбо АСС. Частота любого из перечисленных симптомов после трехнедельного применения препаратов АСК была ниже при терапии Кардиомагнилом. При проведении эзофагогастродуоденоскопии эрозии как в желудке (15 и 30%), так и в двенадцатиперстной кишке развивались реже (7,5 и 35%) [31] (рис. 5).

Подобные же результаты были получены Э.П. Яковенко и соавт. [32]. Было показано, что на фоне приема Кардиомагнила диспепсические расстройства возникают реже, чем при лечении препаратом Тромбо АСС. Так, они возникли у 30,1% пациентов, принимавших буферную форму АСК, и у 54,7 лиц, принимавших кишечнорастворимую форму. Кардиомагнил реже вызывал изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, чем Тромбо АСС. Данные представлены на рис. 6.

АСК широко применяется для профилактики как первичной, так и вторичной формы острой артериальной ишемии. Использование низких доз препарата снижает риск развития гастропатий и ЖКК, но при этом его противотромботическая эффективность сохраняется. Для того чтобы снизить риск осложнений, существует несколько форм АСК. Данные исследований говорят о том, что риск развития ЖКК мало зависит от лекарственной формы АСК. Имеются небольшие различия между буферной и кишечнорастворимой формами АСК в отношении возникновения гастропатий и кровотечений из кишечника.

*Литература*

1. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinbuhl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007; 297: 2018–24.
2. What Is Aspirin? What Is Aspirin For? <http://www.medicalnewstoday.com/articles/161255.php>
3. Fuster V, Sweemy JM. Aspirin: A Historical and Contemporary Therapeutic Overview. *Circulation* 2011; 123: 768–78; doi: <http://circ.abajournals.org/>
4. Schlager N, Weisblatt J, Newton DE. Chemical Compounds? Thomson Gale 2006; p. 981.
5. Jeffreys D. Aspirin: The Remarkable Story of a Wonder Drug. NY, Bloomsbury 2004.
6. Gawaz M. Blood platelets – clinical relevance. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2010.
7. Hemler M, Lands WE, Smith WL. Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins: demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *J Biol Chem* 1976; 251: 5575–9.
8. Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985; 72 (6): 1177–84.
9. Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *NEJM* 1984; 311 (19): 1206–11.
10. Patrono C, Baigent C, Hirsch J, Roth G. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133 (Suppl. 6): 199S–233S.
11. AntiThrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. *Lancet* 2009; 373: 1849–60.
12. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682–7.

13. Steinbuhl SR, Bhatt DL, Brennan DM et al. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009; 150: 379–86.
14. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2) Suppl: e637S–e668S.
15. Weil J, Colin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827–30.
16. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795–801.
17. Abraham NS, Hartman C, Castillo D et al. Effectiveness of national provider prescription of PPI gas-troprotection among elderly NSAID users. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 323–32.
18. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89–95.
19. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413–6.
20. Sung JJ, Lau JY, Ching JY et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 1–9.
21. Auhry E, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206–18.
22. Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal and anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 33–9.
23. Damann HG. Gastroduodenal tolerability profile of low dose enteric coated ASA. *Gastroenter Int* 1998; 11 (205): 16.
24. Chan FK, Chung SC et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patient with *Helicobacter pylori* infection who are taken low dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967–73.
25. Petrucci RB, Petrucci G. Variability in the Responsiveness to Low-Dose Aspirin: Pharmacological and Disease-Related Mechanisms. *Thrombosis* 2012; doi:10.1155/2012/376721
26. Sagar K, Smyth M. A comparative bioavailability study of different aspirin formulations using on-line multidimensional chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 1999; 21 (2): 383–92.
27. De Abajo FJ, Garcia Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clinical Pharmacology* 2001; 1 (1).
28. Hirata Y, Kataoka H, Shimura T et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46 (7–8): 803–9.
29. Endoa H, Sakaib E, Higurasib T. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Digestive and Liver Disease* 2012; 44: 833–8.
30. Баркаган З.С., Котовицкова С.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Южно-Рос. мед. журн.* 1999; 2–3: 38–43.
31. Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адошина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *РМЖ*. 2009; 17 (8).
32. Яковенко Э.П., Краснолобова Л.П., Яковенко А.В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце*. 2013; 12 (3): 145–50.
33. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1593–9.
34. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232–5.
35. Grosser T, Fries S, Lawson J et al. Drug Resistance and Pseudoresistance: An Unintended Consequence of Enteric Coating Aspirin. *Circulation* 2012; 4; doi: 10.1161

## Лечение кардиологического пациента: купирование симптомов или снижение сердечно-сосудистого риска

А.В.Руденко<sup>1</sup>, Б.А.Руденко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная на сегодняшний день причина смертности среди пациентов как пожилого, так и трудоспособного возраста [1]. Уровень развития современной медицинской науки позволяет оказывать комплексное лечение при этой патологии: влияние на симптомы заболевания и разные механизмы развития атеросклероза (патогенетическое воздействие). Современные методы реваскуляризации (как хирургические, так и эндоваскулярные) достигли впечатляющих успехов как в улучшении качества жизни у пациентов с разной локализацией атеросклероза, так и продолжительности жизни (преимущественно у больных с тяжелыми формами ишемической болезни сердца – ИБС). Тем не менее ведущая роль в улучшении отдаленного прогноза (т.е. в увеличении продолжительности жизни) по-прежнему отводится медикаментозной первичной и вторичной профилактике атеросклероза. Наиболее эффективным средством воздействия в этой области по праву является гиполипидемическая терапия **статинами** [1–4]. Усилия медицинской науки сосредоточены на поиске препаратов этой группы, способных достоверно улучшить отдаленный прогноз пациентов.

Еще совсем недавно лечение нарушений липидного обмена вызывало достаточно много разногласий. В метаанализе, опубликованном в 1992 г. в «British Medical

Journal», автор делает вывод о том, что «снижение концентрации холестерина (ХС) в сыворотке крови не снижает смертность, и маловероятно, чтобы это предотвращало ИБС» [5]. Спустя всего лишь 20 лет мы имеем большое количество рандомизированных контролируемых клинических исследований, доказывающих эффективность гиполипидемической терапии у разных категорий пациентов и с ИБС, и без нее. В настоящее время накоплены данные как по первичной, так и вторичной профилактике в группах высокого риска, включая больных артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), пациентов со стабильной ИБС, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) или инсульт, а также больных с сердечной недостаточностью [1–4, 33–35].

Согласно европейским рекомендациям по профилактике ССЗ в клинической практике 2012 г. *стратегия ведения пациента* определяется как функция суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) и концентрации ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови [6, 7].

*Очень высокий риск* определяется при наличии ССЗ, обусловленных атеросклерозом, выявленных инвазивными или неинвазивными методами; СД типа 1 и 2 с одним и более фактором ССР или поражением органов-мишеней; тяжелой хронической почечной недо-



статочности – ХПН (скорость клубочковой фильтрации – СКФ <30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>); при определенном по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) суммарном ССР ≥10% [7].

**Высокий риск** определяется у больных при выраженном одном факторе риска (семейная гиперлипидемия или АГ); СД типа 1 и 2 без факторов ССР и поражения органов-мишеней; ХПН средней тяжести (СКФ = 30–59 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>); при определенном по SCORE риске ≥5% и <10%.

ССР оценивается как «средний» – при определении у пациента по SCORE риска от 1 до 5%.

Риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) расценивается как «низкий», если по SCORE риск <1%.

Одним из основных факторов, достоверно сопряженных с прогнозом у больных с разной степенью ССР, является концентрация в плазме крови ХС ЛПНП.

Согласно действующим рекомендациям **целевые значения концентрации ЛПНП** целесообразно достигать с учетом степени риска той или иной категории пациентов. Для группы очень высокого риска это <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл); и/или в случае невозможности его достижения рекомендуется снизить уровень ХС ЛПНП на 50% от исходного значения. У пациентов из группы высокого риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет <2,5 ммоль/л (<100 мг/дл).

Целевые уровни ХС ЛПНП в течение последних двух десятилетий неуклонно снижались. И сегодня уже требуются поистине действенные препараты, которые могут справиться с поставленной задачей. Фармакологический рынок предлагает сегодня широкий диапазон оригинальных и генерических статинов, выпускаемых в разных дозах, широком ценовом диапазоне и, что самое главное, имеющих различную эффективность. Для врача, который предпочитает лечить своих пациентов «на пять с плюсом», важно ориентироваться в этом множестве препаратов, чтобы использовать их в соответствии с поставленными целями. Главные цели лечения кардиологического пациента – продление жизни больного и снижение частоты ССО. Именно эти эффекты продемонстрировал оригинальный аторвастатин – препарат Липримар® («Пфайзер») в целом ряде крупных продолжительных исследований по первичной и вторичной профилактике ССЗ [3, 4, 8, 15, 16, 33–35]. Его широкое использование стало следствием доказанного снижения частоты ССО, что обусловлено эффективным гиполипидемическим действием при низкой частоте развития побочных эффектов.

### Оригинальный аторвастатин в терапии пациентов с высоким и очень высоким риском ССО

В нашей статье мы хотели бы провести анализ последних данных применения препарата Липримар® как у пациентов очень высокого риска (в большинстве случаев с уже имеющейся ИБС – вторичная профилактика), так и больных высокого риска (без клинических проявлений ИБС – первичная профилактика).

### Первичная профилактика

Сначала рассмотрим результаты применения Липримара у больных высокого ССР – без ИБС, т.е. с целью первичной профилактики. Одной из наиболее многочисленных категорий пациентов с высоким ССР в повседневной практике кардиолога являются больные АГ. Как правило, эти пациенты «отягощены» и другими факторами ССР, которые увеличивают вероятность развития у них серьезных осложнений. Именно такие пациенты с сочетанием АГ и трех или более факторов ССР составили группу наблюдения в исследовании ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) [15]. Назначение Липримара в дозе 10 мг дополнительно к гипотензивной терапии сопро-

вождалось снижением частоты развития нефатального инфаркта миокарда или смерти от ИБС на 36%, на 27% – частоты инсульта по сравнению с лечением АГ без назначения статинов. Исходная концентрация общего ХС была ≤6,5 ммоль/л, т.е. такая, когда врачи часто ограничиваются рекомендацией «пособлюдовать диету». В то время как назначение 10 мг Липримара обеспечивает этим пациентам реальное снижение частоты ССО.

Очевидным является тот факт, что для лечения пациентов очень высокого риска необходима более агрессивная гиполипидемическая терапия. Пациенты из этой категории, как правило, имеют более высокий изначальный уровень ЛПНП по сравнению с больными высокого риска. Помимо этого для пациентов очень высокого риска, согласно действующим рекомендациям, установлены более низкие целевые значения ЛПНП. Безусловно, достижение целевых значений ЛПНП является одним из основных компонентов в снижении ССР у больных очень высокого риска. Чем тогда объяснить тот факт, что терапия Липримаром также эффективна в улучшении отдаленного прогноза и снижении ССР у больных с изначально низкими значениями ЛПНП? По данным метаанализа Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, который включал 26 исследований и 170 тыс. пациентов, снижение количества сердечно-сосудистых событий на фоне терапии Липримаром достоверно наблюдалось у больных, даже если изначальный уровень ХС ЛПНП был ниже, чем 2 ммоль/л [9]. Это имеет важное клиническое значение, поскольку наглядно иллюстрирует, что положительное влияние Липримара на отдаленный прогноз не исчерпывается достижением целевых значений ЛПНП.

Когда мы говорим об эффективности применения Липримара с целью снижения риска возникновения ССО, то не меньшую, а может быть, даже большую роль отводим его плейотропному – нелипидному действию. Способность уменьшать выраженность эндотелиальной дисфункции, тормозить миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, антитромботическое и выраженное противовоспалительное действие, снижение агрегации тромбоцитов на поверхности бляшки и усиление фибринолиза – это далеко не полный список механизмов, которые позволяют препятствовать атерогенезу, стабилизировать состояние атеросклеротической бляшки и в итоге снизить риск развития серьезных осложнений у пациента [10–14].

### Пациенты с СД

Плейотропные положительные эффекты Липримара наиболее показательно были продемонстрированы в исследованиях, где этот препарат применялся у больных очень высокого риска с наличием СД. Для этой категории пациентов характерны: эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция, нарушение фибринолиза, повышение агрегации тромбоцитов, автономная нейропатия, токсический эффект гипергликемии, которые потенцируют атерогенез [21]. Нелипидные свойства Липримара позволяют противостоять большинству этих механизмов, снижая вероятность развития осложнений у данной категории больных высокого ССР [10–14].

Эффективность применения Липримара у пациентов с СД оценивалась в исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [16]. У 2838 больных, включенных в исследование, не было в анамнезе ССЗ, но имелся хотя бы один из следующих факторов риска и поражений органов-мишеней: АГ, курение, ретинопатия или альбуминурия. Пациенты были рандомизированы на группы с приемом аторвастатина 10 мг или плацебо. Столь низкая доза препарата объясняется тем, что включение в исследование было завершено в 2001 г., когда американские и европейские рекомендации предписывали снижать концентрацию ХС ЛПНП менее агрессивно, чем сейчас: целевой уровень составлял

100 мг/дл (2,59 ммоль/л) [17, 18]. Длительность наблюдения составила в среднем 3,9 года. Прием Липримара сопровождался снижением концентрации ЛПНП в среднем с 3,04 до 2,11 ммоль/л. Это было сопряжено с уменьшением количества случаев ОКС на 36%, реваскуляризации – на 31%, инсультов – на 48% и смерти – на 27%. Следует отметить, что достоверное улучшение прогноза пациентов с СД при применении Липримара было выявлено как у больных с исходно более высоким, так и более низким уровнем ЛПНП. Это позволяет сделать вывод о том, что концентрация ЛПНП не может служить единственным критерием для назначения статинов. Главный критерий – это уровень суммарного ССР пациента.

СД характеризуется особыми изменениями липидного спектра: гипертриглицеридемией, понижением концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и малыми плотными частицами ЛПНП [19, 20]. Конфигурация последних позволяет им легко проникать в субэндотелиальное пространство, что обеспечивает их повышенные атерогенные свойства. Таким образом, у пациентов с СД исходная невысокая концентрация ХС ЛПНП не означает низкий ССР, а уменьшение его содержания на фоне лечения малыми дозами статинов может быть недостаточно для максимального снижения повышенного риска развития ССО.

В исследование TNT (Treating to New Targets) были включены 10 тыс. больных со стабильной ИБС [8]. В основе этой работы лежала идея соотносить снижение риска ССО с уменьшением содержания ЛПНП при применении максимальной дозы Липримара 80 мг в сопоставлении с 10 мг. Пациенты наблюдались в среднем 4,9 года. Прием 10 мг аторвастатина в течение этого периода сопровождался снижением уровня ЛПНП в среднем до 101 мг/дл, а у пациентов, которые принимали 80 мг, средний уровень ЛПНП составил 77 мг/дл. Это было сопряжено со снижением количества смертельных исходов ИБС, инфарктов, реанимаций после остановки сердца и инсультов на 22%. Полученные данные позволяют рекомендовать длительный прием аторвастатина 80 мг/сут пациентам с ИБС с целью снижения у них риска ССО.

В субисследовании TNT CHD – DM (TNT in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes) изучалось влияние терапии Липримаром 80 мг у пациентов с СД типа 2 и ИБС на ССО по сравнению с дозой 10 мг [22]. Из 10 тыс. пациентов, включенных в TNT, 1501 изначально имел СД. Частота серьезных ССО в течение периода наблюдения у этих больных была выше, чем в остальной группе. Интенсивная гиполипидемическая терапия 80 мг аторвастатина в сутки у пациентов с ИБС и СД типа 2 снизила риск развития основных сердечно-сосудистых событий на 25% по сравнению с терапией аторвастатином в суточной дозе 10 мг.

### Пациенты с метаболическим синдромом

Более широкое распространение в популяции, чем СД, имеет метаболический синдром (МС). Наличие этой патологии ассоциировано с увеличением риска ССО [23]. В табл. 1 приведены критерии для диагностики МС в соответствии с руководством Adult Treatment Panel III (АТР III) [24].

Сочетание трех из этих пяти критериев необходимо для диагностики МС. Изначально из 10 тыс. пациентов, включенных в TNT, более 1/2, а именно 5584, отвечали критериям МС [25]. Частота ССО в течение исследования у пациентов с МС была на 44% выше, чем у больных без этой патологии. Прием 80 мг Липримара у пациентов с МС сопровождался снижением количества осложнений на 29% по сравнению с теми, кто принимал 10 мг. Эти результаты имеют особое клиническое значение. Дело в том, что у пациентов с МС выявляются изменения липидного спектра, схожие с таковыми у больных СД [26]. Например, частицы ЛПНП также имеют малую плот-

Таблица 1. Критерии МС АТР III (2001 г.)

Абдоминальное ожирение (окружность талии)	Мужчины >102 см Женщины >88 см
Триглицериды	≥150 мг/дл (1,69 ммоль/л)
ХС ЛПВП	Мужчины <40 мг/дл (1,29 ммоль/л) Женщины <50 мг/дл (1,04 ммоль/л)
Артериальное давление	≥130/≥85 мм рт. ст.
Глюкоза крови натощак	≥110 мг/дл (6,1 ммоль/л)

Таблица 2. Число пролеченных больных в течение 1 года на 1 случай побочного эффекта

	Осложнение, n	Смерть, n
Ацетилсалициловая кислота	Кровотечение, 248	2066
Липримар®	Рабдомиолиз, 10 000	–

ность. Таким образом, концентрация ХС ЛПНП может выглядеть относительно нормальной, но на самом деле ХС является весьма атерогенным. И агрессивное лечение аторвастатином в дозе 80 мг оказывается у пациентов с МС очень эффективным.

Рассмотрим некоторые другие подгруппы очень высокого риска

### Пациенты с ИБС

Пациенты с ИБС, перенесшие операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), подвержены более высокому риску, поскольку в венозных сосудистых шунтах развивается диффузный атеросклероз [36]. Из 10 тыс. пациентов TNT 5347 перенесли ранее операции АКШ в среднем за 2 года до рандомизации [27]. Частота осложнений у этих пациентов в течение 5-летнего периода наблюдения была на 38% выше, чем у пациентов, не перенесших ранее операций. Однако это не означает, что инвазивное лечение увеличивает количество осложнений. Это показывает, что наличие в анамнезе операции АКШ определяет подгруппу высокого риска с тяжелыми формами коронарного атеросклероза. Среди пациентов, которые ранее подверглись данному оперативному вмешательству, 80 мг Липримара снизили частоту первичной конечной точки на 27% по сравнению с группой терапии 10 мг. Отдельно был проведен анализ необходимости в проведении повторной реваскуляризации во время наблюдения. Необходимо отметить, что повторные вмешательства у этой категории пациентов (как хирургические, так и эндоваскулярные) сопряжены с дополнительными техническими сложностями и повышенным периоперационным риском. Показатель повторной реваскуляризации не являлся составляющей первичной конечной точки. Тем не менее прием 80 мг Липримара у пациентов, перенесших АКШ, сопровождался снижением случаев повторной реваскуляризации на 30% по сравнению с терапией 10 мг. Необходимо отметить, что атеросклероз в аутовенозных шунтах обладает определенными особенностями по сравнению с нативным руслом: диффузный характер распространения, большой объем атероматозных масс, склонность к агрессивному течению и тромботическим осложнениям вследствие тонкости фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки. Таким образом, пациенты, ранее перенесшие операцию АКШ, являются одной из групп, где следует ожидать выраженную эффективность от лечения высокими дозами аторвастатина.

В исследовании TNT отдельно проведен анализ результатов разных режимов терапии у пациентов, ранее перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Таких больных было 2718 в группе приема 10 мг Липримара и 2688 – в группе приема 80 мг [28]. Снижение частоты ССО при терапии максимальной дозой атор-

вастатина составило 21% по сравнению с эффектом приема 10 мг. При анализе необходимости проведения повторной реваскуляризации в течение всего периода наблюдения было выявлено, что прием 80 мг Липримара у пациентов после ангиопластики сопровождается достоверным снижением потребности в инвазивном лечении на 27% по сравнению с аналогичным показателем на фоне приема 10 мг аторвастатина. Подобные результаты можно также объяснить плейотропными эффектами препарата, выражающимися в антипролиферативной активности гладкомышечной ткани и уменьшении формирования неointимы в области дилатации и имплантации стента.

### Пациенты с ХПН

Другая группа очень высокого риска – это пациенты с ХПН, показателем СКФ ниже 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>. Около 3 тыс. пациентов в TNT соответствовали этому критерию [29]. Частота развития ССО у пациентов с ХПН была на 32% больше, чем при сохраненной функции почек. Группа пациентов с исходно сниженной СКФ, принимавшая 80 мг Липримара, имела лучший прогноз по сравнению с группой, принимавшей 10 мг. Назначение максимальной дозы аторвастатина у пациентов с ХПН и ИБС сопровождалось снижением риска развития ССО на 15% по сравнению с терапией 10 мг.

Подводя итог проведенному анализу последних исследований, можно утверждать, что лечение Липримаром в дозе 80 мг/сут по сравнению с дозой 10 мг позволяет предотвратить дополнительно 34 серьезных ССО на каждую 1 тыс. пациентов со стабильной ИБС, пролеченных в течение 5 лет [8]. Таким образом, если огромное число пациентов очень высокого ССР, наблюдающихся амбулаторно у врачей поликлинического звена, будут получать эту эффективную терапию, результатом станет реальное снижение частоты серьезных ССО.

### Оптимальные сроки назначения гиполипидемического лечения

Очень важно уметь распознать пациентов, у которых лечение аторвастатином в более агрессивной дозе позволит реально повлиять на их прогноз. Если это больной очень высокого ССР, не нужно дожидаться развития у него инфаркта миокарда или инсульта, чтобы начать интенсивное лечение.

Естественный вопрос врача: в течение какого периода времени можно назначать пациенту очень высокого ССР 80 мг Липримара? Ответить на этот вопрос помогут данные, полученные в исследовании TNT. Пациенты в группе наблюдения получали это лечение на протяжении почти 5 лет. Замечательно, что разница количества ССО на терапии 10 и 80 мг прогрессивно увеличивалась. Вполне логично предположить, что «чем дольше, тем – лучше». Следовательно, чем дольше пациент с ИБС принимает 80 мг Липримара, тем это лучше для его прогноза.

Серьезным ограничением при назначении статинов в амбулаторной практике является опасение развития побочных эффектов, проявляющееся как со стороны врачей, так и со стороны пациентов. Говоря о безопасности применения аторвастатина, хочется привести сравнительные данные о вероятности возникновения осложнений на фоне лечения ацетилсалициловой кислотой и терапии Липримаром в исследовании TNT (табл. 2) [8, 30].

Как мы видим, вероятность развития выраженного рабдомиолиза при применении Липримара – 1 случай на 10 тыс. пролеченных в течение 1 года больных. Это почти в 40 раз (!) меньше, чем частота возникновения жизнеугрожающих кровотечений на фоне применения ацетилсалициловой кислоты. Таким образом, терапия оригинальным аторвастатином значительно безопаснее профилактического приема аце-

тилсалициловой кислоты, а страх перед развитием побочных эффектов неоправданно преувеличен.

На сегодняшний день имеются данные клинических исследований по изучению дозы Липримара 80 мг почти у 20 тыс. пациентов. Это самая представительная база данных из всех, полученных в результате клинических исследований любой дозы любого статина. Большинство пациентов получали 80 мг аторвастатина в течение 4–5 лет. Именно поэтому безопасность применения данной терапии имеет серьезную доказательную платформу [8, 31, 32, 35]. Частота возникновения побочных эффектов на фоне применения Липримара 80 мг не имеет принципиального отличия по сравнению с дозой 10 мг: миалгии возникают в 1,5 и 1,4% случаев соответственно. Увеличение уровня трансaminaз выше трех верхних границ нормы (ВГН) встречается у 0,1% пациентов при приеме 10 мг и 0,6% – при приеме 80 мг Липримара [31]. При этом значимого повышения концентрации креатинфосфокиназы более 10 ВГН не возникло ни у одного больного (!) из 10 тыс. пролеченных аторвастатином в течение 5 лет в исследовании TNT [8].

### Заключение

Хочется предостеречь коллег от экстраполирования позитивных эффектов Липримара, продемонстрированных в многочисленных исследованиях, на все статини. Не исключено, что подобные благотворные влияния на выживаемость пациентов будут прослежены и при применении генерических препаратов аторвастатина. Однако в настоящее время такие данные отсутствуют. Если при лечении пациента врач ставит своей целью снижение концентрации ХС ЛПНП в плазме крови, то возможно, доктор будет использовать разные оригинальные и генерические гиполипидемические препараты. Однако когда необходимо назначить терапию, реально улучшающую выживаемость больных и снижающую риск ССО, то наиболее оправданным будет назначение оригинального аторвастатина в адекватных дозах.

#### Литература

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125 (1): e2–e220.
2. Koren MJ, Hummingbake DB. ALLIANCE Investigators. Clinical Outcomes in Managed-Care Patients With Coronary Heart Disease Treated Aggressively in Lipid-Lowering Disease Management Clinics The ALLIANCE Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1772–9.
3. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–35.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. For the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.
5. Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *BMJ* 1992; 305 (6844): 15–9.
6. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33 (13):1635–701.
7. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. 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 (Suppl. 1): 1–44.
8. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Aggressive LDL-C lowering provides. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–35.
9. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
10. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S et al. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am J Cardiol* 2001; 88 (11): 1306–7.
11. Nègre-Aminou P, Van Vliet AK, Van Erck M et al. Inhibition of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-CoA



- reductase inhibitors; comparison with other human cell types. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1345 (3): 259–68.
12. Tannous M, Cheung R, Vignini A, Mutus B. Atorvastatin increases eNOS levels in human platelets of hyperlipidemic subjects. *Thromb Haemostasis* 1999; 82 (5): 1390–4.
13. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenbagen P et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–80.
14. Bonnet J, McPherson R, Tedgui A et al. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study. *Clin Ther* 2008; 30 (12): 2298–313.
15. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
16. Colbourn HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–96.
17. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
18. Wood D, De Backer G, Faergeman O et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199–270.
19. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
20. Rosengren A, Welin L, Tsipogianni A et al. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study. *Br Med J* 1989; 299: 1127–31.
21. Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 2003; 139 (10): 824–34.
22. Shepberd J, Barter P, Carmena R et al. Effect of Lowering LDL Cholesterol Substantially Below Currently Recommended Levels in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes. The Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220–6.
23. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287 (3): 356–9.
24. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 (19): 2486–97.
25. Deedwania P, Barter P, Carmena R et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368 (9539): 919–28.
26. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y et al. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005; 44: 1232–8.
27. Shab SJ, Waters DD, Barter P et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (20): 1938–43.
28. Johnson C, Waters DD, DeMicco DA et al. Comparison of effectiveness of atorvastatin 10 mg versus 80 mg in reducing major cardiovascular events and repeat revascularization in patients with previous percutaneous coronary intervention (post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] Study). *Am J Cardiol* 2008; 102 (10): 1312–7.
29. Shepberd J, Kastelein JJ, Bittner V et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (15): 1448–54.
30. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295 (3): 306–13.
31. Newman C, Tsai J, Szarek M et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006; 97 (1): 61–7.
32. Waters DD. Clinical insights from the Treating to New Targets trial. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51 (6): 487–502.
33. Pasceri V, Patti G, Nusca A et al. 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 (6): 674–8.
34. Patti G, Pasceri V, Colonna G et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (12): 1272–8.
35. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–59.
36. Chen L, Theroux P, Lesperance J et al. Angiographic features of vein grafts versus ungrafted coronary arteries in patients with unstable angina and previous bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1493–9.

## Профилактика и терапия сердечно-сосудистых заболеваний: место ацетилсалициловой кислоты

А.М.Щикота, А.А.Ялымов, Г.Г.Шехян, Е.И.Леонова, В.С.Задонченко  
ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический институт им. А.И.Евдокимова Минздрава России

**А**теротромбоз – это системное заболевание, поражающее артерии различной локализации, в том числе коронарные, церебральные, мезентериальные, почечные и периферические. Последствия атеротромбоза обуславливают высокую заболеваемость и смертность населения. Например, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь относятся в развитых странах к ведущим причинам смерти, вызывая до 45% летальных исходов [1, 2].

В США новое или рецидивирующее сердечное событие ежегодно развивается у 1,1 млн человек, инсульт – у 600–750 тыс. Прямые и непрямые затраты, связанные только с ИБС и инсультом, составляют в стране 146,2 млрд дол. США в год. При этом у пациента с одной клинической манифестацией атеротромбоза существует высокий риск рецидива или тромбоза в другом сосудистом бассейне [1–4, 9, 11].

Основной причиной развития атеротромбоза являются тромбоциты. В местах повреждения сосудистой стенки происходит их адгезия к обнаженному субэндотелию. Этот процесс обусловлен взаимодействием коллагена, фактора Виллебранда и фибриногена с соответствующими рецепторами на тромбоцитах – интегрином  $\alpha_2\beta_1$ , гликопротеином (ГП) Ib-IX и интегрином  $\alpha_5\beta_1$ . Наблюдающаяся при этом усиленная секреция различных веществ (аденозиндифосфат – АДФ, тромбоцитарный фактор роста, фибриноген, тромбоксан  $A_2$ ) способствует вовлечению в адгезию других тромбоцитов и экспрессии на их поверхности рецепторов для фибриногена – P1b/IIIa гликопротеиновых рецепторов (ГПР). Последние связываются с фибриногеном, что приводит к образованию фибриногеновых «мостиков» между кровяными пластинками, которые в сочетании с образующимся фибрино-

вым каркасом завершают процесс образования тромбов (см. рисунок) [4–11].

Медицинское, социальное и экономическое бремя атеротромботических заболеваний обуславливает необходимость их первичной и вторичной профилактики. Для вторичной профилактики сосудистых событий применяют антитромбоцитарные препараты, прежде всего антиагреганты. В настоящее время способность угнетать агрегацию тромбоцитов выявлена у 20 различных фармакологических средств [9, 11]. Однако наличие антитромбоцитарного эффекта *in vitro* не всегда коррелирует со способностью препарата предотвращать атеротромбоз в организме, поэтому в медицинской практике с этой целью применяется достаточно небольшое число лекарственных средств, но в последние годы их количество неуклонно увеличивается. Например, в США в период с 1998 по 2003 г. оно увеличилось с 5 до 11 [1, 3, 9, 11].

В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях доказана эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК), тиклопидина и клопидогрела при пероральном хроническом применении и абциксимаба, тирофибана и эপিфибатида – при кратковременном внутривенном введении [9, 11]. Эти препараты обладают разными механизмами действия, нарушая тромбообразование на разных этапах. Каждое из антитромбоцитарных средств имеет свои достоинства и недостатки, поэтому крайне важным является их правильный выбор в зависимости от клинической ситуации и индивидуальных особенностей конкретного пациента [11].

Фармакоэпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что в настоящее время в мире не существует унифицированного подхода к выбору этих препаратов. В разных географических регионах они применяются с различной частотой. Согласно данным крупного исследования GRACE, включавшего Северную и Южную Америку, Европу, Австралию и Новую Зеландию, в котором изучали использование антитромбоцитарных средств у госпитализированных больных с острыми коронарными синдромами (ОКС), единственным широко распространенным на всех континентах препаратом оказалась АСК [11, 23]. Результаты исследования GRACE также показали, что более 40% больных с ОКС получали 3 антитромботических средства и более, что делает актуальным вопрос о стоимости и безопасности применяемых на практике режимов терапии и диктует необходимость разработки рекомендаций по правильному выбору и использованию антитромбоцитарных препаратов при разных заболеваниях и у разных категорий больных [23].

Антиагреганты (антитромбоцитарные средства) – препараты, препятствующие агрегации и адгезии тромбоцитов. В настоящее время существует несколько групп препаратов, обладающих антиагрегантным действием (см. таблицу):

*I. Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты:*

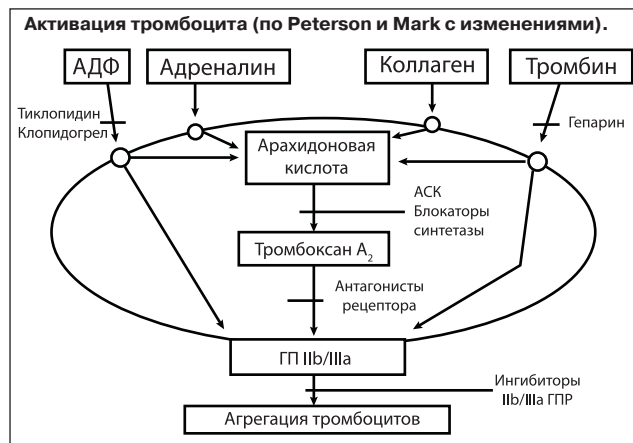
1. Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ): АСК, индобуфен, трифлузал.
2. Блокаторы тромбоксансинтетазы и рецепторов к тромбоксану: пикотамид, ридогрел.
3. Блокаторы тромбоксансинтетазы: пирмагрел, дазоксиден.

*II. Препараты, увеличивающие содержание циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах:*

1. Ингибиторы фосфодиэстеразы тромбоцитов: дипиридамола, трифлузала, пентоксифиллин, теофиллин.
2. Стимуляторы аденилатциклазы: илопрост, вазопростан, простаглицлин.

*III. Блокаторы АДФ-рецепторов (тиенопиридины): тиклопидин, клопидогрел, прасугрел.*

*IV. Антагонисты Пв/Па ГПР тромбоцитов: абциксимаб, эттифибатид, тирофибан, ламифибан.*



В настоящее время среди антитромбоцитарных средств используют: ингибитор ЦОГ – АСК, блокаторы АДФ-рецепторов тиенопиридины – клопидогрел и тиклопидин, а также антагонисты Пв/Па ГПР – абциксимаб, эттифибатид и тирофибан.

В метаанализе АТТ имеются данные об эффективности некоторых альтернативных АСК средств, относящихся к антиагрегантам. Эффективность их оценивалась у больных высокого риска путем сравнения частоты таких событий, как смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт (в сумме) при использовании этих средств, с частотой сердечно-сосудистых событий у больных, не получавших антитромбоцитарного лечения. Оказалось, что для многих давно известных средств влияние на серьезные осложнения атеросклероза является статистически незначимым, т.е. может считаться недоказанным. Эта утверждение касается таких часто назначаемых средств, как дипиридамола и тиклопидина, популярного в прошлом сульфинпиразона и все еще изучаемого пикотамида. Для некоторых препаратов заметное преимущество перед контролем оказалось статистически незначимым из-за небольшого числа больных, включенных в исследование. Среди таких средств – сулоктидил, сулотробан и трифлузал. Следует отметить, что наибольшее относительное снижение риска перечисленных выше событий (почти двукратное – с 6,1 до 3,2%) наблюдалось именно при использовании трифлузала, основным механизмом действия которого, как и АСК, считается влияние на тромбоксанзависимый путь активации тромбоцита. Дипиридамола и аналоги простаглицлина оказались неэффективными при лечении ОКС, а блокаторы тромбоксана не обнаружили преимуществ перед АСК [11].

Многократно доказанная эффективность АСК привела к тому, что любое средство, предлагаемое в качестве антитромбоцитарного, в исследованиях по выяснению его эффективности сравнивается не с «контролем», а с АСК. Более того, в последние годы замысел исследований по оценке антитромбоцитарных средств все чаще предусматривает сравнение двух групп больных: получающих АСК и получающих АСК в сочетании с новым дезагрегантом. Другими словами, лечение АСК признано бесспорным эталоном в предотвращении осложнений атеросклероза с помощью средств, влияющих на тромбоцитарное звено гемостаза (см. таблицу).

АСК впервые была синтезирована Шарлем Фредериком Жераром в 1853 г. 10 августа 1897 г. Феликс Хоффман получил первые образцы АСК в форме, пригодной для медицинского применения, и уже в 1899 г. первая партия АСК появилась в продаже в качестве противовоспалительного средства. Антитромбоцитарный эффект АСК стал известен только с 1950 г., в 1953 г. Калган опубликовал первое сообщение о применении АСК для профилактики и лечения ИБС, с тех пор препарат прочно занимает лидирующее место среди антитромботических средств. Фармакологическое действие

препарата заключается в ингибировании ЦОГ тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез циклических эндоперекисей простагландина (ПГ) H<sub>2</sub> и ПГD<sub>2</sub>, с последующей блокадой синтеза тромбосана A<sub>2</sub> из арахидоновой кислоты и подавлением агрегации тромбоцитов. Дополнительными фармакологическими эффектами являются снижение синтеза простациклина, увеличение тромборезистентности эндотелия и синтеза липоксинов [4, 10]. Препарат всасывается в верхних отделах тонкого кишечника, максимальной концентрации достигает через 3 ч после приема, частично метаболизируется в печени и выводится почками в неизменном виде и в виде метаболитов (см. рисунок).

Тромбоциты являются одним из компонентов эндотелиального повреждения и формирования атеросклеротической бляшки. Адгезия тромбоцитов в месте повреждения интимы сосудов является одним из звеньев патологического тромбообразования, ведущего к обтурации просвета сосуда и последующей ишемии или некрозу тканей. Тромбоциты способны секретировать ряд биологически активных веществ и медиаторов воспаления (тромбосаны, интерлейкин-1), усугубляющих эндотелиальную дисфункцию и активирующих атерогенез у больных с сердечно-сосудистой патологией [27]. Таким образом, не вызывает сомнений необходимость блокирования повышенной агрегационной активности тромбоцитов у данной категории пациентов, использования в их комплексной терапии антитромбоцитарных препаратов.

**Применение низких доз АСК для первичной и вторичной профилактики в кардиологии** имеет обширную доказательную базу, сформировавшуюся за последние 35 лет. Снижение дозы препарата не ослабило его антиагрегационный эффект (ЦОГ-1 ингибируется более чем на 90%, как и при применении высоких доз), в то время как во много раз меньше риск развития гастропатии на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), так называемой НПВП-гастропатии (в меньшей степени снижается синтез ПГЕ<sub>2</sub>), что особенно важно при приеме в течение длительного времени [2, 16].

Наиболее полные и комплексные данные по применению **АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий** были опубликованы в 2002 г. и явились результатом анализа 5 крупных клинических исследований препарата: Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial, Hypertension Optimal Treatment Study (HOT) и Primary Prevention Project (PPP), в которых приняли участие около 60 тыс. пациентов. Было доказано, что включение в терапию АСК снижает риск развития первого ИМ на 35%, а всех сердечно-сосудистых событий в целом – на 15%. Применение АСК позволяло предупредить от 6 до 20 ИМ у 1 тыс. пациентов с 5% риском сердечно-сосудистых событий на протяжении 5 лет, вызывая за этот же интервал времени 0–2 геморрагических инсульта и 2–4 кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), – польза препарата при высоких рисках значительно превышала возможный вред от него [4, 17].

Нужно отметить, что данные перечисленных исследований в большей степени относились к мужчинам (в исследовании HOT уменьшения числа сердечно-сосудистых событий у женщин на фоне лечения не выявлено, исследование PPP, где благоприятная статистика была одинаковой для мужчин и женщин, завершилось досрочно, в остальные исследования женщины не включались). Тем не менее результаты крупного рандомизированного исследования Women's Health Study, в котором участвовали около 40 тыс. здоровых женщин в возрасте от 45 лет, подтвердили эффективность препарата (P.Ridker и соавт., 2005). Назначалась АСК в дозе 100 мг через день vs плацебо, срок наблюдения соста-

Классификация антитромбоцитарных средств по механизму действия	
Международное непатентованное наименование	Механизм действия
АСК	Ингибирует ЦОГ и образование тромбосана А <sub>2</sub> в тромбоцитах. Подавляет образование тромбина, блокирует лизин в молекулах фибриногена и активирует фибринолиз. Обладает противовоспалительными свойствами и уменьшает реперфузионное повреждение миокарда
Индобуфен	Ингибирует ЦОГ и образование тромбосана А <sub>2</sub> в тромбоцитах
Пикотамид, ридогрел, вапипрост	Блокируют тромбосан
Дипиридамо́л, трифлузал	Ингибируют фосфодиэстеразу, что сопровождается увеличением содержания аденозина и ведет к сосудорасширяющему и антиагрегантному эффекту
Илопрост	Стимулирует выработку аденилатциклазы
Тиклопидин, клопидогрел	Блокируют АДФ и препятствуют активации гликопротеиновых комплексов. Улучшают реологические свойства крови (повышают пластичность эритроцитов, снижают вязкость крови). Увеличивают образование оксида азота эндотелиальными клетками
Интегрины (интегрилин, ламифибан, тирофiban)	Ингибируют ГПР тромбоцитов

вил 10 лет. Было отмечено значительное снижение риска первого инсульта – на 17% ( $p=0,04$ ), в частности, риск ишемического инсульта сокращался на 24% ( $p=0,009$ ), транзиторных ишемических атак – на 22% ( $p=0,01$ ). Достоверной разницы по числу желудочно-кишечных кровотечений и геморрагических инсультов по сравнению с группой плацебо не наблюдалось. У женщин старше 65 лет, на долю которых приходилось более 30% основных сердечно-сосудистых событий, их риск снизился на 26% (в том числе инсульта – на 30%, ИМ – на 34%).

Подтверждают полученные данные результаты исследования NHS (1991 г.), в котором АСК в низких дозах снижала риск развития ИМ у здоровых медицинских сестер на 25% ( $p=0,04$ ), при этом у лиц старше 50 лет – на 39% ( $p=0,02$ ) [4].

По данным аналитического обзора, опубликованного в «British Medical Journal» в 1994 г., применение АСК более месяца снижало риск развития нефатальных ИМ и инсультов и риск смертельных исходов от всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у около 70 тыс. пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском почти в 3 раза (S.Anand, S.Yusuf, 1999) [4].

В 2002 г. был осуществлен метаанализ 287 исследований (около 135 тыс. пациентов группы высокого риска) – Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. По его результатам антитромботическая терапия уменьшает риск развития нефатального ИМ на 1/3, инсульта – на 1/4. При этом АСК названа наиболее изученным антитромботическим средством, а ее низкие дозы (75–150 мг) по эффективности не уступают более высоким [14].

По данным S.Juul-Moller и соавт., у 34% пациентов со стабильной стенокардией, ежедневно принимающих АСК в дозе 75–160 мг, снижался риск ИМ и случаев внезапной смерти (исследование SAPAT – Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) [4].

В исследовании CHARISMA комбинация клопидогрел/АСК у больных с высоким риском сердечно-сосудистых событий не имела достоверных преимуществ по отношению к группе АСК [4].

Столь же обширна доказательная база пользы **АСК во вторичной профилактике заболеваний сердца и сосудов**. В исследовании Weisman и соавт. (2002 г.) оценивалась эффективность низких доз АСК при вторичной профилактике ИМ и инсульта в сопоставлении с возможным риском желудочно-кишечных осложнений. Прием препарата уменьшил общую смертность на 18%, частоту ИМ – на 30%, инсульта – на 20%. По сравнению с контрольной группой в 2,5 раза выше был риск желудочно-кишечных кровотечений, однако при статистической обработке данных вновь польза препарата в предотвращении фатальных сердечно-сосудистых событий значительно

превышала вред от возможного возникновения нефатальных кровотечений из ЖКТ [26, 30].

По данным R.Harrington и соавт., вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий у более чем 100 тыс. больных привела к снижению смертности на 15%, частоты нефатальных событий – на 30% [21].

Рекомендации Американской диабетической ассоциации от 2006 г. предполагают назначение антиагрегантов (АСК 75–162 мг/сут) **пациентам с сахарным диабетом** и уже имеющимися макрососудистыми осложнениями (ИБС или ишемическая болезнь мозга, поражение артерий нижних конечностей). Суммарные данные 9 исследований (около 5 тыс. больных) обозначают снижение риска развития сосудистых осложнений при терапии антиагрегантами больных сахарным диабетом около 7% [15].

Начиная с 1980-х годов АСК активно вошла в клиническую практику **при лечении ОКС**. Проведено несколько значительных исследований (VA, RISC, ISIS-2), которые убедительно продемонстрировали способность АСК снижать риск развития ИМ и внезапной коронарной смерти на 41–70%. Однако в ряде независимых исследований ОКС без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ESSENCE, PRISM PLUS) было установлено, что ближайший прогноз зависит от предшествующего приема АСК до развития обострения ИБС. Так, в исследовании PRISM PLUS при применении АСК частота ИМ, рефрактерной стенокардии и внезапной смерти к 7-му дню наблюдения составила 12,1% среди больных, не принимавших ранее АСК, и 23,5% – среди лиц, принимавших АСК до развития обострения. Этот факт получил образное название «аспиринный парадокс», что послужило поводом для D.Bhatt и E.Topol (2003 г.) отнести АСК к «субоптимальным антитромбоцитарным средствам» [4, 9, 11].

Ряд других исследований подтверждает эффективность АСК при ОКС: RISC (1990 г.), P.Theroux и соавт. (1988 г.), J.Cairns и соавт. (1985 г.) доказали благоприятный эффект препарата при нестабильной стенокардии и ИМ без подъема сегмента ST – риск смерти и развития ИМ снижался более чем на 50% [18, 28].

По данным крупного клинического исследования ISIS-2, в котором приняли участие более 17 тыс. больных с ИМ с подъемом сегмента ST, терапия АСК в 1-е сутки заболевания, проводящаяся в течение 5 нед, снижала сердечно-сосудистую смертность на 23%, частоту рецидивов ИМ – на 49%, ишемического инсульта – на 46%. Оптимальным являлась комбинация антиагреганта с тромболитиком (снижение смертности на 42%). Риск развития геморрагических осложнений при этом не увеличивался [20].

Результаты нескольких крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтверждают эффективность **АСК у больных с острым ишемическим инсультом**. Исследование Internatio-

nal Stroke Trial (1997 г.), в которое включались пациенты первых 48 ч от момента появления клинической картины инсульта, показало предотвращение повторного ишемического инсульта и других серьезных ишемических событий у 9 из 1 тыс. пациентов, у 10 из 1 тыс. пациентов регрессировала неврологическая симптоматика [13, 19].

Несколько авторитетных кардиологических обществ (Европейское кардиологическое общество, Американская коллегия врачей по заболеваниям органов грудной клетки, Американская ассоциация сердца) рекомендуют АСК всем пациентам с атеросклерозом периферических артерий конечностей [22, 29]. Рандомизированное исследование CAPRIE выявило снижение риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ и ишемического инсульта у данной категории больных на фоне лечения на 23,8%, при этом не отмечалось какого-либо достоверного клинического преимущества клопидогрела перед препаратом АСК [12, 16].

Рабочая группа исследователей антитромбоцитарных препаратов (Antiplatelet Trialists' Collaboration) по результатам метаанализа в 2002 г. (287 исследований, 212 тыс. пациентов) обозначила **основные точки приложения антитромбоцитарной терапии в сердечно-сосудистой патологии**: пациенты с высоким риском развития окклюзивных сосудистых событий, включая ИМ, ишемический инсульт; стабильную и нестабильную стенокардию; перенесенный ИМ, инсульт или церебральную ишемию; заболевания периферических артерий; мерцательную аритмию. Назначение АСК позволяло снизить риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с вышеуказанными патологиями на 22%.

АСК включена в основные современные рекомендации по первичной и вторичной профилактике ССЗ, в частности: Европейские рекомендации по предотвращению ССЗ (2007 г.), совместные рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации кардиологов по предотвращению осложнений ССЗ у пациентов с коронарными и другими атеросклеротическими сосудистыми болезнями (2006 г.), Европейские рекомендации по управлению артериальной гипертензией (2007 г.); Объединенные британские рекомендации (2005 г.), Базовое руководство Американской ассоциации сердца по предотвращению ССЗ у женщин (2007 г.) и многие другие. Таким образом, не вызывает сомнения важнейшая роль препаратов АСК в терапии и профилактике ССЗ [4].

### Нежелательные явления при приеме АСК

Большинство рекомендаций предполагает длительный, зачастую пожизненный прием препарата. В свете этого необходимо остановиться на таком наиболее часто возникающем побочном действии АСК, как формирование так называемой НПВП-гастропатии, которая отмечается у около 30% пациентов, в 1% случаев проявляясь желудочно-кишечным кровотечением [24, 25]. Причиной данного осложнения является блокирование синтеза ПГЕ – мощного гастропротектора, вырабатывающегося в основном в антральном отделе желудка. Для предупреждения возникновения гастропатии на фоне длительного приема препаратов АСК необходимо использование низких ее доз (50–150 мг/сут). Также существует ряд лекарственных форм, при использовании которых препарат минимально контактирует со слизистой желудка. Так, таблетка Тромбо АСС покрыта кишечнорастворимой пленочной оболочкой, благодаря которой снижается раздражающее действие на слизистую оболочку желудка.

Основной клинической проблемой применения АСК, помимо риска кровотечений (особенно у пожилых пациентов), являются осложнения со стороны ЖКТ в виде развития диспептических расстройств, эрозивно-язвенного гастрита, перфораций, стриктур и обострения

хронических энтероколитов. Частота этих осложнений дистальнее двенадцатиперстной кишки значительно меньше, чем в желудке и начальном отделе двенадцатиперстной кишки. Наиболее характерными были: диафрагмоподобные стриктуры – синдром обструкции тонкого кишечника и аспирииндуцированная энтеропатия – синдром, характеризующийся кишечными кровотечениями, потерей белка и мальабсорбцией.

Поражения толстого кишечника при приеме НПВП бывают двух типов:

- 1-й – поражения в ранее неизменной толстой кишке (острый колит, одиночные язвы-эрозии в слепой, ободочной, сигмовидной кишке);
- 2-й – поражения в ранее измененном кишечнике (перфорации при дивертикулезе, обострение хронических воспалительных процессов).

Для предотвращения ulcerогенного действия может рекомендоваться применение формы АСК с кишечнорастворимой пленочной оболочкой (Тромбо АСС). АСК принимают после еды и запивают большим количеством жидкости.

При лечении АСК дополнительные меры контроля без специальных показаний не требуются.

Другие возможные побочные эффекты, возникающие при применении АСК: кровотечения, аллергические реакции (сыпь, отек Квинке, анафилактический шок), бронхоспазм (бронхиальная астма в сочетании с риносинусопатией – «аспириновая астма»), желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боль в эпигастриальной области), острый приступ подагры из-за нарушения экскреции уратов. Вероятность диспепсических расстройств снижается при назначении АСК в малых дозах или использовании таблеток, растворяющихся в кишечнике (Тромбо АСС). Прием значительных доз АСК потенцирует артериальную гипертензию, а также блокирует синтез простагландина, что косвенно может поддерживать агрегационное состояние тромбоцитов.

Противопоказано назначение АСК при внутреннем кровотечении, в том числе кровоизлиянии в сетчатку, кровотечении из ЖКТ и мочевых путей; гемофилии и тромбоцитопении; неконтролируемой артериальной гипертензии; эрозивно-язвенных заболеваниях ЖКТ, повышенной чувствительности к препарату; тяжелой почечной и печеночной недостаточности.

Известно, что у 15–30% пациентов чувствительность к антиагрегантному действию АСК может быть существенно снижена (резистентность к АСК), хотя надежных клинических тестов для верификации этого состояния нет. При длительном использовании АСК может ослаблять влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и мочегонных средств у больных, перенесших ИМ и имеющих сердечную недостаточность. АСК повышает риск кровотечений при назначении с непрямими антикоагулянтами, другими НПВП, а также потенцирует действие гипогликемических средств [4, 6, 9, 11].

### Тромбо АСС

Тромбо АСС – препарат АСК в низких дозах (50 и 100 мг), предназначенный для длительного использования в первичной и вторичной профилактике и терапии ССЗ. Таблетки покрыты кишечнорастворимой пленочной оболочкой, устойчивой к действию желудочного сока и растворяющейся только в кишечнике, что минимизирует риск осложнений со стороны желудка.

По данным отечественных авторов, в исследовании, включавшем пациентов с ИБС, ИМ в анамнезе и высоким риском развития гастропатии, в результате 3-месячной терапии кишечнорастворимой формой АСК (Тромбо АСС) не зафиксировано ни одного случая язвенного поражения желудка или желудочно-кишечного кровотечения [3, 4].

Таким образом, Тромбо АСС является антиагрегантом с доказанной эффективностью в первичной и вторичной профилактике, а также терапии ССЗ с высоким уровнем профиля безопасности.

#### Литература

1. Базисная и клиническая фармакология. Под ред. Б.Г.Катицунга. Пер. с англ. под ред. Э.Э.Звартау. В 2 т. Т. 2. М.: Бином; СПб.: Невский Диалект, 1998; с. 26–43.
2. Баркаган З.С. Современная антитромботическая профилактика и терапия. В кн: Фармакотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. Лекция для практикующих врачей. VIII национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2002; с. 142–53.
3. Вовк Е.И., Наумов А.В., Чудаков С.Ю. Эффективная и безопасная антиагрегантная терапия в общемедицинской практике. Кафедра клинической фармакологии МГМСУ. Новости фармакотерапии; с. 51–64.
4. Радионченко В.С., Шикота А.М., Адашева Т.В., Яльмов А.А. ТромбоАСС в терапии сердечно-сосудистой патологии. Медицинский совет. 2011; 8–12; 110–3.
5. Комаров А.Л., Панченко Е.П. Ацетилсалициловая кислота – основа антитромботической терапии у больных атеротромбозом. РМЖ. 2006; 4: 201–7.
6. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Бином; СПб.: Невский Диалект, 2002.
7. Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота – препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости. РМЖ. 2003; 11 (5): 253.
8. Панченко Е.П. Антитромботическая терапия острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST. Cons. Med. 2001; 3 (10): 472.
9. Руксин В.В. Основы неотложной кардиологии. 4-е изд. М.: Инсайт Полиграфикс, 1996; с. 149–55.
10. Терещенко С.Н., Джагани Н.А. Антитромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту: Трудный пациент. 2008; 11.
11. Шилов А.М., Святлов И.С., Санодзе И.Д. Антиагреганты – современное состояние вопроса. РМЖ. 2003; 11 (9): 552.
12. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329–39.
13. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1997; 349: 1641–9.
14. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002; 324: 71–86.
15. Deedwania PC. Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease. Am J Cardiol 2003; 91 (1): 68–71.

16. Dormandy J, Mahir M, Ascady G et al. Fate of the patient with chronic leg ischaemia: a review article. J Cardiovasc Surg (Torino) 1989; 30: 50–7.
17. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An Update on Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Ann Intern Med 2003; 163: 2006–10.
18. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. Eur Heart J 2004; 25 (2): 166–81.
19. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1997; 349: 1569–81.
20. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; 2: 349–60.
21. Harrington RE et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy. Chest 2004; 126 (Suppl. 3): 513S–548S.
22. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). Am Coll Cardiol 2006; 47: 1–192.
23. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. Am Heart J 2001; 141: 190–9.
24. Gusu PA, Kottke-Marchant K, Poggio E et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001; 88: 230–5.
25. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet 1996; 348: 1413–6.
26. Lewis HDJ, Davis JW, Archibald DG et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1983; 309: 396–403.
27. Patrono C, Collier B, Garret A et al. Platelet-Active Drugs: The Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side Effects. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 234S–264S.
28. RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. Lancet 1990; 336: 827–30.
29. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. Circulation 1990; 82: 1925–31.
30. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the Benefits and Risks of Low-Dose Aspirin in the Secondary Prevention of Cardiovascular and Cerebrovascular Events. Arch Intern Med 2002; 162: 2197–202.

## Многофакторный подход к снижению сердечно-сосудистого риска: возможности комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином

К.В.Протасов

ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по своему происхождению, как правило, являются мультифакториальными [1]. Редко мы найдем пациента с установленным ССЗ, у которого имеется лишь один фактор сердечно-сосудистого риска (ФР). Поэтому в основу всех современных рекомендаций по профилактике и лечению болезней системы кровообращения положена стратегия многофакторного подхода [2, 3]. Она включает в себя два главных компонента. Первый – это необходимость при оценке прогноза

учитывать все значимые ФР в комплексе, так называемая концепция суммарного сердечно-сосудистого риска. На ее основе созданы разные системы (модели) расчета риска, в частности Фремингемская [4] и SCORE [5]. Второй компонент – это одновременное воздействие на несколько ФР при первичной и вторичной профилактике ССЗ.

Доказательства эффективности такого подхода получены в ряде крупных исследований. Огромный вклад в определение ФР инфаркта миокарда (ИМ) и мозгово-

го инсульта внесли два крупных международных исследования INTERHEART и INTERSTROKE. Первое из них включало более 27 тыс. пациентов из 52 стран мира, у 1/2 из которых были впервые диагностирован острый ИМ. Методом «случай–контроль» выяснилось, что всего 9 легко измеряемых и, что самое главное, потенциально модифицируемых факторов определяют более 90% вероятности развития ИМ [6]. В исследование INTERSTROKE были включены около 3 тыс. пациентов, у 78% из которых выявлен ишемический, а у 22% – геморрагический инсульт. Анализ результатов испытания показал, что с развитием ишемического инсульта были тесно ассоциированы 10 маркеров, почти полностью совпавших с ФР ИМ (см. таблицу) [7].

Из таблицы видно, что наиболее значимыми ФР для указанных ССЗ являются дислипидемия, курение и артериальная гипертензия (АГ). Каждое из этих состояний увеличивает риск в 2–3 раза. Важно, что при их сочетании риск смерти увеличивается не в арифметической, а в геометрической прогрессии [6]. К сожалению, распространенность этих ФР остается высокой [8–10]. Особую тревогу вызывает тот факт, что лишь у каждого десятого пациента с АГ и дислипидемией одновременно контролируются эти два фактора [11].

Для врача-клинициста не менее важным будет другой вопрос: можно ли, воздействуя одновременно на несколько ФР, добиться большего успеха? J.Emberson и соавт., используя результаты проспективного обсервационного наблюдения British Regional Heart Study и метаанализа рандомизированных исследований, оценили потенциальную эффективность разных способов первичной профилактики ИМ и инсульта [12]. Авторы пришли к выводу, что множественное вмешательство окажет значительно большее влияние, чем контроль отдельных ФР: одновременное уменьшение уровней общего холестерина (ОХС) крови и артериального давления (АД) всего лишь на 10% приводит к снижению частоты ССЗ на 45% (рис. 1).

Не менее впечатляющими оказались результаты проспективного наблюдения за больными сахарным диабетом в исследовании STENO-2. Пациенты были рандомизированы в группы обычного лечения и интенсивного многофакторного вмешательства, которое включало гликемический контроль, прием статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, ацетилсалициловой кислоты и изменение образа жизни. Такое комплексное немедикаментозное и полифармакологическое лечение в течение 8 лет привело к снижению частоты макрососудистых осложнений диабета вдвое. При дальнейшем пятилетнем наблюдении отмечено достоверное уменьшение сердечно-сосудистой (СС) смертности [13, 14].

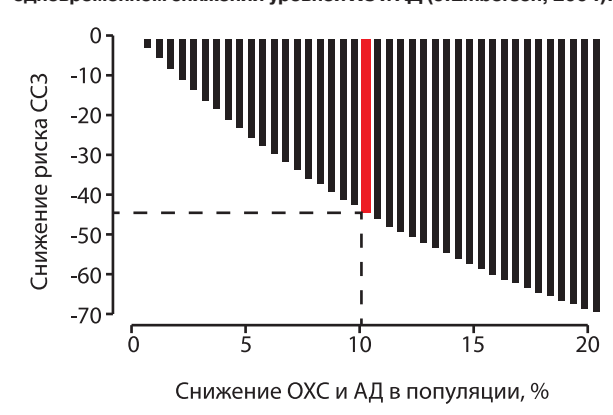
Следующим шагом в развитии стратегии многофакторного подхода явилась сформулированная N.Wald и M.Law в 2003 г. гипотеза «полипилюли» (Polypill™), согласно которой комбинация в одной таблетке статина трех разных антигипертензивных препаратов в 50%

дозе, фолиевой и ацетилсалициловой кислоты может уменьшить риск ишемической болезни сердца (ИБС) на 88% и инсульта – на 80% [15]. Логика авторов концепции проста: прием нескольких медикаментозных средств в одной таблетке, с одной стороны, обеспечит многофакторный подход к снижению риска, с другой – упростит режим приема лекарств, что приведет к лучшей приверженности лечению и, следовательно, к повышению его эффективности. По прошествии 11 лет с момента опубликования статьи завершены ряд небольших пилотных и два контролируемых рандомизированных испытания «полипилюли» для первичной профилактики ССЗ. Получены весьма обнадеживающие результаты, хотя степень снижения риска оказалась не столь значительной, как исходно ожидалось авторами гипотезы [16].

### Многофакторный подход в лечении АГ: уроки исследования ASCOT

Блестящим доказательством эффективности комплексного вмешательства у больных АГ явились результаты исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). В это исследование были включены 19 257 больных АГ высокого риска, но без явной ИБС. Пациентов рандомизировали в группы лечения на основе дигидропиридинового антагониста кальциевых каналов III поколения амлодипина и селективного β-адреноблокатора атенолола (АД-снижающая ветвь исследования – BPLA). Участников исследования с уровнем ОХС < 6,5 ммоль/л (10 305 человек) подвергли дополнительной рандомизации в подгруппы аторвастатина 10 мг или плацебо (липидоснижающая ветвь исследования – LLA). При необходимости в группе амлодипина добавляли ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл, а в группе атенолола – диуретик бендрофлуметиазид. Первичной конечной точкой ASCOT-LLA и ASCOT-BPLA являлись нефатальный ИМ или СС смерть. К концу 3-го года приема аторвастатина уровень ОХС снизился на 19%, ХС липо-

Рис. 1. Ожидаемое уменьшение риска ССЗ в популяции при одновременном снижении уровней ХС и АД (J.Emberson, 2004).



### ФР ИМ и ишемического инсульта по данным исследований INTERHEART и INTERSTROKE

ФР ИМ	Отношение шансов	ФР инсульта	Отношение шансов
Дислипидемия (повышение АпоВ/АпоА-1)	3,25	АГ	2,64
Курение	2,87	Заболевание сердца	2,38
Депрессия/стресс	2,67	Курение	2,09
Диабет	2,37	Дислипидемия	1,89
АГ	1,91	Абдоминальное ожирение (по индексу «талия/бедро»)	1,65
Абдоминальное ожирение	1,62	Злоупотребление алкоголем	1,51
Употребление алкоголя	0,91	Диабет	1,36
Физическая активность	0,86	Несоблюдение диеты	1,35
Потребление овощей/фруктов	0,7	Депрессия/стресс	1,35/1,30
		Регулярная физическая активность	0,69

протеинов низкой плотности (ЛПНП) – на 29%, триглицеридов – на 14%. АД в группах аторвастатина и плацебо к концу исследования не отличалось и составляло около 138/80 мм рт. ст. Не было явных различий и между группами амлодипина и ателолола по степени снижения ОХС и ХС ЛПНП.

На фоне приема аторвастатина первичная конечная точка встречалась на 36% реже, чем в группе плацебо (185 и 212 случаев соответственно). Исследование было прекращено досрочно ввиду явного преимущества аторвастатина. При дальнейшем наблюдении в течение 8 лет общая смертность в группе аторвастатина оказалась ниже на 14%, в то время как частота СС смертей не различалась [17].

Как видно, в ходе исследования были сформированы 4 подгруппы: амлодипина и аторвастатина, амлодипина и плацебо, ателолола и аторвастатина, ателолола и плацебо. При раздельном анализе результатов в подгруппах оказалось, что относительный риск (ОР) событий, связанных с ИБС, при добавлении аторвастатина к амлодипину был на 53% ниже, чем в подгруппе амлодипина и плацебо. В то же время добавление аторвастатина к ателололу недостоверно снизило этот риск на 16% (рис. 2).

Этот факт заслуживает особого внимания, если учесть, что АД и ХС в подгруппах снижались одинаково. Следует добавить, что полученный эффект от сочетанного применения амлодипина и статина был более выражен, чем от любой из комбинаций антигипертензивных средств, изученных в ASCOT-BPLA. Все это указывает на потенциальную синергию между амлодипином и аторвастатином в снижении СС риска.

Вклад исследования ASCOT в формирование современной стратегии лечения АГ трудно переоценить. По итогам испытания был получен целый ряд важных следствий, два из которых непосредственно относятся к теме данного обзора. Во-первых, было показано, что добавление статина к лечению больных АГ без ИБС и с невысоким уровнем ХС может более чем на 1/3 уменьшить риск ИМ или СС смерти, а также смерти от любых причин при многолетнем длительном приеме. Во-вторых, уникальный профилактический эффект от сочетанного применения амлодипина и аторвастатина еще раз продемонстрировал пользу многофакторного подхода к лечению больных АГ высокого риска.

### Клинические преимущества фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина

В конце января 2004 г. в США была одобрена к применению фиксированная комбинация амлодипин/аторвастатин, которая явилась первым препаратом, действующим одновременно на два главных фактора СС риска – АГ и дислипидемию. Предпосылками для ее внедрения в клиническую практику явились следующие факты:

- доказанная результативность многофакторного подхода в снижении риска СС осложнений;
- неожиданно высокая эффективность совместного применения амлодипина и аторвастатина в исследовании ASCOT, что дало основания предполагать наличие синергии между ними;
- низкие уровни достижения целевого АД и ХС ЛПНП в большинстве популяций из-за небольшой приверженности пациентов терапии АД-снижающими средствами и статинами;
- появившиеся к тому времени данные о лучшей приверженности лечению при использовании комбинации разных препаратов в одной таблетке [18].

К настоящему времени закончен целый ряд клинических исследований, результаты которых в полной мере подтвердили предположение о высокой эффективности данной фиксированной комбинации.

Так, по итогам открытого несравнительного исследования GEMINI, 58% пациентов, получавших в течение 14 нед комбинацию амлодипин/аторвастатин, достигли целевого уровня как АД, так и ХС ЛПНП. Средняя доза амлодипина составила при этом 7,1 мг, аторвастатина – 26,2 мг [19]. В двух специально спланированных испытаниях проверялась гипотеза об аддитивном действии амлодипина и аторвастатина. В первом из них – исследовании AVALON – было показано, что аторвастатин не ухудшает АД-снижающую способность амлодипина. В то же время добавление 5 мг амлодипина к 10 мг аторвастатина привело к существенно большему снижению ХС ЛПНП, ОХС и аполипопротеина В (АпоВ), чем при приеме аторвастатина в монотерапии [20]. Второе исследование на эту тему – RESPOND – доказало хорошую переносимость и отсутствие фармакодинамических и фармакокинетических барьеров для комбинации амлодипина и аторвастатина в одной таблетке практически в любых возможных дозах [21]. Программа JEWEL охватывала более 2200 жителей Европы и Канады. Лечение начинали с 5 мг амлодипина и 10 мг аторвастатина с последующим увеличением дозы амлодипина до 10 мг. К 16-й неделе более 1/2 испытуемых достигли целевых уровней и АД, и ХС ЛПНП и 88–96% – одного из них [22].

Таким образом, прием фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин значительно увеличивал уровень контроля над АГ и дислипидемией. Влияет ли это на СС риск? Ответ на данный вопрос был получен в двух рандомизированных исследованиях. В исследовании TOGETHER пациенты с АГ без ИБС и сахарного диабета были рандомизированы в группы фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин в дозе 5/20–10/20 мг и амлодипина – 5–10 мг в монотерапии. Всем обследуемым были также назначены диета и физические тренировки. К концу 6-й недели целевых уровней АД и ХС ЛПНП достигли 68% больных из 1-й группы и лишь 10% – из 2-й. Десятилетний риск ИБС по Фремингемской шкале в 1-й группе уменьшился на 42%, а во 2-й увеличился на 4,5% [23]. В многоцентровое исследование CRUCIAL были включены пациенты с АГ без ИБС и уровнем ОХС  $\leq 6,5$  ммоль/л. Были сформированы группы приема амлодипина и аторвастатина в одной таблетке в дозе 5–10/10–20 мг и обычного лечения. Через 1 год наблюдения расчетный риск ИБС по Фремингемской шкале снизился от исходного на 33 и 4% соответственно. Относительное снижение риска по шкале SCORE составило 36 и 12,5%. Частота прекращения лечения из-за нежелательных лекарственных реакций была выше в группе активного лечения (7% против 0,6% в группе обычной терапии).

Описанные ранее исследования имеют два существенных ограничения. Во-первых, оценивался расчетный СС риск, а не частота реальных осложнений. Во-вторых, пациенты группы контроля получали другое, заведомо менее интенсивное, лечение, что в меньшей степени снижало АД и ХС ЛПНП. Необходимо признать, что контролируемых проспективных исследований, где сравнивалось бы влияние на прогноз фиксированной и свободной комбинации амлодипина и аторвастатина, не проводилось. В этой связи особого интереса заслуживает ретроспективный анализ базы данных США IMS LifeLink: US Health Plan Claims, проведенный R.Chapman и соавт. [24]. В исследование были включены 1537 пациентов с АГ, которым были назначены амлодипин и аторвастатин в одной таблетке, и 17 910 человек, получавших антагонист кальция и статин в свободной комбинации. Оценивали приверженность лечению и частоту СС осложнений (госпитализация по поводу ИМ, сердечной недостаточности, стенокардии, других проявлений ИБС, инсульта, атеросклероза периферических артерий). Общая длительность анализируемого периода составила 18 мес. За это время в группе фикси-



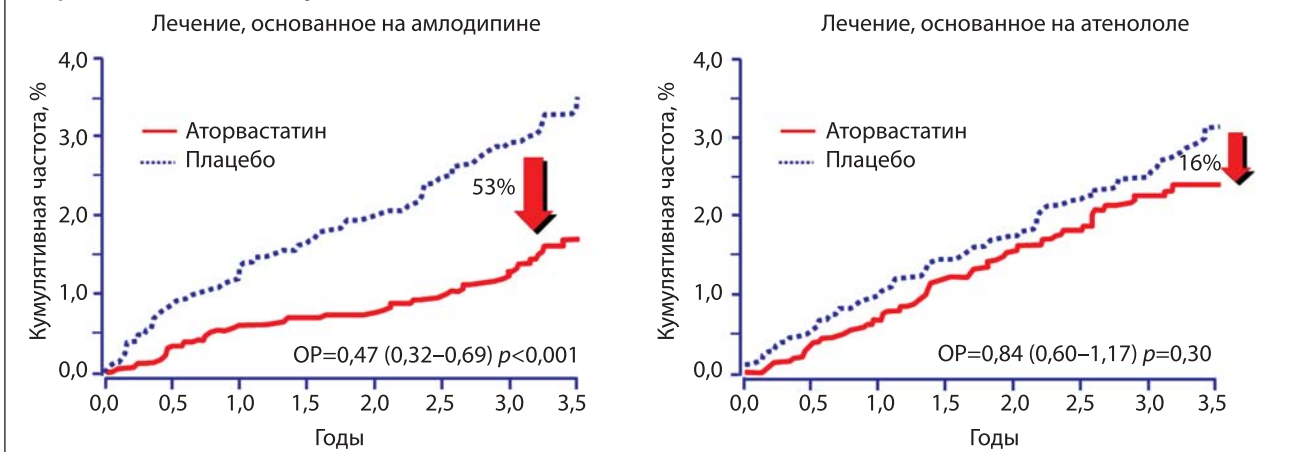
рованной комбинации амлодипин/аторвастатин зарегистрировано 38 СС событий (1,39 на 1 тыс. пациенто-лет), что меньше, чем в группе свободной комбинации (780 и 2,21 соответственно). В то же время через 6 мес лечения число пациентов, продолжающих регулярно принимать препараты, составило в 1-й группе 42,3%, во 2-й – 18,7% ( $p < 0,001$ ). По итогам этой работы сделан важный практический вывод: лучшая приверженность лечению на примере фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин приводит к снижению риска СС осложнений АГ (рис. 3).

### **Механизмы синергии амлодипина и аторвастатина**

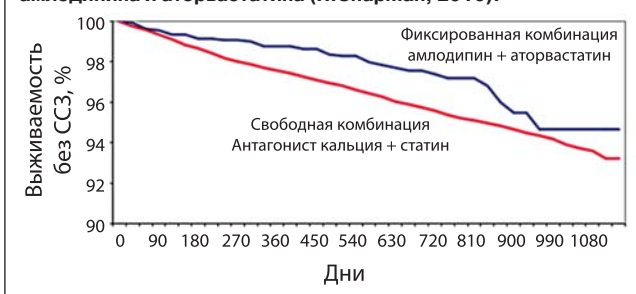
Здесь уместно поставить следующий вопрос: можно ли объяснить столь высокую результативность комбинации амлодипин/аторвастатин большей приверженностью пациентов приему двух средств в одной таблетке или речь идет об их особом аддитивном эффекте? Напомним, что в исследовании ASCOT изучались нефиксированные комбинации препаратов. Однако снижение риска ССЗ при добавлении аторвастатина к терапии, основанной на амлодипине, оказалось более существенным, чем при добавлении аторвастатина к атенололу при равной степени снижения АД и ХС ЛПНП (см. рис. 2). Молекулярно-клеточные механизмы синергии амлодипина и аторвастатина до конца не выяснены. Анализ данных литературы позволяет предположить следующее:

- *Статин усиливает антигипертензивное действие амлодипина.* Хорошо известно, что статины незначительно (в среднем на 2 мм рт. ст.), но достоверно снижают систолическое АД. Это объясняется прежде всего их способностью улучшать функцию эндотелия и уменьшать жесткость стенки сосудов. Под воздействием комбинации амлодипин/аторвастатин данные эффекты проявлялись более отчетливо, чем при приеме отдельных ее компонентов [25, 26]. Интересная гипотеза, объясняющая синергический эффект данной комбинации, выдвинута G.Clunn и соавт., согласно которой статины тормозят дедифференциацию гладкомышечных клеток стенки сосуда. По мере ремоделирования сосуда и развития атеросклероза нарастает количество гладкомышечных клеток с так называемым контрактильным фенотипом, ассоциированным с потерей функции кальциевых каналов L-типа. Эти клетки становятся нечувствительными к антагонистам кальциевых каналов. Благодаря торможению синтеза изопреноидов – промежуточных продуктов образования ХС – статины напрямую подавляют дедифференциацию гладкомышечных клеток и тем самым улучшают их способность к расслаблению под влиянием амлодипина [27].
- *Амлодипин усиливает антиатерогенное действие статина.* На сегодняшний день имеются все основания предполагать, что амлодипин способен замедлять прогрессирование атеросклероза [28]. В значительной мере это обусловлено антиоксидантной активностью амлодипина, подавлением пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов, апоптоза эндотелиоцитов, увеличением продукции окиси азота эндотелием, подавлением экспрессии металлопротеиназ матрикса. Комбинация амлодипина и аторвастатина, как показали экспериментальные работы, приводит к усилению описанных эффектов. В большей степени подавляется перекисное окисление ЛПНП [29], снижается концентрация провоспалительных маркеров [30], уменьшается объем поражения аорты при экспериментальном атеросклерозе [31, 32], восстанавливается фибринолитический баланс [33], тормозится инфильтрация макрофагов в бляшку [34].

**Рис. 2. Риск развития СС событий, связанных с ИБС, при добавлении аторвастатина к амлодипину (слева) и ателололу (справа) по сравнению с плацебо. Результаты исследования ASCOT-LLA.**



**Рис. 3. Выживаемость пациентов без СС событий на фоне приема фиксированной и свободной комбинации амлодипина и аторвастатина (R.Chapman, 2010).**



Все эти факты и наблюдения позволяют высказать предположение об особом аддитивном влиянии комбинации амлодипин/аторвастатин на СС риск, механизмы которого можно суммировать в схеме (рис. 4).

**Перспективы использования фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин в реальной клинической практике**

В отличие от «полипилюли», внедрение фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин уже вошло в практическую плоскость. Препарат 10 лет используется в США. В России оригинальная фиксированная комбинация зарегистрирована в 2009 г., однако опыт ее применения был до недавнего времени ограничен, в том числе из-за высокой стоимости при отсутствии генериков. С появлением генерического препарата Дуплекор® (Gedeon Richter, Венгрия) возможности использования данной комбинации в реальной клинической практике значительно расширились. Этому способствует широкий диапазон доз препарата – 5/10, 10/10, 5/20 и 10/20 мг. В то же время у лечащего врача могут возникнуть затруднения при выборе индивидуальной тактики лечения Дуплекором. По нашему мнению, применение комбинации амлодипин/аторвастатин будет наиболее обоснованным в следующих клинических ситуациях:

- Умеренная неосложненная АГ в сочетании с дислипидемией. Именно такие пациенты включались в исследование ASCOT-LLA. Целью назначения препарата в данном случае будет первичная профилактика осложнений АГ.
- АГ у пациентов старшего возраста. Препаратом выбора у таких больных является дигидропиридиновый антагонист кальциевых каналов [35]. Как показали наши данные, амлодипин эффективно уменьшает пульсовое давление у пожилых [36], что может оказаться полезным при лечении изолированной систолической АГ. Кроме того, фиксированная комбинация амлодипин/аторвастатин способна снижать АД и

**Рис. 4. Механизмы снижения СС риска при использовании фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин у пациентов с АГ и дислипидемией.**



ХС ЛПНП у пациентов старше 75 лет в той же степени, что и в более молодом возрасте [37].

- АГ в сочетании со стенокардией. Дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов обладают выраженным антиангинальным действием, в том числе при вазоспастической стенокардии [38]. Сочетание АГ и ИБС определяет высокий или очень высокий СС риск, поэтому назначение статина в данном случае показано при любом уровне ХС ЛПНП.
- АГ в сочетании с сахарным диабетом (чаще в составе комбинированной антигипертензивной терапии с блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы). Амлодипин нейтрален по отношению к углеводному обмену. Аторвастатин является оптимальным, с точки зрения доказательной медицины, статин для профилактики диабетической макроангиопатии, что было убедительно продемонстрировано в исследовании CARDS [39]. Здесь уместно привести результаты подгруппового анализа программы CRUCIAL, согласно которым у больных сахарным диабетом на фоне приема комбинации амлодипин/аторвастатин 10-летний риск ИБС снизился даже в большей степени, чем у пациентов без диабета [40].
- Низкая приверженность лечению. Специальные исследования на эту тему показали, что комплаентность статинам существенно ниже, чем антигипертензивным средствам [41, 42]. Фиксированная комбинация дает возможность «привязать» статин к АД-снижающему препарату и тем самым снизить частоту отказов от гиполипидемической терапии. Это предположение полностью подтвердилось в специально спланированном исследовании, где перевод пациентов на фиксированную комбинацию амлодипин/аторвастатин был ассоциирован с лучшей приверженностью лечению, чем раздельный прием препаратов [43].

**Заключение**

Многофакторный подход является общепризнанной стратегией оценки риска, профилактики и лечения ССЗ. Фиксированная комбинация амлодипин/аторвастатин – первый препарат, одновременно действующий на повышенные уровни АД и ХС, главные факторы кардиоваскулярного риска. Результаты многочисленных клинических и экспериментальных работ свидетельствуют о возможном синергизме действия амлодипина и аторвастатина, что объясняет высокую эффективность данной комбинации по достижению целевых уровней АД и липидов, повышению приверженности лечению и снижению СС риска. Все это определяет возможность широкого практического использования фиксированной комбинации амлодипин/аторвастатин (Дуплекор®) у пациентов с АГ и дислипидемией.

**Литература**

- Zanchetti A. The hypertensive patient with multiple risk factors: is treatment really so difficult? *Am J Hypertens* 1997; 10: 223S–9S.
- Kannel WB. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 83–90.
- Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316 099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152 (1): 56–64.
- D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117 (6): 743–53.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33 (13): 1635–701.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364 (9438): 937–52.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376 (9735): 112–23.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. The EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 13: 929–40.
- Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2011; 10 (1): 9–13.
- Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2012; 11 (4): 70–8.
- Frishman WH, Zuckerman AL. Amlodipine/atorvastatin: the first cross risk factor poly pill for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2 (5): 675–81.
- Emerson J, Whincup P, Morris R et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25 (6): 484–91.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–93.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–91.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326 (7404): 1419.
- Elley CR, Gupta AK, Webster R et al. The efficacy and tolerability of 'poly pills': meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 2012; 7 (12): e52145.
- Sever PS, Chang CL, Gupta AK et al. ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the UK. *Eur Heart J* 2011; 32 (20): 2525–32.
- Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care* 2000; 9 (Suppl. 9): 2–6.
- Blank R, LaSalle J, Reeves R et al. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin Gemini study). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7 (5): 264–73.
- Messerli FH, Bakris GL, Ferrera D et al. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens* 2006; 8: 571–81.
- Preston RA, Harvey P, Herfert O et al. A randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacodynamic interaction of coadministered amlodipine and atorvastatin in 1660 patients with concomitant hypertension and dyslipidemia: the Respond trial. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 1555–69.
- Richard Hobbs FD, Gensini G, John Mancini GB et al. JEWEL Study Group. International open-label studies to assess the efficacy and safety of single-pill amlodipine/atorvastatin in attaining blood pressure and lipid targets recommended by country-specific guidelines: the JEWEL programme. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16 (4): 472–80.
- Grimm R, Malik M, Yunis C et al. Simultaneous treatment to attain blood pressure and lipid goals and reduced CV risk burden using amlodipine/atorvastatin single-pill therapy in treated hypertensive participants in a randomized controlled trial. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 261–71.
- Chapman RH, Yeaw J, Roberts CS. Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees. *BMC Cardiovasc Disord* 2010; 10: 29.
- Mason RP. A rationale for combined therapy with a calcium channel blocker and a statin: evaluation of basic and clinical evidence. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5 (6): 489–501.
- Cohn JN, Wilson DJ, Neutel J et al. Coadministered amlodipine and atorvastatin produces early improvements in arterial wall compliance in hypertensive patients with dyslipidemia. *Am J Hypertens* 2009; 22: 137–44.
- Clum GF, Sever PS, Hughes AD. Calcium channel regulation in vascular smooth muscle cells: Synergistic effects of statins and calcium channel blockers. *Int J Cardiol* 2010; 139 (1): 2–6.
- Лопатин Ю.М. Амлодипин в лечении больных ишемической болезнью сердца: фокус на антиатеросклеротические свойства препарата. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2010; 6 (1): 77–83.
- Mason RP, Walter MF, Day CA, Jacob RF. Inter-molecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. *Am J Cardiol* 2005; 96 (5A): 11F–23F.
- Fogari R, Preti P, Zoppi A et al. Effects of amlodipine-atorvastatin combination on inflammation markers and insulin sensitivity in normocholesterolemic obese hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62 (10): 817–22.
- Delsing DJ, Jukema JW, van de Wiel MA et al. Differential effects of amlodipine and atorvastatin treatment and their combination on atherosclerosis in ApoE\*3-Leiden transgenic mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42 (1): 63–70.
- Takahashi K. Combination Therapy with Atorvastatin and Amlodipine Suppresses Angiotensin II-Induced Aortic Aneurysm Formation. *PLoS One* 8 (8): e72558.
- Fogari R, Derosa G, Lazzari P et al. Effect of amlodipine-atorvastatin combination on fibrinolysis in hypertensive hypercholesterolemic patients with insulin resistance. *Am J Hypertens* 2004; 17 (9): 823–7.
- Martin-Ventura JL, Muñoz-García B, Blanco-Colio LM et al. Treatment with amlodipine and atorvastatin has additive effect on blood and plaque inflammation in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Kidney Int Suppl*. 2008; (111): S71–4.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. Task Force Members 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- Дзизинский А.А., Протасов К.В., Федоришина О.В. Динамика пульсового давления на фоне лечения амлодипином и карведилолом у больных артериальной гипертензией. *Лечащий врач*. 2008; 6: 108–10.
- Feldman RD, Flack J, Howes L et al. Impact of age and gender on blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol reduction: results of a pooled analysis. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (9): 1421–33.
- Chabine RA, Feldman RL, Giles TD. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. *Amlodipine Study 160 Group. J Am Coll Cardiol* 1993; 21 (6): 1365–70.
- Colbourn HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9435): 685–96.
- Kim JH, Zamorano J, Erdine S et al. CRUCIAL Investigators. Proactive cardiovascular risk management versus usual care in patients with and without diabetes mellitus: CRUCIAL trial subanalysis. *Postgrad Med J* 2012; 124 (4): 41–53.
- Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165 (10): 1147–52.
- Пучиньян Н.Ф., Довгалецкий Я.П., Долотовская П.В., Фурман Н.В. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2011; 7 (5): 567–73.
- Chapman RH, Pelletier EM, Smith PJ, Roberts CS. Can adherence to antihypertensive therapy be used to promote adherence to statin therapy? *Patient Preference and Adherence* 2009; 3: 265–75.

# Когнитивные нарушения после инсульта: происхождение, выявление, лечение

М.М.Петрова<sup>1</sup>, С.В.Прокопенко<sup>2</sup>, Т.Д.Корягина<sup>2</sup>, Т.В.Дядюк<sup>2</sup>, М.В.Родииков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого;

<sup>2</sup>Кафедра нервных болезней с курсом мед. реабилитации ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого

**П**остинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) могут являться серьезным препятствием в функциональном восстановлении после острого нарушения мозгового кровообращения даже в отсутствие двигательного и речевого дефектов. Высокая инвалидизация, профессиональная и социальная дезадаптация, зависимость в быту в большой степени могут быть следствием ПИКН.

По данным современной литературы, распространенность ПИКН варьирует от 35 до 83% [1–6]. У 1/3 больных в первые 6 мес после инсульта могут регистрироваться когнитивные нарушения (КН), достигающие степени деменции [2, 7]. Остальные пациенты в 5-летней перспективе имеют риск развития деменции примерно в 4–9 раз выше в сравнении с лицами без инсульта в анамнезе [1, 8].

Причинами когнитивного снижения после инсульта могут являться сосудистые, нейродегенеративные, дисметаболические процессы. По мнению ряда авторов, все ПИКН можно разделить на 3 основные группы:

- 1) КН вследствие поражения стратегически значимых для когнитивного функционирования зон;
- 2) сосудистые когнитивные расстройства как результат цереброваскулярного заболевания;
- 3) смешанные сосудисто-дегенеративные нарушения, развившиеся после инсульта на фоне имеющегося нейродегенеративного заболевания [6, 9, 10].

Наиболее распространенный клиничко-патогенетический вариант – КН как результат декомпенсации вследствие инсульта, перенесенного ранее и существующего сосудистого поражения головного мозга. Чаще всего его главной клинической особенностью является нарушение исполнительных функций в виде трудностей смены плана деятельности, снижения скорости психических процессов, нарушения памяти, связанного с недостаточностью воспроизведения. При нейропсихологическом обследовании это проявляется крайним затруднением переключения внимания, снижением мотивации, персеверациями, выполнение теста на память часто требует предъявления подсказок [9–11]. К признакам сосудистого поражения мозга, ассоциированным с данным вариантом ПИКН, относятся очаговые неврологические симптомы, связанные с инсультом (гемипарез, нарушения чувствительности, дефекты полей зрения, атаксия, псевдобульбарный синдром). Нейровизуализационными критериями сосудистых КН являются множественные инфаркты, единичные инфаркты в стратегических зонах, множественные лакуны в базальных ганглиях и белом веществе, выраженные ишемические изменения перивентрикулярного белого вещества.

Вторым по частоте встречаемости среди ПИКН является вариант смешанного сосудисто-дегенеративного поражения головного мозга. У таких пациентов инсульт часто является пусковым фактором в инициации КН, в дальнейшем трансформирующихся в типичную клиническую картину болезни Альцгеймера (БА) [2]. Прижизненная диагностика смешанной деменции сложна. По данным аутопсии, у 77% больных с диагнозом сосудистой деменции при вскрытии выявляются

признаки дегенеративного процесса, типичного для БА [12]. При проведении дифференциального диагноза между сосудистыми и смешанными КН важнейшее значение имеет прогрессирующий характер КН. По данным ряда исследований, в большинстве случаев «чистых» сосудистых постинсультных КН обычно в первые несколько месяцев отмечается уменьшение их выраженности. Однако не менее чем у 10% пациентов с КН со временем наступает ухудшение [13]. Заподозрить наличие нейродегенеративного процесса можно на основании некоторых нейропсихологических особенностей КН. Для БА, даже на начальных стадиях, характерны особые мнестические расстройства. Они проявляются в значительной разнице между непосредственным и отложенным от запоминания воспроизведением, неэффективности подсказок при воспроизведении, нарушении не только активного припоминания, но и узнавания информации [6, 9, 14]. Нейровизуализационными признаками сопутствующего нейродегенеративного процесса могут служить атрофия коры головного мозга и гиппокампа, заместительная гидроцефалия.

Представляется целесообразным проведение ранней и по возможности точной дифференциальной диагностики ПИКН с определением доли сосудистого и нейродегенеративного процессов в их развитии с целью осуществления ранней фармакологической и нефармакологической коррекции и профилактики дальнейшего прогрессирования. Предлагается проводить лабораторное исследование биохимических маркеров нейродегенеративного процесса в ликворе (в частности β-амилоида-1-42, фосфорилированного и общего тау-протеина) и биомаркеров поражения микроциркуляторного русла в периферической крови (предшественника предсердного натрийуретического пептида и эндотелина-1), исследовать аллельный полиморфизм гена ApoE у пациентов с ПИКН [15, 16]. Однако эти методы исследования доступны пока не во всех регионах России.

**Лечение постинсультных когнитивных расстройств** представляет собой комплекс фармакологических и нефармакологических мер. В первую очередь они должны быть направлены на выявление и устранение сосудистых факторов риска. Для вторичной профилактики повторных ишемических событий, что опосредованно предотвращает дальнейшее когнитивное снижение, проводят коррекцию сосудистых факторов риска: лечение артериальной гипертензии – АГ (антигипертензивные препараты), предупреждение прогрессирования атеросклероза (гиполипидемические средства), профилактику тромбообразования (антиагреганты и антикоагулянты), модификацию образа жизни (отказ от курения, злоупотребления алкоголем, регулярные физические нагрузки, рациональное питание и нормализация массы тела) [6, 9].

Большинство исследований, оценивающих эффективность лечения, касается в большей степени сосудистых КН при цереброваскулярной патологии в общем, а не ПИКН. Имеется определенная логика в распространении установленных особенностей лечения и

профилактики сосудистых КН на лечение и профилактику ПИКН. Крупномасштабные научные исследования последнего десятилетия свидетельствуют, что одним из перспективных направлений профилактики развития КН может быть адекватная гипотензивная терапия [17]. В то же время в ряде проведенных крупных плацебо-контролируемых исследований, таких как SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program, 1994), MRC (Medical Research Council, 1996), SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly, 2003), HYVET-COG (Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment, 2008), показано, что применение гипотензивных препаратов в отдельности или в сочетании не способствовало улучшению когнитивных функций (КФ). Однако интерпретация отдельных европейских исследований, указанных ранее, не может являться вполне корректной. Например, доля пациентов, получавших плацебо в исследовании SCOPE, – 84%. Кроме того, имелись различия в группах по применяемым гипотензивным препаратам, степени АГ, методам оценки КН.

Установлена зависимость между возрастом, АГ и КН. Гипертензия среднего возраста связана с повышенным риском развития КН в пожилом возрасте. Лечение АГ в среднем возрасте оказывает защитное действие, но остаются дискуссионными целевой уровень артериального давления и группы гипотензивных препаратов, обеспечивающих протективный эффект [18].

Проспективное исследование 16 596 женщин с сахарным диабетом типа 2 в возрасте от 70 до 81 года показало, что прием пероральных антидиабетических препаратов уменьшает риск развития КН [19].

В 5-летнем американском популяционном исследовании с участием 1674 пожилых людей показано, что прием статинов примерно в 2 раза чаще предотвращает снижение КФ по сравнению с пациентами, не принимающими статины [20]. С другой стороны, два больших плацебо-контролируемых исследования не обнаружили положительной корреляционной связи между терапией статинами и уровнем снижения КН [21, 22]. Таким образом, роль статинов у пациентов с повышенным уровнем холестерина в профилактике КН остается неясной.

В Шотландии проведено 5-летнее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование пациентов старше 50 лет ( $n=3350$ ) с умеренно повышенными сердечно-сосудистыми рисками, в котором оценивали влияние низких доз ацетилсалициловой кислоты (100 мг) на КФ. Установлено, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты не влияют на КФ у больных среднего возраста с повышенным сердечно-сосудистым риском [23].

Основные группы фармакологических препаратов, которые могут применяться на стадии легких и умеренных КН: вазоактивные средства (гинкго билоба), препараты с нейротрансмиттерным действием (пирибедил, холина альфосцерат), пептидергические и нейрометаболические препараты (цитиколин, пирацетам и др.).

Одним из первых ноотропных препаратов, используемых для лечения слабоумия в середине 1960-х годов, являлся пирацетам. В опубликованном в 2002 г. T.Wasgemans и соавт. метаанализе (по методике Кохрановской группы) применения пирацетама в лечении КН, включающем 19 рандомизированных исследований, продемонстрирована статистически значимая разница между индивидуальными показателями при лечении больных пирацетамом и плацебо. Результаты анализа подтверждают общую эффективность пирацетама при лечении пожилых больных с КН [24].

Данные последних исследований показали противоречивые результаты о влиянии гинкго билоба на КФ, повседневную активность, настроение, депрессию [25].

В исследовании IDEALE установлена хорошая переносимость перорального цитиколина в дозе 500 мг 2 раза в день у пациентов с сосудистыми КН, но статистически значимого улучшения КФ, повседневной активности, влияния на настроение пациентов выявлено не было [26].

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании по изучению безопасности и эффективности церебролизина в остром периоде инсульта приняли участие 146 пациентов. В течение 24 ч после развития инсульта больные получали церебролизин (внутривенно 50 мл в день в течение 3 нед) или плацебо. Больных наблюдали в течение 90 дней. На фоне лечения церебролизин КФ статистически значимо улучшились по шкалам MMSE и SST (короткий синдромальный тест) [27].

В отношении ряда других нейротропных препаратов (актовегин, кортексин, проноран) масштабных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в лечении ПИКН не проводится.

К препаратам базисной терапии тяжелых КН могут быть отнесены только 2 группы средств:

- 1) ингибиторы холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин);
- 2) антагонист глутаматных NMDA-рецепторов мемантин.

R.Malouf и J.Birks (2004 г.) были проанализированы все опубликованные и неопубликованные исследования, касающиеся оценки эффективности и переносимости донепезила у людей с легкими и умеренными КН сосудистого генеза. В течение 24 нед 1219 пациентов получали донепезил в дозах от 5 до 10 мг в день или плацебо. Доказано, что донепезил достоверно улучшает КФ, глобальные функции и повседневную активность. Такие побочные эффекты, как тошнота, диарея, анорексия и судороги, появлялись чаще на дозе 10 мг, но статистически значимых различий по сравнению с плацебо не было.

По данным Кохрановского обзора (два крупных рандомизированных клинических исследования), прием галантамина пациентами с умеренными сосудистыми КН не привел к статистически значимому улучшению КФ по сравнению с плацебо. Эти исследования показали высокий процент побочных эффектов – тошноты и рвоты [28].

По данным K.Narasimhalu и соавт. (2010 г.), прием ривастигмина (9 мг/сут) пациентами с недементными ПИКН статистически значимо улучшает беглость речи (категориальные ассоциации) по сравнению с плацебо. Есть некоторые доказательства преимуществ ривастигмина в лечении сосудистых КН [29].

О.В.Успенская и соавт. (2009 г.), Н.Н.Яхно и соавт. (2010 г.) показали, что назначение акатинола мемантина (20 мг/сут в течение 6 мес) пациентам с недементными сосудистыми КН способствует регрессу дисрегуляторных когнитивных расстройств, мнестических и зрительно-пространственных нарушений. При этом у пациентов с более выраженными КН отмечалась более заметная положительная динамика на фоне лечения акатинолом мемантином.

V.Diniz и соавт. (2009 г.) выполнили метаанализ использования в лечении пациентов с умеренными КН ингибиторов холинэстеразы как средств, замедляющих прогрессирование БА: у 15,4% пациентов, получавших эти препараты, развивалась БА, а в группе плацебо таких больных оказалось 20,4%.

Достаточно большое количество рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показало эффективность применения ингибиторов холинэстеразы донепезила [30], ривастигмина [31] и галантамина [32] в лечении легкой и умеренной БА. Обратимый антагонист NMDA-рецепторов

акинтол мемантин одобрен для терапии умеренной и тяжелой БА [33].

В последние годы во всем мире признается эффективность нейропсихологической (когнитивной) реабилитации [34]. Основными задачами когнитивной реабилитации являются восстановление и компенсация повседневных навыков больного, пострадавшего из-за КН, и повышение возможности участия пациента в деятельности, ограниченной из-за расстройств в одной или нескольких когнитивных сферах.

Традиционным способом коррекции КН в нейросудистых и реабилитационных центрах является проведение индивидуальных и групповых занятий, во время которых пациенты выполняют задания, связанные с тренировкой нарушенных КФ. Эту работу должен проводить специалист-нейропсихолог, она требует высокой квалификации, индивидуального подхода, большого количества стимульного материала. Ограничениями в такой работе являются осуществление объективного контроля, сложность повышения мотивации больных, необходимость постоянного поддержания благоприятного эмоционального фона.

S.Barker-Collo и соавт. (2009 г.) анализировали результаты лечения больных, перенесших инсульт. Целью исследования являлось изучение нарушения внимания. Результаты исследования показали, что внимание значительно улучшилось у тех больных, кто получал комплексное лечение: тренинг, направленный на улучшение внимания со стандартной терапией инсульта, в сравнении с пациентами, получающими только медикаментозное лечение [35].

Одним из способов коррекции когнитивного снижения является стратегия компенсации. Под «компенсаторными стратегиями» в когнитивной реабилитации понимают запланированный порядок действий, позволяющий больному достичь желаемой цели, реализация которой иным способом затруднена из-за имеющихся у него функциональных расстройств [36].

S.Braun и соавт. (2008 г.) предложили использовать мысленную тренировку в реабилитации после инсульта. Для восстановления (или правильного выполнения) какого-либо действия пациента просят сначала описать последовательность своих действий, мысленно их представить. В некоторых случаях больному показывают на картинках или видео, например, как пить из кружки. Во время выполнения действия врач задает вопросы, направленные на закрепление действия [37].

Методика, обучающая постановке цели, выполнению действия под самостоятельным контролем, разработана A.Robertson (1996 г.). Пациентов учат тщательно продумать действие, постараться предусмотреть проблемы, которые могут возникнуть в процессе осуществления действия. После выполнения задания учат проверять, соответствует ли результат поставленной изначально цели [38].

Другая методика – «обучение без ошибок». Основой метода является попытка запомнить материал, а затем исправить ошибки (обучение методом проб и ошибок). Предполагается, что обучение без ошибок работает через бессознательное запоминание, которое сохраняется даже при тяжелых нарушениях памяти и амнезии. В случае частичного сохранения эпизодической памяти этот метод работает за счет усиления сознательного запоминания [39].

Еще одним примером внутренней компенсаторной стратегии является стратегия «усиленного запоминания». Пациент осознанно концентрирует внимание на запоминаемой информации, изолируется от внешних раздражителей, повторяет действие мысленно и реально, отрабатывая навык до автоматизма [40].

Внешние способы компенсации предполагают использование вспомогательных устройств, частично замещающих утраченные человеком функции. Для паци-

ентов с нарушениями памяти все чаще используют вспомогательные средства: электронные органайзеры, пейджеры, электронные диктофоны, голосовые органайзеры, записные книжки, ежедневники, будильники, коробочки с отсеками для лекарств [41].

V.Levine и соавт. (2007 г.) и G.Winocur и соавт. (2007 г.) описали когнитивную реабилитацию у пожилых людей с жалобами на нарушение памяти. Реабилитация основывалась на внутренних и внешних стратегиях компенсации и состояла из трех модулей:

- 1) тренировка памяти;
- 2) управление целью;
- 3) психосоциальный.

Перспективное направление в восстановлении КФ представляют специализированные компьютерные игры когнитивной коррекции. Результаты исследований эффективности компьютерного тренинга убеждают в необходимости их использования в когнитивной реабилитации [42–44]. H.Westerberg и соавт. (2007 г.) было установлено, что компьютерная программа, направленная на тренировку памяти, улучшает не только память, но и нетренируемые КФ: внимание, мышление у пациентов, перенесших инсульт [42]. Компьютерные технологии прочно вошли в практику когнитивной реабилитации в 1980-х годах. С этого времени стали создаваться программы для избирательных тренировок внимания, памяти, визуального восприятия, навыков планирования и решения задач. В настоящее время существует ряд англоязычных интернет-сайтов, предоставляющих возможность тренировки КФ всем желающим (Cogmed, Cognifit, MindSparke, PositScience, Lumosity). В последние годы появляется все больше исследований, показывающих возможность и эффективность использования компьютерных программ в коррекции ПИКН. Появились российские исследования, в которых анализируются результаты системного использования русскоязычных компьютерных стимулирующих программ для коррекции КН после инсульта [44].

Таким образом, актуальными проблемами в исходе ишемического инсульта являются факт наличия и поиск методов коррекции когнитивной дисфункции. В последние годы в условиях осуществления законодательно установленного порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения прослеживается снижение смертности. Выживает большая часть пациентов с обширным поражением головного мозга, и, естественно, растет число больных с ПИКН. Перспективным направлением является разработка алгоритмов комплексного качественного и количественного нейропсихологического, нейровизуализационного и нейрохимического обследования, позволяющего выявлять этиологию ПИКН с целью раннего проведения дифференцированного медикаментозного лечения и целенаправленной когнитивной реабилитации.

#### Литература

1. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA et al. Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4 (11): 752–9.
2. Henon H, Durieu I, Lebert F et al. Influence of pre-stroke dementia on early and delayed mortality in stroke patients. *J Neurol* 2003; 250 (1): 10–6.
3. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. Постинсультные когнитивные нарушения. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. Инсульт*. 2008; 22: 16–21.
4. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции. *Неврол. журн.* 2008; 4: 45–8.
5. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта. *Неврол. журн.* 2006; 1: 53–7.
6. Левин О.С., Усольцева Н.И., Дударова М.А. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Рос. мед. журн.* 2009; 4: 20–4.
7. Madureira S, Guerreiro M, Ferro JM. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *Eur J Neurol* 2001; 8: 621–7.
8. Gottesman RF, Hillis AE. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9: 895–905.



9. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 2: 8–14.
10. Преображенская И.С. Постинсультные когнитивные расстройства: причины, клинические проявления, лечение. *Фарматека*. 2013; 9: 49–53.
11. Rasquin SM, Verhey FR, Lousberg R et al. Vascular cognitive disorders: memory, mental speed and cognitive flexibility after stroke. *J Neurol Sci* 2002; 15 (203–204): 115–9.
12. Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. *J Neurol Sci* 2007; 57 (1–2): 80–7.
13. Narasimhan K, Ang S, De Silva DA et al. The prognostic effects of poststroke cognitive impairment no dementia and domain-specific cognitive impairments in nondisabled ischemic stroke patients. *Stroke* 2011; 42 (4): 883–8.
14. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. Изд. 2-е. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
15. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising of the NINCDS-ADRDR criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6 (8): 734–46.
16. Чердак М.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Неврол. журн.* 2011; 6: 37–44.
17. O'Brien JT. Vascular cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14 (9): 724–33.
18. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword. *Ageing Res Rev* 2009; 8 (2): 61–70.
19. Logroscino GJ, Kang H, Grodstein F. Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70–81 years. *Br Med J* 2004; 328 (7439): 548.
20. Cramer C, Haan MN, Galea S et al. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. *Neurology* 2008; 71 (5): 344–50.
21. Group HPCS. MRC/BHF. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
22. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–30.
23. Shepperd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the medical research council's trial of hypertension in older adults. *Br Med J* 1996; 312 (7034): 801–5.
24. Flicker L. Piracetam for dementia or cognitive impairment. [Electronic resource.] *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD001011.
25. Birks J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia [Electronic resource.] *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD003120.
26. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 131–7.
27. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm* 2005; 112 (3): 415–28.
28. Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment [Electronic resource.] *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25 (1): CD004746.
29. Craig D, Birks J. Rivastigmine for vascular cognitive impairment [Electronic resource.] *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD004744.
30. Courtney C, Farrell D, Gray R et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363 (9427): 2105–15.
31. Karaman Y, Erdogan F, Köseğlu E et al. A 12-month study of the efficacy of rivastigmine in patients with advanced moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19 (1): 51–6.
32. Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FC et al. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20 (2–3): 120–32.
33. McSbane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia [Electronic resource.] *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD003154.
34. Toniolo S. Neuropsychological interventions in stroke survivors: implications for evidence based psychological practice. *G Ital Med Lav Ergon* 2011; 33 (1): 29–36.
35. Barker-Collo SL, Feigin VL, Lawes CM et al. Reducing attention deficits after stroke using attention process training: a randomized controlled trial. *Stroke* 2009; 40 (10): 3293–8.
36. Soblberg MM, Mateer CA. *Cognitive Rehabilitation: An integrative neuropsychological approach*. NY: Guilford Press, 2001.
37. Braun S, Kleynen M, Schols J et al. Using mental practice in stroke rehabilitation: a framework. *Clin Rehabil* 2008; 22 (7): 579–91.
38. Levine B, Stuss DT, Winocur W et al. Cognitive rehabilitation in the elderly: effects on strategic behavior in relation to goal management. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13 (1): 143–52.
39. Akhtar S, Moulin CJ, Bowie PC. Are people with mild cognitive impairment aware of the benefits of errorless learning? *Neuropsychol Rehabil* 2006; 16 (3): 329–46.
40. Кроткова О.А., Смирнова Н.Я., Каверина М.Ю. и др. Проблема осознания нарушения при направленной нейропсихологической коррекции дефектов памяти. *Материалы I Международного конгресса «Нейрореабилитация-2009»*, 2–3 июня 2009 г. М., 2009.
41. Григорьева В.Н., Нестерова В.Н. Когнитивная реабилитация больных с очаговыми поражениями головного мозга. *Практ. медицина*. 2012; 2: 70–4.
42. Westerberg H, Jacobaeus H, Hirvikoski T et al. Computerized working memory training after stroke – a pilot study. *Brain Inj* 2007; 21 (1): 21–9.
43. Eckroth-Bucher M, Siberski J. Preserving cognition through an integrated cognitive stimulation and training program. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2009; 24 (3): 234–45.
44. Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю., Корягина Т.Д. Возможности когнитивного тренинга с использованием специализированных компьютерных программ у постинсультных больных. *Неврол. журн.* 2014; 1: 20–4.





# Некоторые проблемы профилактики и лечения сахарного диабета типа 2

Е.А.Волкова, О.Ф.Малыгина

Кафедра эндокринологии им. акад. В.Г.Баранова ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

**П**роблема сахарного диабета (СД) приобретает в последние годы все большую актуальность, что обусловлено постоянно возрастающим числом людей, страдающих этим заболеванием, хроническим характером течения болезни с развитием микро- и макрососудистых осложнений, ведущих к сокращению продолжительности жизни больных [1].

По данным Международной диабетической федерации, в 2010 г. в мире насчитывалось около 280 млн больных СД, а к 2030 г. число пациентов с этим заболеванием может увеличиться до 423 млн человек, из которых 85–90% составят больные СД типа 2. Прогнозы Всемирной организации здравоохранения еще более пессимистичны: к 2030 г. может быть около 552 млн пациентов с СД типа 2 [2]. Настораживает и тенденция к «омоложению» СД типа 2 во многих странах мира, что пытаются объяснить изменением питания, гиподинамией, приверженностью компьютерным играм [3]. В России в настоящее время насчитывается более 8 млн больных СД, что составляет 5,5% всего населения [2]. К 2030 г. ожидается значительный прирост заболеваемости, возможно, число больных в нашей стране может превысить 25 млн. Образно говоря, СД сегодня является поистине неинфекционной эпидемией, приобретающей угрожающие размеры, а прогрессирование микро- и макроваскулярных осложнений остается основной причиной смертности больных СД. В связи с этим важнейшими задачами современной медицины являются разработка методов эффективной профилактики СД и предупреждение сосудистых осложнений этого заболевания. Глобальную эпидемию СД типа 2 можно предотвратить только эффективной профилактикой заболевания на ранних этапах, что потребует объединения усилий всего мирового врачебного сообщества.

Результаты исследований, в которых изучалась возможность предотвращения СД типа 2, в отличие от СД типа 1, являются весьма обнадеживающими. Это представляется особенно важным, поскольку в последние годы в большинстве стран мира отмечается неуклонная тенденция к увеличению распространенности именно этой патологии. Такие исследования стали возможными после получения убедительных данных, свидетельствующих о том, что СД типа 2 представляет собой стадийно развивающийся процесс, в основе которого лежат нарушения чувствительности тканей к инсулину (инсулинорезистентность – ИР) и снижение секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Формированию клинически явного СД типа 2 предшествует стадия предиабета, характеризующаяся нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) – выявляется при проведении теста на толерантность к глюкозе – либо повышением гликемии натощак [4].

Ежегодно у 1,5–7,3% лиц с НТГ развивается СД типа 2. Гликемия натощак (5,6 ммоль/л и более) повышает риск перехода НТГ в СД в 3,3 раза, поэтому в популяции больных с НТГ ожидаемая частота конверсии должна составлять около 10% в год. По последним данным, от 3 до 11% лиц с НТГ и нарушенной гликемией натощак (НГН) могут ожидать развития явного СД ежегодно [5]. Имеются доказательства, что у пациентов с НТГ нарушены процессы, подавляющие продукцию глюкозы пе-

ченью. Более того, исследования последних лет свидетельствуют о значительных метаболических изменениях при НТГ, способных вызвать развитие поздних осложнений, характерных для СД. В связи с этим НТГ сегодня воспринимается как промежуточная метаболическая стадия между нормальным гомеостазом глюкозы и СД. У лиц с НТГ выявляются ИР в мышцах и нарушение II фазы секреции инсулина, в то время как при НГН уже наблюдаются нарушение продукции глюкозы печенью и нарушение I фазы секреции инсулина с сохранением II фазы при практически нормальной мышечной чувствительности к инсулину. Прогрессирование НТГ в СД типа 2 связано с дальнейшим прогрессирующим снижением функции  $\beta$ -клеток с умеренным повышением ИР, проявляющейся в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) [5].

В плане профилактики СД типа 2 необходимо обратить особое внимание на **группы лиц, у которых значительно повышен риск развития этого заболевания:**

- люди старшего (свыше 45 лет) и пожилого возраста с индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м<sup>2</sup>, особенно при наличии абдоминального типа ожирения (окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин);
- лица, имеющие отягощенный семейный анамнез по заболеванию (СД типа 2 у родителей или сибсов);
- больные артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ);
- женщины с наличием гестационного СД или с рождением крупного плода в анамнезе;
- лица с НГН или НТГ в анамнезе [6].

Следует применять простые опросники по выявлению лиц с факторами риска развития СД типа 2.

## Сравнение эффективности разных вариантов профилактики СД

Особый интерес в этом плане представляют результаты опубликованных крупномасштабных исследований, в которых проводилась оценка эффективности в профилактике СД типа 2 изменения образа жизни (ОЖ) и применения медикаментозной терапии.

В финском проспективном исследовании по предупреждению СД типа 2 (FDPS) 523 пациента с НТГ были разделены на 2 группы. Пациентам 1-й группы было рекомендовано существенно изменить ОЖ, снизить массу тела и увеличить физическую нагрузку. Вошедшие во 2-ю группу продолжали придерживаться обычного режима питания и физической активности. Через 3,2 года было показано, что модификация ОЖ привела к снижению риска развития СД типа 2 у пациентов 1-й группы на 58% [7].

Схожее по дизайну исследование проводилось в США. В известной программе профилактики СД – DPP (Diabetes Prevention Program) – изучалось влияние изменения ОЖ наряду с медикаментозной терапией на частоту перехода НТГ в СД типа 2. В исследование были включены 3234 участника, разделенные на 3 группы. Всем участникам исследования предписывалось изменение ОЖ, при этом пациенты двух групп принимали

либо плацебо, либо метформин. В ходе исследования было показано, что наименьший риск явного СД типа 2 отмечался в группе лиц, у которых проводилась только модификация ОЖ, – риск диабета у них снижался на 58% по сравнению с контрольной группой. В группе людей, получавших метформин, риск формирования СД типа 2 снижался на 31% по сравнению с контрольной, т.е. сравнительные результаты свидетельствовали о большей эффективности интенсивного изменения ОЖ по сравнению с лечением метформинном [8].

Данные о положительном влиянии диеты и физических упражнений как метода профилактики СД типа 2 были получены и в исследовании, проведенном в Китае (DQS). Так, 6-летнее наблюдение показало, что в группах с НТГ следование диете снижало риск развития диабета на 31%, увеличение физической активности – на 42%, а сочетание диеты и физических упражнений – на 46% [9].

Ежедневные физические упражнения обязательны, каким бы ни был возраст пациента. При этом повышаются поглощение глюкозы мышцами, чувствительность периферических тканей к инсулину, снижается гипоксия органов. Объем физических упражнений должен ограничиваться у пожилых людей ежедневной ходьбой минимум 30 мин в день.

Особый интерес в этом плане представляет работа, в которой авторы, используя компьютерную программу, провели оценку 10 проспективных когортных исследований эффективности применения умеренно интенсивной физической нагрузки у 301 221 пациента в целях профилактики СД типа 2. Установлено, что регулярная физическая нагрузка (пешие прогулки в течение более 2,5 ч в неделю) снижала риск развития СД типа 2 на 30% по сравнению с лицами, не проявляющими достаточной физической активности [10].

Таким образом, исходя из результатов проведенных исследований, можно заключить, что *наиболее эффективный подход к профилактике СД – это модификация ОЖ*, направленная на снижение массы тела на 5–10% от исходной и поддержание умеренной физической активности [6].

### Изменение ОЖ

Рекомендации по изменению ОЖ должны включать индивидуальный расчет диеты, расширение физических нагрузок, необходимо также учитывать культурные и национальные особенности. Диета должна быть физиологической, но низкокалорийной. Из диеты исключаются легкоусвояемые углеводы, ограничиваются жиры как растительного, так и животного происхождения. Следует увеличить потребление овощей и фруктов, продуктов, богатых калием, магнием, кальцием, включать в рацион морепродукты, нежирные сорта рыбы и продукты, содержащие сою. В рекомендуемом рационе должны преобладать продукты, богатые клетчаткой. Желательно ограничить потребление кофеин-содержащих напитков, снизить содержание соли в питании до 3,5 г в день, а при риске ССЗ – до 1,5 г в день. Попытаться перестать подсаливать пищу. Особое место занимает отказ от вредных привычек. Курение является практически самым важным фактором в повышении риска ССЗ, и изменение ОЖ следует начинать с отказа от курения, иначе все другие важные изменения в ОЖ окажутся недостаточно эффективными. Учитывая, что неалкогольная жировая болезнь печени признана в настоящее время одним из компонентов метаболического синдрома и в свою очередь может ухудшать гликемический контроль, рекомендуется уменьшение употребления алкоголя: не более 20–30 г чистого этанола в сутки для мужчин (50–60 мл водки, 200–250 мл сухого вина, 500–600 мл пива) и 10–20 г для женщин, иначе неизбежно токсическое влияние алкоголя на печень.

Последнее время многие исследования были посвящены роли нарушения сна в плане развития СД и ожирения. Так, исследователи Гарвардской школы общественного здравоохранения (HSPH) установили, что у женщин с посменным рабочим графиком с тремя и более ночными сменами по сравнению с контрольной группой повышается риск развития СД типа 2, что частично можно было связать с прибавкой массы тела [11]. Нарушение сна и свет в ночное время нарушают ритм секреции мелатонина и, вероятно, могут способствовать развитию ожирения [12, 13]. Хотя нельзя исключить, что это могло быть связано с ночной едой. Работы в этом направлении продолжаются.

### Медикаментозная профилактика СД

Ряд исследований, завершенных в последние годы, посвящен медикаментозной профилактике СД типа 2. В Канаде, Израиле и семи западноевропейских странах проведено многоцентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы (акарбозы) в профилактике СД типа 2 в популяции лиц с НТГ, получившее название STOP NIDDM. Под наблюдением находились 1418 пациентов с НТГ, получавших лечение глюкостатом (акарбозой) в дозе 100 мг 3 раза в день или плацебо. Первичным параметром оценки эффективности явилось развитие СД типа 2, а вторичными параметрами были изменения артериального давления (АД), липидного профиля, чувствительности к инсулину, показателей морфометрии. Данное исследование продолжалось 3 года и 9 мес и завершилось в 2001 г. По итогам проекта, снижение скорости конверсии НТГ в диабет составило 24,8%. Уменьшение относительного риска АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний составило 34% [14–16].

Неменьший интерес представляет проведенное в Китае 3-летнее многоцентровое исследование профилактического эффекта акарбозы и метформина при НТГ. Согласно полученным данным ежегодная частота развития СД в группе пациентов, получающих акарбозу, составила всего 2% против 4,1% в группе лиц, применявших метформин, т.е. по сравнению с контрольной группой частота развития СД типа 2 у пациентов, получавших акарбозу, была ниже в 6 раз [17].

Таким образом, результаты стандартизированных клинических исследований свидетельствуют о способности акарбозы даже в низких дозах (50 мг 3 раза в день) предупреждать или значительно замедлять переход НТГ в явный СД типа 2. Видимо, поэтому акарбоза так широко применяется в азиатских странах в отличие от России. Тем не менее, препарат утвержден в нашей стране для профилактики СД.

Одним из значительных исследований по применению медикаментозной терапии в профилактике СД типа 2 является исследование DREAM (The diabetes reduction assesment with ramipril and rosiglitazone medication) с использованием росиглитазона (РГЗ) [18]. В исследовании были включены 5269 взрослых в возрасте 30 и более лет с НГН или НТГ и не имевших в анамнезе ССЗ. Из общего числа больных, получавших РГЗ, у 50,5% пациентов углеводный обмен на конец наблюдения оставался в пределах нормы, тогда как в группе плацебо лишь 30,3% больных были способны поддерживать состояние углеводного обмена в пределах нормальных показателей ( $p < 0,0001$ ).

Интересны результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования (ADOPT – Diabetes outcome progression Trail) применения монотерапии РГЗ, метформинном или глибенкламидом у 4360 больных с вновь выявленным СД типа 2, которые получали соответствующую терапию в течение 4 лет. Целью исследования явилось определение возможности поддержания в течение длительного времени компенсации углеводного





## Алгоритм лечения предиабета, ААСЕ, 2013.



обмена на фоне монотерапии, оцениваемое по сохранению гликемии натощак ниже 7,8 ммоль/л. Анализ полученных данных показал, что терапия РГЗ статистически значимо улучшает чувствительность к инсулину и уменьшает секреторную дисфункцию  $\beta$ -клеток. Несмотря на то, что в цели настоящего исследования не входили вопросы профилактики СД (только лечение впервые выявленных форм СД типа 2), полученные результаты четко свидетельствуют, что РГЗ статистически достоверно сохраняет в течение длительного времени функцию  $\beta$ -клеточного аппарата поджелудочной железы, подтверждая возможность применения этого препарата для профилактики СД типа 2 [19].

Учитывая настроенное отношение к РГЗ в последнее время, стали проводиться исследования по применению пиоглитазона (ПГЗ) для профилактики СД. Так, в 2013 г. было опубликовано исследование ACT NOW Study, проведенное с участием 441 пациента с НТГ. Пациенты были рандомизированы в группы лечения ПГЗ в дозе 45 мг в день или плацебо. Наблюдение продолжалось в среднем в течение 2,4 года. Определялись секреция инсулина, индекс чувствительности к инсулину, ИР в ходе ПГТТ в начале и конце исследования по результатам определения глюкозы плазмы, инсулина и С-пептида. В конце исследования СД был выявлен у 45 пациентов, получавших плацебо, и у 15 пациентов, получавших ПГЗ ( $p < 0,0001$ ). У 48% пациентов, получавших ПГЗ, произошла нормализация ПГТТ, в то время как в группе плацебо это произошло только у 28% человек ( $p < 0,005$ ). Нормализация толерантности к глюкозе была связана с улучшением секреции инсулина, индекса чувствительности к инсулину и улучшением функции  $\beta$ -клеток, причем последнее авторы считают определяющим фактором в достигнутых результатах [5].

Таким образом, лечение тиазолидиндионами улучшало секрецию инсулина и снижало ИР, кроме того,

были отмечены снижение липотоксичности и перераспределение жира из мышечных, печеночных и  $\beta$ -клеток в подкожные жировые депо. Следовательно, тиазолидиндионы являются препаратами выбора для лечения НТГ и НГН, и не исключено, что в дальнейшем они смогут быть использованы для медикаментозной профилактики СД типа 2.

Из представленных данных видно, что из всех используемых для профилактики СД типа 2 медикаментозных средств наиболее эффективными являются представители группы тиазолидиндионов или сенситайзеров инсулина, основными эффектами действия которых являются повышение чувствительности к инсулину и снижение ИР. Несмотря на то, что метформин по механизму действия также можно отнести к сенситайзерам, его влияние на снижение ИР проявляется в основном на уровне печени, тогда как глитазоны повышают чувствительность к инсулину преимущественно в жировой и мышечной тканях. Продолжаются многочисленные исследования по применению метформина при ожирении, метаболическом синдроме и предиабете. Показан благоприятный эффект метформина не только на снижение ИР и улучшение липидного спектра крови, но и на уменьшение когнитивных нарушений, а также на снижение риска рака у пациентов с СД. Планируются работы по изучению метформина как агента, изменяющего клеточный энергетический метаболизм раковых клеток.

Согласно Российским рекомендациям у пациентов с очень высоким риском развития СД (НТГ или НГН) при отсутствии противопоказаний может быть рассмотрено применение метформина в дозе 250–850 мг 2 раза в день, особенно у лиц моложе 60 лет с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> [6].

Можно предположить, что в скором времени мы получим результаты новых исследований о возможности применения агонистов рецепторов глюкогоноподобно-

го пептида-1 (ГПП-1) при лечении ожирения и метаболического синдрома. Эти препараты также могут оказаться перспективными в предотвращении СД типа 2.

Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) в 2013 г. предложила алгоритм лечения предиабета (см. рисунок). Главными в лечении являются изменение ОЖ и снижение массы тела. При наличии кардиоваскулярных факторов риска необходима коррекция гипертензии и дислипидемии. При наличии одного критерия предиабета рекомендуется интенсифицировать терапию ожирения и (при отсутствии противопоказаний) подключать лечение метформинном или акарбозой. При наличии нескольких критериев предиабета и отсутствии противопоказаний показано лечение метформинном или акарбозой, а при отсутствии нормализации гликемии следует с осторожностью рассмотреть вопрос о применении тиазолидиндионов или агонистов рецепторов ГПП-1.

### Снижение массы тела

Как правило, вопросы профилактики и лечения СД преломляются сквозь «призму ожирения», поскольку оно является самым важным модифицирующим фактором риска данного заболевания. В связи с этим возрос интерес к препаратам, способствующим похудению. Широкоу известность получило исследование XENDOS, проводившееся в 22 медицинских центрах Швеции в течение 4 лет. С целью профилактики СД типа 2 изучалось влияние препарата для снижения массы тела орлистата в сочетании с изменением ОЖ. В исследовании были включены 3304 участника, из которых 21% лиц имели НТГ. Пациенты, использовавшие гипокалорийную диету (800 ккал/сут) и умеренную физическую нагрузку, были разделены на 2 группы (плацебо и орлистат). В итоге применение орлистата на фоне измененного ОЖ в течение 4 лет привело к более выраженному снижению массы тела и достоверно уменьшило риск заболеваемости СД типа 2 по сравнению только с одним изменением ОЖ, т.е. применение орлистата явилось эффективным средством для профилактики СД типа 2 [20].

Наиболее перспективным методом профилактики и лечения СД типа 2 при наличии морбидного ожирения с ИМТ > 40–45 кг/м<sup>2</sup> является бариатрическая хирургия. Решение о выполнении бариатрической операции принимается командой врачей разного профиля совместно с пациентом. Перед принятием решения проводится тщательная оценка соотношения возможной пользы и риска для каждого конкретного пациента.

### Профилактика сосудистых осложнений СД типа 2

ССЗ (ишемическая болезнь сердца – ИБС, инсульт, острый инфаркт миокарда – ИМ, заболевания периферических сосудов) являются наиболее важной причиной заболеваемости и смертности среди пациентов с СД типа 2.

Возможна ли профилактика сосудистых осложнений СД? На сегодняшний день ответ дан вполне определенный. Комплексное патогенетически обоснованное лечение пациентов, страдающих СД, направленное на коррекцию гипергликемии, АГ и дислипидемии, приводит к снижению риска развития макро- и микро-сосудистых осложнений болезни. Согласно результатам двух крупномасштабных клинических исследований (DCCT, UKPDS) в профилактике сосудистых осложнений чрезвычайно важен контроль уровня гликемии [21, 22]. В то же время, по данным досрочно заверщенного исследования ACCORD, интенсивный контроль гликемии у пациентов с СД типа 2 может приводить к гипогликемическим состояниям, значительно ухудшающим сердечно-сосудистый прогноз [32]. Как гипергликемия, так и гипогликемия приводят к ухудшению сердечно-сосудистого прогноза у паци-

ентов с СД типа 2 [31]. Метаанализ 20 исследований по СД показал, что даже НГН уже связано с повышенным риском развития ССЗ. Более 12 проспективных исследований убедительно показали, что гипергликемия способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД типа 2 [23].

Полученные в ходе исследования UKPDS данные свидетельствуют о том, что активная терапия АГ приводит к достоверному снижению риска развития ИМ и церебрального инсульта, позволяя снизить уровень сердечно-сосудистой смертности. В то же время результаты другого исследования (4S) показали, что гиполипидемические средства оказывают у больных диабетом выраженный кардиопротекторный эффект. В результате по итогам разных исследований были разработаны требования к проведению антигипертензивной терапии у больных СД. Целевые значения АД при СД немного различаются в международных рекомендациях – от 140/85 до 130/80 мм рт. ст. Согласно российским рекомендациям начинать гипотензивную терапию следует при уровне АД 130/80 мм рт. ст. и выше.

Одним из приоритетов профилактики кардиоваскулярных заболеваний при СД является коррекция дислипидемии и в первую очередь – снижение содержания в крови общего холестерина (ХС), и особенно ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Целевой уровень ХС ЛПНП и триглицеридов в крови при СД различается в международных рекомендациях. Согласно Российским рекомендациям содержание ХС ЛПНП в крови должно быть ниже, чем 2,6 ммоль/л, а при наличии ИБС – менее 1,7 ммоль/л. В последние годы появилось много данных, убедительно доказывающих эффективность гиполипидемической терапии в плане снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности этих больных. Примечательно, что эффективность лечения оказалась независимой от исходного уровня ХС крови. Многие кардиологи считают, что наличие СД типа 2 даже без явной ИБС требует такой же терапии, как у пациентов без СД с явной ИБС.

Итак, в профилактике сосудистых нарушений при СД важная роль отводится тщательному врачебному контролю, ранней диагностике АГ и дислипидемии, а также эффективным терапевтическим методам их лечения. Только оптимальные лечебные мероприятия при тесном сотрудничестве врачей и больных позволяют снизить риск осложнений СД.

А можно ли обойтись без медикаментозной терапии для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД типа 2?

### Эффективность немедикаментозных методов профилактики

Большой интерес в этом отношении представляет недавно завершённое многоцентровое исследование Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), которое привлекло огромное внимание мирового врачебного сообщества [24]. Поэтому следует остановиться на нем более подробно. Полученные результаты крайне важны для наших эндокринологов и диабетологов, а также для врачей других специальностей. Это исследование было начато по инициативе Национальных институтов здоровья и проводилось в 16 центрах США в течение 11 лет. В него вошли 5145 человек с СД типа 2 в возрасте от 55 до 74 лет с ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> и длительностью СД от 3 мес до 7 лет, и практически все имели риск развития ССЗ. В 1-й группе пациентов проводилось так называемое интенсивное изменение ОЖ, а во 2-й – контрольной группе – осуществлялись поддержка и обучение (Diabetes Support and Education), т.е. и эта группа не была оставлена без врачебного наблюдения.

Целью исследования было выяснить, могут ли интенсивное изменение ОЖ и снижение массы тела предотвратить или задержать развитие ССЗ и таких

опасных осложнений, как церебральный инсульт, ИМ, и помочь избежать преждевременной смерти больных СД типа 2. У пациентов 1-й группы стремились добиться снижения массы тела на 7% или более в течение 1 года, рекомендовали не менее 175 мин физической активности в неделю. Калорийность рациона рассчитывалась индивидуально и составляла от 1200 до 1800 калорий в день с 15% содержанием белка в дневном рационе, уменьшением количества жиров до менее чем 30% от общего калоража. Контролировался режим приема пищи, использовались порционные блюда и в ряде случаев – заменители пищи или медицинское питание с низкой калорийностью. В первые 6 мес контакты с пациентами были каждую неделю, затем реже – 3 раза в месяц, затем ежемесячно на регулярной основе. Всячески поддерживались и поощрялись все усилия пациентов по изменению своего ОЖ. В контрольной же группе пациенты только 3 раза в 1 год приглашались на групповые занятия. Кроме диabetологов, в лечении пациентов принимали участие диетологи, психологи, специалисты по лечебной физкультуре.

И что же? Результаты оказались потрясающими, учитывая довольно большую группу пациентов! Среднее снижение массы тела в группе интенсивного лечения составило 8,6% за 1-й год. В течение последующих 4 лет средняя потеря массы тела поддерживалась на уровне 5% в 1 год по сравнению с контрольной группой, где средняя потеря массы составила всего 1% в 1 год. Поддержание сниженной массы тела на 5% от исходных показателей сохранилось в 1-й группе на протяжении всего исследования.

Повышение физической активности в 1-й год лечения было отмечено у 20% в 1-й группе и всего у 5% – в контрольной. В течение последующих 4 лет в 1-й группе физическая активность была выше на 5%, чем в начале исследования, а в контрольной снизилась на 1%. У всех пациентов 1-й группы в 1-й год лечения отмечено достоверное снижение гликированного гемоглобина, систолического и диастолического АД, уровня триглицеридов, повышение содержания липопротеидов высокой плотности по сравнению с пациентами контрольной группы. Эти различия были наиболее очевидны в 1-й год лечения, но первоначальные улучшения сохранились не у всех пациентов 1-й группы в последующие 4 года наблюдения. Тем не менее, показатель гликированного гемоглобина у большей части этих пациентов находился на целевом уровне менее 7%, рекомендованном Американской диабетической ассоциацией (ADA). Кроме того, было отмечено улучшение показателей АД, снижение уровня триглицеридов в крови в течение 3 последующих лет наблюдения по сравнению с контрольной группой. Таким образом, пациенты 1-й группы должны были бы иметь меньший риск развития ССЗ по сравнению с контрольной группой.

Но результаты проведенного исследования оказались не такими оптимистичными. На 3 и 4-й год наблюдения у пациентов контрольной группы было выявлено достоверное снижение ЛПНП по сравнению с пациентами 1-й группы. Эти пациенты получали разную медикаментозную терапию по назначению лечащих врачей, включая в том числе статины, что и оказалось важным в профилактике ССЗ. Содержание ЛПНП в крови у пациентов 1-й группы практически не изменилось за весь период наблюдения. Результаты исследования показали, что различия в отношении развития ССЗ, таких как нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, смерть или госпитализация по поводу стенокардии среди пациентов, рандомизированных по интенсивному изменению ОЖ и тех, кто был рандомизирован в контрольной группе, отмечено не было. В связи с этим исследование было прекращено досрочно.

Таким образом, исследование Look AHEAD показало, что *изменения ОЖ, включая снижение массы тела и*

*ИР, связанные со строгим соблюдением диеты, включением лечебного питания, повышением физической активности, являются крайне важными и необходимыми факторами в лечении СД типа 2, позволяющими достигнуть целевого уровня гликемии у пациентов. Но все же они оказались недостаточными для более успешной профилактики ССЗ и предотвращения преждевременной смерти у пациентов с СД типа 2. Это доказывает необходимость медикаментозной терапии, направленной на нормализацию АД, липидного спектра крови, – особенно это касается уровня ЛПНП в крови, которые оставались повышенными в 1-й группе пациентов без медикаментозного лечения, несмотря на то, что достигались целевые значения гликемии.*

В связи с этими данными недавно провозглашенный мировой лозунг профессионалов «СД типа 2 – это не заболевание, а ОЖ» не совсем оправдывает себя. Хотя, безусловно, без изменения ОЖ достигнуть целевых значений гликемии становится очень трудной задачей. СД – это заболевание, требующее участия врачей всех специальностей. Кардиологи, неврологи, терапевты, врачи общей практики принимают активное участие в лечении СД типа 2. Особенно приветствовалось бы и более активное участие диетологов, психологов, а также врачей лечебной физкультуры в комплексном лечении наших пациентов. Вероятно, этот вопрос следует решать на государственном уровне.

В настоящее время уже и наличие ожирения признано заболеванием, а ранее это тоже рассматривалось как последствие неправильного ОЖ. Хотя ожирение и метаболический синдром имеют много общего в патогенезе развития с СД типа 2 – например, наличие ИР и других общих моментов патогенеза, СД типа 2 остается более серьезной патологией, где большое значение имеют генетические факторы, связанные с нарушением функции  $\beta$ -клеток и снижением секреции инсулина. Но и сама ИР, и секреторный дефект  $\beta$ -клеток могут быть генетически детерминированы [1, 25]. Продолжаются исследования по выявлению многофакторных генетических дефектов, ведущих к развитию ожирения, следовательно, роль генетики в передаче наследственной информации, вероятно, имеет очень важное значение для развития всех этих заболеваний.

Изменения в ОЖ, снижение массы тела и физические упражнения у ряда лиц с ожирением могут предотвратить развитие диабета. Профилактика СД и ранняя профилактика ожирения в целом являются очень важной задачей. В случае развития СД снижение массы тела и физические упражнения значительно улучшают течение заболевания и снижают риск развития осложнений, но риск ССЗ и преждевременной смерти тем не менее сохраняется. Требуются дальнейшие исследования в этом направлении. Вероятно, скоро мы узнаем новые данные и по завершеному исследованию Look AHEAD. В настоящее время продолжается анализ полученных результатов, и не приходится сомневаться, что успехи, достигнутые у пациентов в группе интенсивного контроля в отношении многих показателей метаболического контроля и по изменению ОЖ, скажутся в дальнейшем на улучшении течения СД и задержке развития осложнений СД. Особенно, если пациенты или часть из них продолжат соблюдать полученные рекомендации. К сожалению, как показало исследование, комплаентность пациентов в отношении рекомендаций лучше всего относилась к 1-му году наблюдения, а часть пациентов в дальнейшем не выдержали этого строгого соблюдения всех изменений их ОЖ.

Интересные данные получены у финских исследователей среди лиц с высоким риском развития СД типа 2, которые наблюдались в рамках финской программы профилактики СД и снижения риска ССЗ. Десятилетний риск сердечно-сосудистых событий и смертности

оценивался согласно формулам Framingham Risk Score (FRS) – у 774 мужчин и 1474 женщин – и Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) – у 961 мужчины и 1766 женщин. После 1-го года наблюдения у 9,6% мужчин отмечены повышение физической активности и изменение структуры питания, у 4,1% – увеличение только физической активности, у 39,3% – изменение только в структуре питания, в то время как у 47,0% ОЖ не изменился. Соответствующие цифры для женщин были: 14,2, 3,8, 39,2 и 42,7%. Расчетный 10-летний риск сердечно-сосудистых событий снизился на 3,5% у мужчин и на 1,5% у женщин в группах изменения ОЖ по сравнению с увеличением на 0,15% у мужчин ( $p < 0,001$ ) и снижением на 0,43% у женщин ( $p = 0,027$ ), не изменившихся ОЖ. Изменение в ОЖ не повлияло на оценку риска смертности от ССЗ. Сделан вывод, что изменение ОЖ может снижать риск ССЗ [26].

Как показал анализ, полученные данные неутешительны: почти 1/2 участников не потрудились изменить что-то в ОЖ, да и результаты тех, кто что-то постарался изменить за 1-й год наблюдения, оказались весьма скромными. Как известно, наиболее значимые результаты по изменению ОЖ приходится именно на 1-й год наблюдения.

### Роль пациентов

Для улучшения контроля СД необходимо активное участие пациентов в лечении своего заболевания. Всем пациентам с СД типа 2 обязательно следует пройти обучение в специальных школах больных СД, где они смогут узнать, как изменить свой ОЖ, понять, почему это так важно для них. Осознав серьезность своего заболевания, они уже будут мотивированы на получение хороших результатов и адекватно воспримут рекомендации по диетическому режиму, физическим упражнениям и контролю гликемии. Самоконтроль (СК) в широком смысле слова – это учет больными СД, прошедшими обучение, не только уровня гликемии, но и ряда других показателей, таких как режим питания, уровень своего АД, учет интенсивности и продолжительности физической активности, связь любых изменений в самочувствии с показателями гликемии и АД и др. СК – это необходимый и очень важный компонент лечения. Без проведения СК все назначенное лечение может оказаться не совсем адекватным и в ряде случаев даже неэффективным. Определение гликемии как натощак, так и после еды с записью показателей в дневнике СК – это единственное средство, помогающее и лечащему врачу, и самому пациенту скорректировать назначенное лечение для достижения оптимальных целей гликемического контроля заболевания. Пациент должен быть достаточно образован и мотивирован на использование результатов СК для изменения плана лечения. Интенсивность и частота СК зависят от особенностей течения заболевания и обсуждаются совместно с лечащим врачом индивидуально.

Принципы СК, структурированного СК СД, особенности и необходимость его проведения были подробно рассмотрены в ряде последних публикаций и интервью [27–31]. Средства СК должны быть достаточно точными и простыми в использовании; пациентам должна быть доступна простая процедура кодирования глюкометра. В этом отношении хорошими характеристиками отличается глюкометр Контур ТС (Contour TS). В приборе Контур ТС для определения гликемии используется технология «Без кодирования»; код тест-полоски считывается автоматически при введении ее в прибор, и пациенты могут менять флаконы с тест-полосками без изменения кода в приборе. Тем самым уменьшается риск ошибок при определении гликемии. Также прибор Контур ТС удобен в обращении, имеет большой экран, технологию «капиллярного всасывания» крови тест-полоской, быстрое время из-

мерения – 8 с; для проведения исследования требуется маленький размер капли крови (0,6 мкл). Кроме того, прибор имеет систему коррективы результата в зависимости от значений гематокрита крови. В тест-полосках используется фермент нового поколения, исключая влияние на результат негликозных сахаров (мальтоза и галактоза), медикаментов (парацетамол, ацетилсалициловая кислота, аскорбиновая кислота), нет интерференции с кислородом. Точности измерения гликемии способствует функция распознавания «недозаполнения» полоски.

Хотя СК гликемии должен обсуждаться на момент установления диагноза СД, но, учитывая последние данные о глобальном росте заболевания, лица с риском развития СД типа 2, а особенно с предиабетом, тоже должны регулярно следить за уровнем гликемии, но протокол проведения СК у них, безусловно, будет отличаться от пациентов с СД.

Предотвращение СД типа 1 до сих пор остается почти недостижимой задачей, но профилактика СД типа 2 является реальной возможностью. Для этого необходимо выявлять лиц с высоким риском развития заболевания, метаболическим синдромом, наличием предиабета (НТГ, НГН) и мотивировать их к изменению ОЖ, характера питания и физической активности. Не исключается возможность применения медикаментозной терапии в группе высокого риска заболевания СД типа 2. Это позволит значительно уменьшить риск развития явного СД типа 2 и будет иметь важное медицинское, экономическое и социальное значение.

### Литература

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: МИА, 2012.
2. Управление сахарным диабетом: самоконтроль гликемии как важная составляющая терапии. Интервью с АММКртымяном. *Cons. Med.* 2013; 15 (4): 60–2.
3. Эндокринология. Рук. для врачей в 2 т. Т. 2. Заболевания острого аппарата поджелудочной железы. Под ред. СБШустова. СПб.: СпецЛит, 2011; с. 45.
4. Дедов ИИ, Балаболкин МИ, Мамаева ГГ и др. Современное лечение сахарного диабета типа 2 и его перспективы. М., 2005; с. 120.
5. De Fronzo RA, Tripathy D, Dawn C et al. Prevention of Diabetes With Pioglitazone in ACT NOW. *Diabetes* 2013; 62 (11): 3920–6.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. ИИ Дедова, МВ Шестаковой. Изд. 6-е. М., 2013.
7. Tuomilehto J, Lindstrom H, Laakso M et al. The Finnish diabetes prevention study group: prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–50.
8. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin Diabetes Prevention Program Research Group. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403. DOI: 10.1056/NEJMoa012512
9. Li GW, Hu ZX et al. Effect of diet and exercise in prevention NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the DaQing IGT and diabetes study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–44.
10. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, Van Dam BM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 744–54.
11. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating Night Shift Work and Risk of Type 2 Diabetes: Two Prospective Cohort Studies in Women. *PLoS Med* 2011; 8 (12): e1001141; doi:10.1371/journal.pmed.1001141
12. Sallinen M, Kecklund G. Shift work, sleep, and sleepiness – differences between shift schedules and systems. *Scand J Work Environ Health* 2010; 36: 121–33.
13. Fonken LK, Workman JL, Walton JC et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 18664–9.
14. Chhassan JL et al. The stop NIDDM trial/an international study on the efficacy of an -glycosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with IGT. *Diabetes Care* 1998; 21: 1720–5.
15. Chhassan JL, Joss RG, Gomis R, Hanefeld M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–7.
16. Chhassan JL, Josse RD, Gomis R et al. The STOP-NIDDM trial research group: acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; p. 2072–7.
17. Yang Wenyang, Lin Lixiang, Qi Jimwu et al. The preventive effect of Acarbose and Metformin on the IGT population from becoming diabetes mellitus: a 3-year multicenter prospective study. *Clin J Endocrinol* 2001; 3: 1–7.

18. Gerstein HC, Yusuf S, Bouillon-Buich J et al. DREAM (Diabetes reduction assessment with ramipril and rosiglitazone medication) trial investigators: Effect of rosiglitazone on the glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–105.
19. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Diabetes Care 2002; 25 (10): 1737–43.
20. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. Xenical in the prevention of diabetes in obese patient. *Diabetes Care* 2004; 27: 151–61.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
22. DCCT and EDIC. The Diabetes Control and Complications Trial and Follow-up Study. *N Engl J Med* 2005; 353 (25): 31–5.
23. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (5): 937–42.
24. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145.
25. Мкртумян АМ. Профилактика сахарного диабета типа 2; <http://www.vrach.ru/2002/05/4529428/>
26. Rautio N, Jokelainen J, Pölonen A et al. Changes in lifestyle modestly reduce the estimated cardiovascular disease risk in one-year follow-up of the Finnish diabetes prevention program (FIN-D2D) *Eur J Cardiovasc Nurs* 2014; 1474515114521713.
27. Редькин ЮА, Богомолов ВВ, Древалев АВ. Влияние различных факторов на эффективность самоконтроля при сахарном диабете. *Cons. Med.* 2011; 13 (12): 54–8.
28. Филиппов ЮИ, Ибрагимов ЛИ, Майоров АЮ, Шестакова МВ. Визуализация данных самоконтроля гликемии – ключ к повышению эффективности лечения пациентов с сахарным диабетом. *Cons. Med.* 2012; 14 (12): 56–62.
29. Верткин АЛ, Магомедова А, Ястребова ОВ и др. Качественный анализ амбулаторной эндокринологической помощи пациентам с сахарным диабетом типа 2 на амбулаторном этапе в аспекте проблемы гипогликемических состояний. *Cons. Med.* 2012; 14 (12): 31–5.
30. Аметов АС, Стельмах МВ. Оценка гликемии при сахарном диабете: самоконтроль глюкозы в крови и измерение гемоглобина А<sub>1с</sub>. *Cons. Med.* 2013; 15 (10): 139–44.
31. Черникова НА. Роль самостоятельного мониторинга гликемии в комплексном управлении сахарным диабетом типа 2. *Cons. Med.* 2014; 16 (1): 63–7.
32. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.

## Новые аспекты применения силденафила цитрата в лечении эректильной дисфункции

С.И.Гамидов<sup>1,2,3</sup>, Р.И.Овчинников<sup>1</sup>, А.Ю.Попова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Отделение андрологии и урологии ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>Кафедра урологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

В настоящее время существует достаточно большое количество эффективных методов медикаментозного лечения эректильной дисфункции (ЭД). Выбор метода лечения определяется его инвазивностью. В случае недостаточной эффективности менее инвазивной методики переходят к более инвазивной. Таким образом, большинство клиницистов начинают лечение с назначения пероральных ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), при недостаточной эффективности которых назначают другие пероральные препараты, интракавернозные инъекции или вакуумные устройства. Возможно также проведение комбинированного лечения. При неэффективности подобных методов возможно проведение оперативных вмешательств.

### Силденафил цитрат – первый ингибитор ФДЭ-5

Ингибиторы ФДЭ-5 являются высокоэффективными и безопасными пероральными препаратами для лечения ЭД и рекомендуются в качестве средств первой линии [1]. Число больных, принимающих эти препараты, продолжает увеличиваться параллельно с ростом распространенности ЭД.

В 1998 г. для клинического применения был одобрен препарат силденафила цитрат. Этот момент не просто стал точкой отсчета существования на фармакологическом рынке очередного лекарственного средства. Он оказался началом новой эры в области сексуальной медицины, ознаменовавшейся настоящим прорывом в фундаментальной и клинической сферах, а также в общественном восприятии сексуальной патологии.

Силденафил стал первым эффективным и безопасным пероральным препаратом для лечения ЭД. История открытия силденафила является примером того, как случайное наблюдение может оказать огромное влияние на ход научного прогресса. В процессе клини-

ческих исследований нового антиангинального препарата исследователи отметили, что хотя прием лекарства не сопровождается значимым клиническим улучшением течения стенокардии, у многих больных он приводит к развитию своеобразного «побочного эффекта», заключающегося в улучшении эректильной функции. Это наблюдение стало причиной изучения возможности применения данного вещества в лечении ЭД.

Впрочем, не следует думать, что открытие силденафила было простой удачей. Ему предшествовало накопление знаний о роли оксида азота (NO) в обеспечении нормального функционального состояния сердечно-сосудистой системы, начало которому положили R.Furchgott и J.Zawadzki [2].

Открытие силденафила, селективного ингибитора ФДЭ-5, стало причиной многочисленных фундаментальных исследований, показавших, что именно этот тип фермента доминирует в кавернозной ткани, что обеспечивает селективность воздействия препарата. Следует отметить, что эти исследования позволили также выяснить механизмы действия и других, уже длительное время применявшихся в клинической практике препаратов, в частности папаверина и простагландина E<sub>1</sub> [3], и значительно расширить знания о механизме эрекции и его нарушениях, приводящих к ЭД.

Большое влияние появление силденафила оказало и на клинические исследования в области сексуальной медицины. В последние годы была уточнена терминология и разработаны новые определения разных форм сексуальных нарушений. Клинические исследования силденафила стали стимулом для создания новых дневников и анкет для оценки состояния сексуальной функции мужчин. Анализ демографических показателей участников крупномасштабных клинических





исследований позволил выявить факторы риска ЭД, что, в свою очередь, способствовало пониманию ее патогенеза.

Появление силденафила имело огромный общественный резонанс. Большое число больных с ЭД, ранее не обращавшихся к врачам, получили надежду на излечение, и к настоящему времени миллионы мужчин во всем мире вернулись к нормальной сексуальной жизни благодаря приему этого препарата.

Дозу препарата подбирают путем титрования, начиная с 50 мг, с последующим изменением дозы (либо уменьшением до 25 мг, либо увеличением до 100 мг) в зависимости от эффекта и переносимости. Силденафил принимается 1 раз в день, за 1 ч до предполагаемого полового акта. Действие препарата начинается через 40–60 мин после приема и сохраняется в течение 3–5 ч, а по некоторым данным – и до 12 ч [3]. Важно отметить, что прием препарата сам по себе не приводит к возникновению эрекции, и для начала его действия необходима сексуальная стимуляция.

Силденафил противопоказан пациентам, принимающим нитраты, пациентам с гипотензией, тяжелой печеночной недостаточностью (препарат метаболизируется печеночным цитохромом P-450 3A4) и больным с пигментной ретинопатией.

Клиническая эффективность силденафила оценена в многочисленных исследованиях, проведенных по всему миру. S. Carson и соавт. объединили данные, полученные в 11 дважды слепых плацебо-контролируемых исследованиях, включавших в общей сложности почти 3 тыс. больных с ЭД. Через 12 нед после начала приема препарата улучшение эрекции отметили 76% мужчин, получавших силденафил, и 22% получавших плацебо, при этом процент успешных попыток совершения полового акта составил 66 и 26% в первой и второй группе соответственно. Эффективность разных доз силденафила составила 65% для 25 мг, 74% – для 50 мг и 82% – для 100 мг. Высокая эффективность силденафила отмечена в разных возрастных группах. Так, среди больных в возрасте моложе и старше 65 лет эффективность силденафила составила 77,6 и 69,2% соответственно. Достоверно более высокая эффективность силденафила по сравнению с плацебо также имела место у больных с ЭД разной степени тяжести и разной этиологии [4].

### Применение силденафила у особых категорий больных с ЭД

Как известно, **артериальная гипертензия (АГ)** является одним из факторов риска ЭД. Хотя силденафил обладает некоторым гипотензивным действием, этот препарат безопасен у пациентов с АГ, как получающих, так и не получающих гипотензивные препараты [5, 6]. Эффективность силденафила у больных с ЭД, страдающих АГ, высока. Среди больных АГ разного происхождения прием плацебо и силденафила сопровождался улучшением эрекции у 18 и 70% больных соответственно. Среди мужчин, принимавших 2 и более гипотензивных препарата, эти показатели составили 17,6 и 71% [6].

Другим хорошо известным фактором риска ЭД является **курение**. Эффективность силденафила среди курильщиков не уступала таковой среди некурящих (80 и 74% соответственно) [4].

Во многих эпидемиологических исследованиях показано, что **депрессия** является второй по распространенности после сердечно-сосудистых факторов риска причиной развития ЭД. Кроме того, наличие ЭД утяжеляет депрессивную симптоматику. Лечение силденафилом не только было высокоэффективным у больных с депрессией в отношении улучшения эректильной функции, но также сопровождалось снижением выраженности депрессивных проявлений [7].

Разные **неврологические заболевания**, как уже говорилось, также могут являться причиной развития

ЭД. По данным исследований, эффективность силденафила среди пациентов с паркинсонизмом, рассеянным склерозом и травмами спинного мозга превышает 80%, что соответствует данным, полученным в общей популяции больных с ЭД [8].

Особыми группами больных с ЭД, трудно поддающимися лечению, являются пациенты с **сахарным диабетом (СД)** и перенесшие радикальную простатэктомию (РП).

У больных СД эффективность силденафила зависит от тяжести течения СД и наличия его осложнений. Так, в исследовании S. Carson и соавт. среди больных СД без осложнений улучшение эрекции отметили 69%, получавших силденафил, и 8% больных, получавших плацебо. При наличии одного осложнения эти показатели составили 43 и 12%, а двух – 43 и 10% соответственно. Во всех группах эффективность силденафила была достоверно более высокой по сравнению с плацебо [4].

Эффективность лечения ЭД после РП определяется рядом факторов. По данным R. Raina и соавт., лечение силденафилом было эффективным у 71,7% больных после двусторонней нервосберегающей РП, у 50% – после односторонней нервосберегающей РП и лишь у 15% пациентов с ЭД – после ненервосберегающей операции [9].

Кроме этого, особенностью течения ЭД у подобных больных является возможность прогрессивного улучшения эрекции в течение до 4 лет после операции, в связи с чем окончательно о неэффективности того или иного метода лечения можно судить только через несколько лет после операции. Это подтверждается данными обследования 316 пациентов с ЭД после РП, в 95% случаев носившей двусторонний нервосберегающий характер. Эффективность силденафила составила 26% в течение первых 6 мес, 36% в период с 6 до 12 мес, 50% – с 12 до 18 мес и 60% – с 18 до 24 мес после операции [10].

Разнородность клинических ситуаций, сопровождающихся ЭД, диктует необходимость индивидуального подхода при подборе дозы и аккуратность при титровании силденафила. Такой подход обеспечивает хороший результат при наименьшем риске нежелательных явлений. Одним из препаратов, обеспечивающих возможность индивидуализированной тактики терапии ЭД, является новая форма силденафила – препарат Торнетис® («индивидуальная формула любви и приверженности пациента к лечению»).

### Анализ эффективности и переносимости силденафила

Несмотря на высокую эффективность силденафила, сохраняется определенное число пациентов, у которых прием этого препарата не приводит к улучшению эрекции. Во многих случаях это связано с неправильным приемом лекарства [11]. Пациентам, особенно в начале лечения, следует рекомендовать принимать силденафил натощак не менее чем за 30 мин до начала сексуальных действий. Важно также объяснять больным, что действие препарата развивается только на фоне адекватного сексуального возбуждения и в значительной степени зависит от него. Во многих случаях лечение следует начинать со 100 мг, что позволит получить максимальный ответ уже в начале лечения и внушит пациентам уверенность в успехе лечения. Кроме того, исследования показали, что у части больных максимальный эффект силденафила достигается к 6–8-му приему, в связи с чем у многих больных окончательная оценка эффективности препарата должна производиться после нескольких попыток его применения.

Заслуживает внимания работа A. Eisenhardt и соавт., которые обнаружили, что клиническая эффективность силденафила зависит от генетических факторов. При анализе взаимосвязи между полиморфизмом генов

GNB3 C825T и ACE I/D было обнаружено, что в группе носителей аллели GNB3 825C силденафил был эффективен лишь у 50% мужчин, в то же время среди обладателей генотипа TT этот показатель превышал 90%. Схожие результаты были получены и в отношении полиморфизма ACE I/D – среди носителей аллеля D гена ACE эффективность силденафила не превышала 50%, в то время как у мужчин с генотипом 2 она составила 75% [12].

Долговременная эффективность силденафила также была исследована Montorsi и соавт., опросившими 2618 пациентов, принимавших препарат в течение 3 лет. В целом 96% из этих больных были удовлетворены лечением и лишь 1,6% прекратили его в связи с низкой эффективностью. Лабораторные исследования также не подтвердили существования эффекта тахифилаксии при приеме силденафила [13].

Важной характеристикой любого фармакологического препарата являются его побочные эффекты. К числу наиболее частых побочных эффектов при приеме силденафила относятся головная боль (7%), покраснение лица (7%), головокружение (2%), диспепсические расстройства (1,8%), заложенность носа (1,4%) и нарушения зрения, обычно в форме голубого окрашивания предметов (1,2%). В большинстве исследований частота побочных эффектов и отказов от лечения в результате их развития была сопоставима в группах больных, получавших силденафил и плацебо. Следует также отметить, что частота побочных эффектов снижается по мере приема препарата. Так, в исследовании S.Carson частота всех побочных эффектов, кроме нарушений зрения и диспепсических расстройств, прогрессивно снижалась по мере адаптации к использованию препарата. Головные боли в начале исследования отмечали 7% больных с ЭД, а после 16 нед – менее 1%, частота головокружений также снизилась с 7% до менее чем 1%, а заложенности носа – с 1,4% до менее чем 0,5% [14]. Важным обстоятельством является также и то, что 2/3 больных в процессе проведения этого исследования увеличивали дозу силденафила в ходе титрования дозы. Таким образом, при длительном приеме частота большинства побочных эффектов силденафила не превышает таковую для плацебо.

Все больший интерес привлекает возможность применения силденафила при разных заболеваниях, помимо ЭД. В исследовании K.Sairam и соавт. оценивалось влияние силденафила на выраженность нарушений мочеиспускания у больных с ЭД. Через 1 и 3 мес после начала лечения отмечено значительное снижение тяжести симптомов заболеваний нижних мочевых путей, которое сопровождалось улучшением эректильной функции [15].

Прием силденафила приводит к улучшению состояния пациентов с первичной и вторичной легочной гипертензией. Еще одним из возможных направлений будущих исследований силденафила является применение данного препарата в лечении эндотелиальной дисфункции.

### **Безопасность сексуальной активности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

Половой акт в большинстве случаев сопровождается физической нагрузкой. Это заставляет часть людей, и в первую очередь мужчин, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и их партнерш, беспокоиться о возможности развития разных осложнений вследствие сексуальной активности, что может привести к ограничению или полному отказу от нее. Эти опасения подкрепляются историями об известных людях, смерть которых якобы имела место во время полового акта. В то же время данные исследований показывают, что риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, страдающих кардиологической па-

тологией, во время и непосредственно после сексуальной активности хотя и существует, но является относительно невысоким. К примеру, риск развития инфаркта миокарда у здорового 50-летнего мужчины в течение года составляет 1%. В результате сексуальной активности этот риск возрастает до 1,01% у здорового мужчины и до 1,1% – у мужчины с подтвержденным диагнозом «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) [16]. Абсолютный риск развития сердечно-сосудистых осложнений для здорового мужчины составляет 1 шанс из 1 млн. Этот показатель возрастает до 2 шансов из 1 млн в течение 2 ч после полового акта для здорового мужчины и до 20 шансов из 1 млн для мужчины, страдающего ИБС.

Во время полового акта в среднем максимальная частота сердечных сокращений мужчины достигает 120–130 уд/мин, при этом систолическое артериальное давление повышается до 150–180 мм рт. ст. Эти показатели имеют место в течение лишь 3–5 мин при средней длительности полового акта от 5 до 15 мин. Уровень нагрузки на сердце принято выражать в метаболических эквивалентах (МЕТ). Один МЕТ соответствует энергетической потребности, выраженной в потреблении кислорода в покое, которое составляет 3,5 мл кислорода на 1 кг массы тела в минуту. В большинстве случаев при сексуальной активности с привычной партнершей нагрузка составляет 2–3 МЕТ, при максимальном значении 5–6 МЕТ, в зависимости от интенсивности и позы. Это соответствует прохождению 1,5 км в течение 20 мин или подъему на 20 ступеней в течение 10 с. Все изложенное указывает на то, что сексуальная активность в привычных условиях и со знакомой партнершей не представляет как для здорового мужчины, так и для больного с ИБС большую опасность, чем разные формы повседневной физической активности.

С целью стандартизации оценки кардиального риска у мужчин с ИБС, возобновляющих сексуальную активность, создано несколько рекомендаций, наиболее широко известными среди которых являются Принстонские рекомендации [16]. В соответствии с этими рекомендациями все пациенты разделяются на 3 группы риска в зависимости от количества имеющихся у них факторов риска ИБС и/или тяжести сердечно-сосудистой патологии. Большая часть пациентов относится к группе низкого риска и не нуждаются в дополнительном кардиологическом обследовании перед возобновлением половой активности, которая для них не представляет опасности. Больные из группы среднего риска нуждаются в дополнительном кардиологическом обследовании, после которого их относят к группе низкого или высокого риска. У пациентов из группы высокого риска имеет место тяжелая сердечно-сосудистая патология, сопровождающаяся выраженной сердечной недостаточностью. Эти больные нуждаются в проведении специализированного лечения, после которого вновь рассматривается вопрос об опасности для них сексуальной активности [16].

После внедрения в клинику первого ингибитора ФДЭ-5, силденафила, стали появляться сообщения о развитии серьезных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда и внезапную коронарную смерть, у людей, принимавших данный препарат. Однако в дальнейшем многочисленные исследования показали, что применение силденафила не сопровождается клинически значимыми изменениями показателей гемодинамики и сердечной деятельности в покое и при нагрузке, как у здоровых лиц, так и у больных с ИБС, а также у пациентов, получающих гипотензивные препараты. Важно отметить, что оценку показателей гемодинамики и сердечной деятельности проводили при нагрузках, которые имеют место во время полового акта. Эти данные получили подтверждение и

при длительном клиническом наблюдении. Тем не менее, наличие сердечно-сосудистой патологии у пациента диктует необходимость тщательного подбора дозы силденафила и регулярного врачебного контроля за состоянием пациента.

### Новые формы силденафила

Одним из новых препаратов, содержащих силденафил, является препарат Торнетис® (Сандоз). Препарат позволяет тщательно подбирать дозировки, индивидуализируя терапию ЭД.

На предпочтения пациентов при выборе препаратов влияют многие факторы, включая эффективность, качество эрекции, стойкость улучшения, скорость начала и длительность действия препарата, спектр побочных эффектов, а также стоимость лечения [17]. По данным I. Eardley и соавт., эффективность является наиболее важным фактором, определяющим предпочтения больных. Меньшее значение придается (в порядке убывания) переносимости, безопасности, возможности сочетания с другими препаратами, стоимости, скорости начала действия и длительности действия [18].

Основное преимущество препарата Торнетис® – возможность деления таблетки на 4 части, а значит, возможность подбирать дозировку индивидуально, в зависимости от реальной клинической ситуации, сопутствующей патологии, изменений в терапии и достигать желаемых результатов. По неопубликованным, но доступным на сайте Food and Drug Administration данным, при проведении клинических исследований примерно у 15% пациентов была достаточна дозировка в 75 мг [19]. Отсутствие в линейке такой дозы существенно ухудшает потребительские свойства силденафила. Это особенно важно для пациентов с сопутствующей патологией, так как риск развития побочных явлений увеличивается с дозировкой, с одной стороны, и пропорционален числу принимаемых препаратов – с другой. Таким образом, возможность остановиться на 75 мг также поможет снизить риск развития нежелательных явлений, связанных с силденафилом.

Отличительной особенностью препарата Торнетис® является таблетка, делимая на 4 части одним нажатием. Основным концептуальным подходом при назначении препаратов ингибиторов ФДЭ-5 является использование минимально эффективных доз. До этого назначение каждому пациенту препарата в индивидуальной дозе было весьма затруднительным и во многих случаях приводило к неоправданному завышению дозировки [20].

Появление на рынке новых препаратов делает терапевтический арсенал врача-андролога более разнообразным, улучшает качество жизни пациентов и в еще большей степени увеличит число пациентов, удовлетворенных лечением ЭД.

### Заключение

Таким образом, силденафил стал первым эффективным пероральным препаратом для лечения ЭД, появление которого является началом новой эры в развитии сексуальной медицины, которая в последние годы стала самостоятельным разделом современной урологии. Клиническая эффективность силденафила оценена в большом количестве исследований, проведенных во многих странах мира. Прием препарата приводит к улучшению эректильной функции у больных разного возраста, независимо от этиологии, тяжести и длительности течения ЭД. Эффективность препарата носит

долгосрочный характер, и подавляющее большинство пациентов продолжают прием силденафила спустя годы после начала лечения. Побочные эффекты силденафила в большинстве случаев имеют умеренную выраженность, и их частота снижается с течением времени при приеме препарата. Прием силденафила не оказывает неблагоприятного влияния на состояние сердечно-сосудистой системы, более того, он сопровождается улучшением функционального состояния эндотелия сосудов, нарушения которого играют важную роль в патогенезе разных сердечно-сосудистых заболеваний. Возможность коррекции эндотелиальной дисфункции с применением силденафила в будущем может привести к расширению показаний для применения этого препарата.

Доказанные клиническими исследованиями эффективность и высокий профиль безопасности силденафила, тем не менее, требуют аккуратного титрования и индивидуального подбора дозы у пациентов с сопутствующей патологией, что позволяет достигать наилучшего результата с минимальным риском нежелательных явлений.

### Литература

1. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction: An Update. *Eur Urol* 2006; 49: 806–15.
2. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–6.
3. Krane RJ. Changes in ED therapy in the Viagra era. *World J Urol* 2001; 19: 23–4.
4. Carson CC, Burnett AL, Levine LA, Nebra A. The efficacy of Sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. *Urology* 2002; 60: 12–27.
5. Vandi Y, Klein L, Nassar S et al. Effects of Sildenafil citrate on blood pressure in normotensive and hypertensive men. *Urology* 2002; 59: 747–52.
6. Kloner RA, Brown M, Prisant LM et al. Effects of Sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. *Sildenafil Study Group. Am J Hypertens* 2001; 14: 70–3.
7. Numberg HG, Seidman SN, Gelenberg AJ et al. Depression, antidepressant therapies, and erectile dysfunction: clinical trials of Sildenafil citrate (Viagra) in treated and untreated patients with depression. *Urology* 2002; 60: 58–66.
8. Fowler CJ, Miller JR, Shariief MK et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 700–5.
9. Raina R, Laken MM, Agarwal A et al. Longterm effect of Sildenafil citrate on erectile dysfunction after radical prostatectomy: a 3year followup. *Urology* 2003; 62: 110–5.
10. Begg CB, Riedel ER, Bach PB et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002; 346: 1138–44.
11. McCullough AR, Barada JH, Fawzy A et al. Achieving treatment optimization with Sildenafil citrate in patients with erectile dysfunction. *Urology* 2002; 60: 28–37.
12. Eisenhardt A, Siffert W. Genetic risk factors for erectile dysfunction and genetic determinants of drug response – on the way to improve drug safety? *Herz* 2003; 28: 304–13.
13. Steers WD. Tachyphylaxis and phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Urol* 2002; 168: 207–9.
14. Carson CC. Sildenafil citrate treatment for erectile dysfunction: rate of adverse events decreases with time. *J Urol* 2002; 167 (Suppl.): 179–83.
15. Sairam K, Kulimbaya E, McNicholas TA et al. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002; 90: 836–9.
16. Nebra A, Jackson G, Miner M et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2012; 87 (8): 766–78.
17. Mulball JP. Understanding erectile dysfunction medication preference studies. *Curr Opin Urol* 2004; 14: 367–73.
18. Eardley I, Rosen R, Fisher W et al. What men want: desired attributes of ED therapy among men with ED in the MALES 2004 study. *J Sex Med* 2004; 1 (Suppl. 1): 42.
19. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/NDA/98/viagra/APP/EN\\_A34\\_THRU\\_APPEN\\_A43\\_6.PDF](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/NDA/98/viagra/APP/EN_A34_THRU_APPEN_A43_6.PDF)
20. Пушкарь ДЮ, Сегал АС. Расширение показаний к использованию ингибиторов ФДЭ-5, включая новую форму варденафила. *Эффективная фармакотерапия*. 2012; 3: 4–8.

RU1405211484



# Эректильная дисфункция в современной клинической практике: нужны ли взаимодействия кардиолога и уролога?

И.А.Тюзииков

Российская академия естествознания, Москва;  
Клиника «Гармония», Ярославль

Конец XX и 1-я декада XXI в. ознаменовались становлением и бурным развитием концепции междисциплинарных взаимодействий в медицине, основанной на принципах доказательности и общих патофизиологических механизмах многих современных заболеваний человека, которые легли в основу профилактической направленности медицинской науки и практики. В настоящее время лидирующими нозологиями в структуре заболеваемости человека можно назвать сердечно-сосудистые (ССЗ), онкологические и, как ни парадоксально, урологические заболевания [1]. Терапевт в подавляющем большинстве случаев является первым специалистом с высшим медицинским образованием для многих жителей страны, поэтому столь высоки требования, предъявляемые к его профессиональной подготовке. Одной из наиболее слабых сторон практической деятельности терапевтов можно назвать явно недостаточную подготовку в области урологии в силу ряда субъективных и объективных причин. Вместе с тем урологические проблемы нередко возникают перед терапевтами и врачами общей практики, и от их квалифицированного первичного заключения порой зависит не только здоровье, но и судьба мужчины. В настоящее время на фоне эпидемического роста ожирения, сахарного диабета типа 2 (СД типа 2), остеопороза, ССЗ, онкологических заболеваний в целом в мировой популяции, в популяции современных мужчин наблюдается одновременный рост частоты эректильной дисфункции (ЭД) [2–4]. Рано или поздно пациенты, имеющие одновременно соматические и урологические проблемы здоровья, попадут на прием к терапевту или кардиологу, и специалист должен иметь представление о том, решая свои профильные проблемы, он во многом может сегодня помочь в ранней диагностике (скрининге) целого ряда урологических заболеваний у мужчин, в том числе ЭД.

## ЭД как ранний маркер системной эндотелиальной дисфункции

Согласно большинству определений ЭД – это неспособность достигать и/или поддерживать адекватную эрекцию полового члена, необходимую для осуществления полноценного полового акта, в 1/2 и более случаев, что ограничивает или делает невозможным удовлетворительное половое общение [5, 6]. Ранее для обозначения нарушения эрекции использовался термин «импотенция», который более не употребляется, поскольку имеет не только выраженный негативный медицинский, но и социальный оттенок. В настоящее время применяется термин ЭД, который был предложен в 1992 г. (National Institutes of Health Consensus Development Panel On Impotence, 1993) как более точно отражающий сущность проблемы [7, 8].

Из определения ЭД следует, что здоровый в сексуальном плане мужчина может испытывать периодические сексуальные неудачи. В таких случаях не следует спешить с постановкой диагноза ЭД [8]. Нарушения половой функции у мужчин остаются весьма распространенной проблемой, негативно влияющей как на качество их жизни, так и на межличностные отношения [5–8].

Говоря об эпидемиологических аспектах ЭД, необходимо иметь в виду тот факт, что сбор подобных данных

весьма затруднен. Такая ситуация имеет место в большинстве развитых стран мира. Причин этому много. Назовем лишь специфическое отношение пациентов к данной проблеме (чувство ложного стыда за свою сексуальную несостоятельность) и недостаточную информированность пациентов об ЭД как серьезном сосудистом заболевании. Нередко и некоторые врачи, и пациенты считают, что ЭД является закономерным проявлением старения, поэтому только 40–50% больных с ЭД обращаются к специалистам [9, 10]. Зачастую публикуемая информация о распространенности ЭД основана на субъективных данных. Известный специалист в области ЭД профессор Х.Порст (2008 г.) по этому поводу писал: «Число мужчин в Германии, страдающих от разного рода эректильных расстройств, как считают, составляет от 3 до 5 млн человек. Однако при попытках выяснить источник этих данных его след теряется в псевдонаучных джунглях массы вторичной литературы» [9, 11].

По данным многоцентрового исследования MMAS (Massachusetts Male Aging Study, 2000), до 52% мужчин старше 40 лет имеют ЭД разной степени выраженности, причем с возрастом число сталкивающихся с этой проблемой значительно увеличивается (от 40% в 40–50 лет до 67% к 70 годам) [12]. По другим данным, расстройства эрекции наблюдались у 31% мужчин в возрасте от 18 до 60 лет. В целом частота встречаемости ЭД составляет 19,2% (возраст от 30 до 80 лет) [13, 14]. По оценке экспертов Всемирной организации здравоохранения, в 2010 г. в мире насчитывалось не менее 400 млн пациентов с ЭД, к 2025 г. ожидается увеличение их численности до 900 млн, что связано как с негативным влиянием на половую функцию растущего количества заболеваний – факторов риска (ФР) ЭД (ожирение, метаболический синдром, СД и т.д.), так и с ожидаемым увеличением продолжительности жизни мужского населения планеты, что ассоциировано с еще одним важным ФР ЭД – возрастным андрогенным дефицитом (АнД) [8, 13, 15].

Согласно общепринятой точке зрения ЭД рассматривается как самое раннее проявление системной эндотелиальной дисфункции [8, 15–18]. Именно с развивающейся и прогрессирующей эндотелиальной дисфункцией связано уменьшение в сосудистой стенке синтеза и/или эффектов оксида азота (NO) – основного модератора системного и органного кровотока, синтез которого происходит у мужчин при обязательном участии тестостерона [18, 19].

Известно, что NO является важнейшим неадренергическим, нехолинергическим нейротрансмиттером человека и активно участвует в регуляции мочевых путей [20, 21]. NO синтезируется из полузаменимой аминокислоты L-аргинина, количество которой в сосудистой стенке с возрастом существенно уменьшается, так как организм синтезирует ее в ограниченном количестве, а поступление ее в организм с возрастом снижается [20, 21]. Очевидно, что дефицит L-аргинина может также рассматриваться этиологическим фактором любой эндотелиальной дисфункции, прогрессирующей с возрастом, в том числе в сосудах мочеполовой системы (половой член, мочевой пузырь, предстательная железа). В норме процесс трансформации L-аргинина в NO происходит

под влиянием андрогензависимой системы ферментов NO-синтаз (NOS), которые классифицируются в зависимости от их происхождения: нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS) и иммуноклеточная (индуцибельная) [20, 21]. После синтеза NO диффундирует в клетки и стимулирует циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) посредством фермента гуанилилциклазы. цГМФ активирует протеинкиназы, ионные каналы и цГМФ-связанные фосфодиэстеразы (ФДЭ), что ведет к расслаблению мышечной клетки и релаксации через  $Ca^{2+}$  и десенситизацию протеинов контрактильности. Эффекты цГМФ детерминированы изоформами ФДЭ 5-го типа (ФДЭ-5), вызывающими их гидролиз и инактивацию. Ингибиторы ФДЭ-5 повышают концентрацию и пролонгируют эффекты цГМФ в клетках детрузора, транзитной зоны простаты, уретры. До настоящего времени описано 11 изоформ ФДЭ, из которых ФДЭ-4 и 5 являются преобладающими в данных зонах [22]. NO может быть также вовлечен в процессы ингибирования рефлексов спинного мозга и нейротрансмиссии в уретре, простате и мочевом пузыре [22].

Таким образом, NO имеет критические функции в поддержании сосудистого здоровья мужчины. Он защищает стенку сосудов от атеросклероза, ингибируя адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке и снижает пролиферацию гладких мышц сосудов [17, 18]. Снижение концентрации NO может нарушать эти защитные функции. Поэтому ранние нарушения кровотока в пенильных сосудах, которые появляются раньше других сосудистых нарушений и лежат в основе нарушения нейроваскулярного феномена эрекции, являются своеобразными ранними маркерами системной эндотелиальной дисфункции [17, 18, 23]. Любые повреждающие системные факторы (ожирение, инсулинорезистентность – ИР, гипергликемия, приводящие к накоплению конечных продуктов гликолиза и свободных жирных кислот, хроническое воспаление, симпатическая гиперактивность, АнД и т.д.) могут приводить к повреждению эндотелия сосудов с развитием атеросклероза, вазоконстрикции, иннервации и нарушением кровообращения, особенно в таких небольших по диаметру сосудах, как пенильные [2–4, 16–18, 20, 21].

Нарушения углеводного обмена (гипергликемия и ИР) вызывают увеличение выработки свободных радикалов типа супероксидного аниона, ведущих к инактивации эффектов NO [20, 24, 25].

Одним из важных механизмов ЭД в настоящее время рассматривается ИР/гиперинсулинемия [24–26]. Ее развитие связывают с компенсаторно-приспособительной реакцией, развивающейся на фоне ожирения и/или АнД [27]. При снижении уровня андрогенов, в том числе на фоне ожирения, помимо всего резко снижается экспрессия гена рецептора инсулина, что ведет к уменьшению плотности рецепторов на поверхности клеток и возникновению резистентности к инсулину [20, 25, 27]. Как следствие развивается гиперинсулинемия, которая в данном случае обеспечивает поддержание эффективности углеводного обмена и обеспечение адекватной митохондриальной активности в условиях недостатка эндокринного активатора деления клеток (тестостерона) [25, 27]. При этом отмечается нарушение дифференцировки андрогензависимых клеток, морфологически проявляющееся атрофией данных клеток и компенсаторным повышением образования клеточных ростовых факторов. Как известно, инсулин имеет выраженный промитогенный и антиапоптотический эффекты, участвуя в инициации злокачественных опухолей (вместе с ожирением) не менее 12 локализаций, включая рак почки и рак предстательной железы [28, 29].

Гипергликемия и гиперинсулинемия способны индуцировать автономную симпатическую гиперактивность, и в модели крыс показано, что автономная гиперактивность ведет к развитию ЭД за счет индукции или усиления уже имеющегося окислительного стресса [31, 32]. Этот факт был также подтвержден недавним исследованием, которое показало, что у пациентов с неорганической ЭД имела более выраженная

кардиальная симпатическая активность по сравнению с группой контроля [31, 32]. Иными словами, окислительный стресс присутствует практически у 100% пациентов с ЭД, что ассоциируется с метаболической нейропатией, вазоконстрикцией и регионарной гипоксией, включая миокард и головной мозг. Гиперинсулинемия и эндотелиальная дисфункция при СД типа 2 могут вносить вклад в повышение уровня основного вазоконстриктора – эндотелина-1 [30–32]. Нарушения инсулиновой регуляции синтеза NO и эндотелина-1, возникающие вследствие ИР, могут вызывать нарушения синтеза NO, в то время как синтез эндотелина-1 продолжает поддерживаться, – так возникает вазоконстрикция, приводящая к органному дефициту кровотока [33]. Конечные продукты окисления глюкозы, сформированные на сосудистой стенке вследствие гипергликемии, ведут к дегградации коллагена и потере сосудистой эластичности [33, 34]. Гиперинсулинемия и гипергликемия могут также локально активизировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что ведет к повышению экспрессии рецепторов к ангиотензину I, и последующий сосудистый фиброз и гипертрофию [35].

Повышенный уровень свободных жирных кислот, связанный с дислипидемией, может вызывать эндотелиальную дисфункцию через увеличенное количество свободных радикалов и блокаду синтеза NO посредством активации белка киназы C – патологический путь метаболизма, однозначно ведущий к уменьшению функции NOS сосудов [36]. Как известно, эрекция включает расширение пенильной артериальной сети, расслабление гладкомышечных трабекул и уменьшение венозного оттока, в результате чего происходит увеличение внутрикавернозного давления [36]. Эти события обусловлены NO-цГМФ-механизмом. NO синтезируется в эндотелии пенильных артерий и кавернозных синусов под влиянием неадренергических и нехолинергических нервов (NANC-система). Этот синтез катализируют eNOS – более критический фактор в поддержании эрекции и nNOS – наиболее критический фактор в инициации эрекции. В ходе метаболических преобразований происходит ферментативная конверсия L-аргинина в NO, который впоследствии проникает в гладкомышечные клетки кавернозных тел, где активизирует гуанилатциклазу, которая конвертирует гуанозин-5-трифосфат в цГМФ [36]. цГМФ уменьшает внутриклеточный уровень кальция, что ведет к гладкомышечному расслаблению сосудов и релаксации кавернозных тел. цГМФ деградирует под влиянием ФДЭ-5 кавернозных тел, что приводит к детумесценции полового члена [36, 37]. Для нормального протекания этого ферментативного биохимического процесса необходим нормальный уровень эндогенного тестостерона [34]. G.Corona и соавт. (2009 г.) показали, что низкий уровень тестостерона связан с серьезной ЭД, снижением полового влечения, уменьшением ночных эрекций, частоты сексуальных контактов [38]. Самая тесная ассоциация между низким уровнем тестостерона и снижением частоты половых актов и серьезной ЭД была выявлена у мужчин старше 62 лет, что дает основание для предположения, что гипогонадизм имеет большее воздействие на мужчин старшего возраста [38]. Дополнительно у мужчин старше 62 лет низкие уровни тестостерона были достоверно связаны с уменьшенным пиком пенильной систолической скорости [38]. Поскольку тестостерон увеличивает уровни экспрессии nNOS в кавернозных телах, то гипогонадизм может приводить к уменьшению синтеза NO и прогрессированию ЭД [39].

Наиболее важной и частой причиной нарушения пенильной васкуляризации может быть атеросклеротическая болезнь таза, в том числе индуцируемая такими доказанными ФР ЭД, как ожирение и метаболический синдром [40–42]. W.Blumentals и соавт. (2004 г.) проанализировали информацию относительно 12 825 мужчин в Integrated Healthcare Information Services National Managed Care Benchmark Database и показали в мультивариационном анализе, что мужчины с ЭД были

**Рис. 1. Шкала-опросник для выявления возможных клинических симптомов АнД у мужчин (AMS) [59].**

Ф.И.О. \_\_\_\_\_ дата \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Опросник возрастных симптомов мужчины (AMS)**

Какие из симптомов наблюдаются у Вас в настоящее время? Пожалуйста, отметьте соответствующие квадратики для каждого симптома. Отсутствующие симптомы отметьте в квадратике «Нет».

Симптомы	Баллы				
	Нет	Слабые	Умеренные	Выраженные	Очень выраженные
1 Ухудшение общего самочувствия и общего состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения)	1	2	3	4	5
2 Боли в суставах и мышечные боли (боли в нижней части спины, боли в суставах, в пояснице, боли по всей спине)	1	2	3	4	5
3 Повышенная потливость (неожиданные/внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от напряжения)	1	2	3	4	5
4 Проблемы со сном (трудности с засыпанием, на протяжении сна, ранним пробуждением, чувство усталости, плохой сон, бессонница)	1	2	3	4	5
5 Повышенная потребность во сне, частое ощущение усталости	1	2	3	4	5
6 Раздражительность (ощущение агрессивности, раздражение по пустякам, уныние)	1	2	3	4	5
7 Нервозность (внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство)	1	2	3	4	5
8 Тревожность (приступы паники)	1	2	3	4	5
9 Физическое истощение/упадок жизненных сил (общее снижение работоспособности, пониженная активность, отсутствие интереса к занятиям досуга, сниженная самооценка, неудовлетворенность сделанным, достигнутым, необходимость заставлять себя проявлять активность)	1	2	3	4	5
10 Снижение мышечной силы (ощущение слабости)	1	2	3	4	5
11 Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливости, отсутствие стимулов, колебания в настроении, чувство бесполезности)	1	2	3	4	5
12 Ощущение, что жизненный пик пройден	1	2	3	4	5
13 Опустошенность, ощущение «дошел до ручки»	1	2	3	4	5
14 Уменьшение роста бороды	1	2	3	4	5
15 Снижение способности и частоты сексуальных отношений	1	2	3	4	5
16 Снижение количества утренних эрекций	1	2	3	4	5
17 Снижение сексуального желания/либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)	1	2	3	4	5

**Баллы**  
17–26  
27–36  
37–49  
Более 50

**Выраженность симптомов**  
не выражены  
слабо выражены  
средней выраженности  
резко выражены

Наблюдаете ли Вы у себя какие-либо другие заметные симптомы? Да  
Если «Да», опишите \_\_\_\_\_

Общий балл \_\_\_\_\_

**Таблица 1. Результаты анкетирования кардиологических пациентов мужского пола [58]**

Вопросы	Число пациентов, ответивших «Да», %
Должен ли кардиолог обсуждать с пациентом сексуальную функцию?	81 (!)
Удобно ли Вашему кардиологу обсуждать с Вами сексуальные проблемы?	52
Беспокоит ли Вас конфиденциальность сведений, переданных врачу?	9 (!)
Адекватно ли Ваш кардиолог информирует Вас о Вашей половой функции?	3 (!)
Спрашивал ли Вас кардиолог о сексуальной функции?	25 (!)
Обязательно ли сексуальные проблемы обсуждать с сексопатологом?	23
Спрашивал ли Вас кардиолог о неприятных ощущениях после полового акта?	3 (!)
Испытывали ли вы дискомфорт при обсуждении сексуальных проблем с кардиологом?	16 (!)
Беспокоит ли Вас пол врача при обсуждении сексуальных проблем?	3 (!)

почти в 2 раза чаще вероятными кандидатами для развития инфаркта миокарда (ИМ) [41]. R.Shamloul и соавт. (2005 г.) показали, что у мужчин старше 40 лет наличие артериальной васкулогенной ЭД было достоверно связано с ишемической болезнью сердца (ИБС), диагностированной с помощью кардиологических провокационных тестов [42].

Другие ФР атеросклероза, например предшествующее или текущее курение, также связаны с ЭД [43, 44]. Несколько исследований показало, что физическая деятельность уменьшает вероятность ЭД и риски кардиоваскулярных заболеваний в целом [45].

Связь между ССЗ и ЭД неувидительна. Учитывая меньший размер пенильных сосудов относительно диаметра коронарных артерий, атеросклеротические повреждения прежде всего нарушают пенильный кровоток, поэтому симптоматическая ЭД может быть предшественником ССЗ [46]. Фактически многие исследователи говорят, что ЭД является маркером ранней сосудистой болезни у мужчин [10, 16–18, 41–46]. В дополнение к уменьшенному потоку крови атеросклероз может фактически активно привести к структурным изменениям в половом члене. Лабораторные модели тазовой ишемии на животных выявили подобные структурные изменения в мочевом пузыре и простате, так же как и в ткани полового члена [31, 32]. В кавернозных телах кроликов,

**Таблица 2. Упрощенный опросник Дж. Морлея для выявления возможных симптомов АнД у мужчин [60]**

1. Имеете ли Вы снижение либидо?
2. Есть ли у Вас потеря жизненного тонуса и энергии?
3. Снижены ли у Вас сила и выносливость?
4. Снизился ли Ваш рост?
5. Заметили ли Вы снижение радости жизни?
6. Вы печальны или ворчливы?
7. Ваши эрекции недостаточно сильны?
8. Ухудшились ли Ваши возможности в спорте?
9. Погружаетесь ли Вы в сонливость после обеда?
10. Заметили ли Вы в последнее время снижение работоспособности?

**Оценка результатов опроса или самоопроса по опроснику Морлея.**

Наличие АнД подтверждается положительными ответами на вопросы №1 и 7 или положительными ответами на любые другие 3 вопроса.

**Таблица 3. Клинические симптомы АнД у мужчин (EAU, 2013) [61]**

Задержка пубертата
Маленькие яички (объем менее 15 мл)
Мужской фактор семейного бесплодия
Уменьшение роста волос
Гинекомастия
Уменьшение мышечной массы тела и физической выносливости
<i>Висцеральное ожирение</i>
Уменьшение минеральной плотности костей (остеопороз) и переломы
Снижение либидо и сексуальной активности
<b>ЭД</b>
Отсутствие ночных эреций
Приливы
Изменения настроения, повышенная усталость, гнев
Нарушения сна
<i>Метаболический синдром</i>
<i>ИР и СД типа 2</i>
Нарушения когнитивной функции

например, ишемия и гиперхолестеринемия достоверно приводили к гладкомышечной атрофии и фиброзу, таким образом усиливая предрасположенность ЭД [36, 47]. Это связано с тем, что экспрессия ФДЭ-5 присутствует во всех органах мужской мочеполовой системы [31, 32, 47].

Снижение экспрессии активирующих субтипов NOS также выявлено на лабораторных моделях СД типа 2 у крыс и ассоциировалось с тяжелой ЭД [48]. T.Saenz и соавт. (1989 г.) исследовали ткань кавернозных тел от пациентов с диабетом и у недиабетиков с ЭД и обнаружили, что 1-я группа характеризовалась уменьшением нервного и эндотелиально-зависимого расслабления гладкомышечных клеток [49]. Они заключили, что недостаточный ответ мышечного расслабления был вызван не нечувствительностью, а уменьшением синтеза или секреции эндотелием NO [49]. K.Esposito и соавт. (2005 г.) оценили степень ЭД через функцию эндотелия (тест с L-аргинином) и продемонстрировали, что ЭД была непосредственно связана с уменьшенным синтезом NO [50].

Мультивариационный анализ показывает, что маркеры воспаления (например, при метаболическом синдроме) также демонстрируют достоверную связь с ЭД, включая высокую чувствительность уровня С-реактив-

**Рис. 2. Частота клиничко-лабораторных признаков АнД у мужчин в зависимости от профиля врача [62, 63].**

ного белка (СРБ), а также интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  [51, 52]. Доказано, что повышение уровня СРБ вызывает нарушение синтеза NO в сосудистой стенке [23]. Уровень СРБ непосредственно коррелирует с пенильной ишемией, оцененной по данным пенильной доплерографии [53]. Подобные метаболически агрессивные эффекты жировой ткани на органы и клетки в последнее время получили название жировой липотоксичности, сопровождающейся резкой активацией системы перекисного окисления липидов с гиперпродукцией свободных радикалов кислорода, вызывающих нарушение функции эндотелия сосудов в виде нейропатии и вазоконстрикции [54, 55].

**Роль терапевта и кардиолога в скрининге ЭД у мужчин**

Не подлежит сомнению тот факт, что на приеме у врача общей практики можно выявить значительное число пациентов мужского пола, которые имеют либо сосудистые ФР эндотелиальной дисфункции, либо уже незначительные нарушения эректильной функции и, соответственно, являются самыми «благодатными» пациентами с точки зрения начала активной патогенетической терапии ЭД. Одним из логических объяснений этому является известное отношение мужчин к своему здоровью, когда преходящие нарушения эрекции рассматриваются исключительно как проявления усталости, стресса или возраста. Как известно, к урологам обращаются уже тогда, когда имеет место длительный период стойкой утраты половой функции, т.е. в данном случае лечение запаздывает. Многие считают, что ЭД – возрастассоциированный феномен [16, 18]. Однако возраст является не прямым ФР, а фоном для развития разных соматических заболеваний, возрастного снижения содержания тестостерона, что негативно влияет на половую функцию и повышает риск возникновения ЭД [8]. К возрастассоциированным заболеваниям, негативно влияющим на половую функцию, в первую очередь относятся ожирение, депрессия, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ССЗ, СД и ИР, хронические заболевания почек и легких, другие заболевания, а также курение и прием целого ряда препаратов (медикаментозно-индуцированная ЭД) [5–8, 15].

J. Heidebaugh (2010 г.) пишет, что частота ЭД достоверно повышается с возрастом и составляет не менее 30% [56]. Это приводит к существенному ухудшению качества жизни мужчины. Наиболее важна первичная диагностика причин ЭД, в алгоритм которой должны входить определение уровня глюкозы и инсулина крови, оценка липидного спектра, тест на тиреотропный гормон и уровень утреннего тестостерона крови [56]. Наличие ЭД у мужчины является однозначным поводом для всестороннего кардиологического обследования, так как нарушения эрекции возникают на 3–5 лет раньше сердечно-сосудистых катастроф и являются



Таблица 4. Пристонский консенсус стратификации кардиологических рисков у пациентов с ЭД (2006 г.) [65]

<b>Низкий риск:</b> обычно устанавливается по способности выполнять физические нагрузки умеренной интенсивности без появления симптомов	<b>Средний или неопределенный риск:</b> необходимо дообследование для отнесения в группу низкого или высокого риска	<b>Высокий риск:</b> до кардиологического обследования и лечения сексуальная активность не рекомендуется
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Отсутствие симптомов и &lt;3 ФР (исключая пол)</b> К основным факторам кардиоваскулярного риска относятся возраст, мужской пол, АГ, СД, курение, дислипидемия, малоподвижный образ жизни, отягощенный анамнез, ранняя ИБС</li> <li>• <b>Контролируемая АГ</b> β-Адреноблокаторы и тиазидные диуретики могут способствовать ЭД</li> <li>• <b>Нетяжелая стабильная стенокардия</b> Рекомендуется неинвазивное обследование. Может потребоваться изменение режима приема антиангинальных препаратов</li> <li>• <b>После реваскуляризации без значимой остаточной ишемии</b> Для оценки риска рекомендуется ТПФН</li> <li>• <b>После ИМ (&gt;6–8 нед) при условии отсутствия симптомов и ТПФН-индуцированной ишемии или после реваскуляризации</b> В случае реаскуляризации при отсутствии ТПФН-индуцированной ишемии сексуальная активность может быть возобновлена через 3–4 нед после ИМ</li> <li>• <b>Дисфункция левого желудочка (класс I по NYHA)</b> Большинство пациентов относятся к группе низкого риска</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Отсутствие симптомов и ≥3 ФР (исключая пол)</b> Повышенный риск остро ИМ и смерти. Рекомендуется ТПФН, особенно пациентам, ведущим малоподвижный образ жизни</li> <li>• <b>Среднетяжелая стабильная стенокардия</b> ТПФН помогает уточнить риск</li> <li>• <b>ИМ &gt;2 нед, но ≤6 нед</b> Повышенный риск ишемии, повторного ИМ и злокачественных аритмий. ТПФН помогает уточнить риск</li> <li>• <b>Дисфункция левого желудочка/застойная сердечная недостаточность (класс II по NYHA)</b> Средний риск усугубления симптомов. Кардиоваскулярное обследование и реабилитация могут способствовать отнесению в группу низкого риска</li> <li>• <b>Некоронарные последствия атеросклероза (болезнь периферических артерий, инсульт или ТИА в анамнезе)</b> Повышенный риск ИМ. Рекомендуется кардиологическое обследование</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Нестабильная или рефрактерная к лечению стенокардия</b> Повышенный риск ИМ</li> <li>• <b>Неконтролируемая АГ</b> Повышенный риск острых коронарных и других сосудистых событий (например, инсульта)</li> <li>• <b>Застойная сердечная недостаточность (класс III–IV по NYHA)</b> Повышенный риск декомпенсации сердечной функции</li> <li>• <b>Недавний ИМ (&lt;2 нед)</b> Повышенный риск повторного инфаркта, разрыва сердца, аритмии; влияние полной реваскуляризации не определено</li> <li>• <b>Тяжелые аритмии</b> Злокачественные аритмии во время сексуальной активности могут приводить к смерти (редко). Риск ниже при имплантированном дефибриляторе или водителе ритма</li> <li>• <b>Обструктивные гипертрофические кардиомиопатии</b> Кардиоваскулярный риск, связанный с сексуальной активностью, не определен. Кардиологическое обследование (например, ТПФН, ЭхоКГ) может облегчить ведение пациента</li> <li>• <b>Клапанная болезнь средней и тяжелой степени</b> Вазоактивные препараты следует применять с осторожностью</li> </ul>

Примечание. ТПФН – тест на переносимость физической нагрузки, ЭхоКГ – эхокардиография, ТИА – транзиторная ишемическая атака.

предикторами сосудистых, церебральных заболеваний и заболеваний периферических сосудов: до 80% ЭД обусловлено АНД, СД, АГ, курением и сосудистыми заболеваниями [57].

С позиций изложенного ранняя диагностика ЭД должна начинаться уже на приеме врача общей практики, когда ЭД носит периодический характер и может быть повернута вспять при назначении патогенетической терапии ингибиторами ФДЭ-5. Однако врачи общей практики (терапевты, кардиологи и др.), к сожалению, очень мало внимания уделяют оценке сексуальной функции своих пациентов-мужчин и активно не выявляют ЭД ни при первичном приеме пациента, ни в ходе кардиологического лечения вазоактивными препаратами, которые могут оказывать негативное влияние на течение латентной ЭД [8, 15]. По мнению А.Л.Верткина (2009 г.), в настоящее время с точки зрения андрогенного статуса и половой функции мужчины практически нет ни одного безопасного кардиологического препарата [15].

Таким образом, хорошо известно, что:

- ЭД сегодня рассматривается как симптом, а не самостоятельное заболевание, и прежде всего как ранний маркер кардиоваскулярных заболеваний;
- эти заболевания прогрессируют с возрастом;
- ЭД и ССЗ имеют не только общий патогенез, но и общие факторы прогрессирования;
- установлена положительная корреляция между степенью выраженности ИБС и дислипидемии и распространенностью ЭД;
- лечение ССЗ может негативно повлиять на развитие ЭД в случае выбора неправильного препарата;
- лечение ЭД оказывает позитивное влияние на течение ССЗ, снижает риск осложнений и улучшает качество жизни.

Вопрос в том, готовы ли сегодня кардиологи и терапевты к активному участию в скрининге и лечении ЭД у мужчин.

Еще в 2002 г. S.Bedell и соавт. провели и опубликовали результаты анкетирования 188 мужчин с патологией сердечно-сосудистой системы, остающиеся до сих пор весьма шокирующими научно-практическими находками [58]. Они задали пациентам ряд вопросов и провели анализ ответов (табл. 1).

Таким образом, 81% мужчин – пациентов кардиолога готовы общаться на тему своей половой функции, и только 3% мужчин не готовы к разговору на эту интимную тему с врачом-женщиной, при этом лишь 25% кардиологов интересуются половой функцией своих пациентов до или в ходе лечения [58].

В России эти показатели, очевидно, в десятки раз меньше. В силу ряда причин российские терапевты и кардиологи мало занимаются вопросами скрининга ЭД у мужчин, а ведь именно среди их пациентов в силу общности механизма системной эндотелиальной дисфункции можно выявить наибольшее число кандидатов для целенаправленного лечения у урологов [8, 59]. Для этого достаточно заполнить опросник международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), подсчитать сумму баллов и принять решение совместно с пациентом о целесообразности визита к урологу для назначения терапии ЭД.

Для выявления АД, также лежащего в основе общего патогенеза ЭД и ССЗ, на этапе скрининга достаточно заполнить опросник возрастных симптомов мужчины (Aging Males' Symptoms – AMS) [59] (рис. 1).

Кроме того, в общеврачебной практике достаточно простым, быстрым и информативным способом оценки возможных симптомов АНД у мужчин остается самый ранний, но по-прежнему широко распространенный за рубежом упрощенный опросник симптомов АНД Дж.Морлея [60] (табл. 2).

Проблема АНД у мужчин в общесоматической медицине сегодня актуальна как никогда. Это связано с тем, что возможными симптомами дефицита половых гормонов у мужчин могут быть не только сексуальные

нарушения, традиционно составляющие основу амбулаторного приема врача-уролога, но и целый спектр соматической и гормонально-метаболической патологии, которой традиционно занимаются как терапевты, так и кардиологи [61] (табл. 3).

В 2013 г. опубликованы результаты первого в истории России пилотного эпидемиологического исследования распространенности АНД у мужчин в амбулаторной практике российских урологов и врачей смежных специальностей (Ярославское исследование) [62, 63]. По данным этого исследования, у каждого третьего российского мужчины независимо от возраста и профиля патологии, с которой он обращается на первичный прием к любому специалисту, при скрининговом обследовании можно выявить клинико-лабораторные признаки АНД. При этом наибольший удельный вес больных с АНД выявляется на приемах у урологов и эндокринологов; 30–40% мужчин, обращающихся к терапевтам и кардиологам, и около 20% мужчин – пациентов неврологов также имеют признаки АНД, который в рутинной клинической работе практически не выявляется, следовательно, не лечится (рис. 2).

Проведенное Ярославское исследование (2013 г.) высветило не только ужасающую гиподиагностику АНД в России, но и подтвердило статус дефицита тестостерона как важнейшей междисциплинарной общетерапевтической проблемы российской медицинской практики. Невыявленный и некорректированный АНД является ключевой причиной как увеличения частоты половых нарушений в популяции современных мужчин, так и нередкой причиной резистентности к препаратам 1-й линии патогенетической фармакотерапии ЭД – ингибиторам ФДЭ-5, так как при дефиците андрогенов у мужчин развивается эндотелиальный и нейрональный дефицит NO – основы молекулярного биохимического механизма эрекции.

Поэтому сегодня пришло время существенно оптимизировать **обследование мужчин врачами общего профиля (терапевтами)**, его объем должен включать следующие компоненты для комплексной оценки основных параметров мужского здоровья:

- измерение окружности талии (при окружности талии 94 см и более должен быть поставлен диагноз «абдоминальное ожирение»);
- измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений;
- оценку характера лобкового оволосения (по женскому типу – признак андрогенной недостаточности);
- оценку состояния грудных желез (наличие или отсутствие гинекомастии, ее характер и выраженность);
- заполнение опросника AMS (оценка возможных клинических симптомов АНД);
- заполнение опросника МИЭФ-5 (наличие ЭД и степень ее выраженности);
- заполнение опросника IPSS-QL (оценка наличия и степени выраженности нарушений мочеиспускания и ноктурии) [64].

Врачи общей практики и кардиологи в нашей стране, к сожалению, не только не ориентированы на профилактику ЭД, которая является, по сути, первичной профилактикой всех ССЗ, но и не принимают пока активного участия в осуществлении лечебно-диагностических мероприятий при уже развившихся нарушениях эрекции. В 2013 г. вышли в свет новые Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению мужской сексуальной дисфункции (EAU, 2013) [65] и новый российский стандарт оказания медицинской помощи при ЭД (Приказ Минздрава России от 9 ноября 2012 г. №778н, зарегистрированный в Минюсте России 22 января 2013 г. №26674) [66].

Согласно европейским рекомендациям 2013 г. при планировании медицинской помощи мужчинам с ЭД всегда необходимо оценивать потенциальные риски

сексуальной активности в связи с тем, что у ряда пациентов наряду с ЭД (пенильная эндотелиальная дисфункция) уже могут быть начальные проявления кардиальной эндотелиальной дисфункции в виде заболеваний сердца и/или периферических сосудов. *Участие врача-кардиолога в обследовании мужчин с ЭД в этом документе прописано как обязательный элемент минимального (базового) обследования каждого мужчины с ЭД* [65].

Для выявления потенциальных кардиальных рисков, ассоциированных с сексуальной активностью, необходимо использовать рекомендации Пристонского консенсуса стратификации рисков у пациентов с ЭД (2006 г.), согласно которому все пациенты с ЭД делятся на 3 группы риска: низкого, промежуточного или высокого (табл. 4).

Низкий кардиоваскулярный риск может быть у асимптоматических пациентов с менее чем тремя ФР заболеваний сосудов сердца (исключая мужской пол), среднетяжелой или стабильной стенокардией (впервые выявленной или леченой), неосложненным ИМ в анамнезе, дисфункцией левого желудочка или застойной сердечной недостаточностью (класс I по NYHA), после успешной операции коронарной реваскуляризации, при контролируемой гипертонии или средневыраженных заболеваниях клапанов сердца. Все остальные пациенты включаются в группы промежуточного или высокого риска и требуют консультации кардиолога [65].

В отличие от гайдлайна Европейской ассоциации урологов 2013 г., новый российский стандарт оказания помощи при ЭД (2013 г.), созданный Минздравом России, не предусматривает участие врача-кардиолога в лечебно-диагностическом процессе, что с позиций доказанного единства патогенеза и ФР ЭД и кардиоваскулярной патологии можно рассматривать как существенный методологический и тактический недостаток данного российского документа [66]. До тех пор, пока российский уролог вынужден будет решать сложные вопросы кардиологической безопасности фармакотерапии ЭД у своих пациентов без активного участия кардиолога, можно ожидать повального роста в нашей стране как частоты и тяжести ЭД, так и кардиоваскулярной патологии у мужчин, поскольку эти заболевания имеют единый общий патогенез – эндотелиальную дисфункцию.

## Заключение

Объективное обследование мужчины у терапевта и кардиолога должно проводиться методично, последовательно и внимательно. Только следуя этому принципу, врач не упустит минимальные признаки нарушений соматического, эндокринологического и андрогенного статусов. Безусловно, общепрактикующий врач не владеет в совершенстве специальными методиками исследования, применяющимися узкими специалистами (например, пальцевое ректальное исследование простаты). Но каждый терапевт должен иметь базовую подготовку по основным разделам андрологии и уметь интерпретировать данные специальных методов обследования, поскольку мужчина с половыми нарушениями может обратиться на первичный прием к любому специалисту, с которым он в данный момент ассоциирует возможное решение своих проблем. Очень часто врач первичного звена – это первое доверенное лицо для мужчины, с которым тот отважился обсудить свои интимные проблемы. И если врач не закроет глаза на них, а примет в судьбе своего пациента активное участие – это будет первый шаг для каждого из них в решении сложных, но уже давно ставших насущными вопросов междисциплинарных взаимодействий в рамках мужского здоровья и патогенетической и профилактической гендерной медицины XXI в.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на сайте журнала <http://con-med.ru>

# Нефропротективные свойства антагонистов кальция: роль лерканидипина

Т.Е.Руденко, И.М.Кутырина

Отдел нефрологии НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

**В** настоящее время поражение почек является важной не только медицинской, но и социальной проблемой. По данным разных регистров, распространенность хронической болезни почек (ХБП) регистрируется у 6–20% населения, приобретая характер пандемии хронических неинфекционных болезней [1]. В структуре развития ХБП преобладают больные с вторичными нефропатиями в рамках сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), системного атеросклероза [1]. Наличие почечного повреждения приводит к снижению качества жизни, сопряжено с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и требует использования высокозатратных методов заместительной почечной терапии в терминальной стадии ХБП [2]. У больных с поражением почек часто обнаруживаются признаки ремоделирования сердца и сосудов, что приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска, усиливающегося по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3].

В генезе развития нефросклероза рассматривают влияние разных механизмов. Один из основных – это повышение артериального давления (АД), поскольку почка является как органом-мишенью, так и причиной развития АГ [4]. Адекватный контроль АД, по данным крупных контролируемых исследований, позволяет замедлить темп прогрессирования почечной недостаточности [4]. Наличие протеинурии оказывает прямое нефротоксическое действие за счет формирования тубулоинтерстициального фиброза [5]. Наличие липидных нарушений, развивающихся при активности самого почечного заболевания и/или усугубляющихся по мере прогрессирования нефропатии, оказывает самостоятельное повреждающее действие как на почки, так и на сердечно-сосудистую систему [6]. Среди других возможных механизмов развития нефросклероза рассматривают влияние свободных радикалов, воздействие факторов фиброза и воспаления, оксидативного стресса [7]. Все это указывает на необходимость использования препаратов с широким спектром воздействия на многие звенья прогрессирования нефропатии. С другой стороны, поражение почек лимитирует применение некоторых лекарственных препаратов. В этой связи перспективным является совершенствование методов нефропротекции, т.е. активации механизмов, тормозящих прогрессирование нефросклероза.

К настоящему времени в арсенале нефрологов ведущее место занимают препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) [8]. Среди блокаторов кальциевых каналов (БКК) данными свойствами обладают представители недигидропиридинового ряда – верапамил и дилтиазем. Назначение этих препаратов приводит к устранению вазоконстрикции почечных сосудов, увеличению почечного кровотока, снижению протеинурии, увеличению СКФ, подавлению пролиферации клеток мезангиума и уменьшению перегрузки клеток почечной паренхимы ионами кальция [8]. Применение представителей дигидропиридинового ряда в нефрологической практике ограничено, поскольку эти препараты расширяют только приносящую артериолу, повышая внутриклубочковое давление и усиливая повреждение гломерул. В последнее время накапливаются данные о возможности некоторых представителей БКК дигидропиридинового ряда, в частности лерканидипина, предупреждать прогрессирование нефропатии.

## Механизм действия и фармакокинетика лерканидипина

Лерканидипин (препарат Леркамен<sup>®</sup>, «Берлин-Хеми/А. Менарини») – антагонист кальциевых каналов III поколения. Механизм его действия связан с обратной блокадой трансмембранного тока ионов кальция через медленные каналы L-типа в гладкомышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах, что приводит к системной периферической вазодилатации, снижению общего периферического сосудистого сопротивления и, следовательно, к снижению АД. Лерканидипин обладает высокой липофильностью, с чем связывают постепенное начало и значительную продолжительность действия [9]. Обладая вазоселективными свойствами, он не оказывает отрицательного инотропного действия [10]. Длительность терапевтического действия препарата составляет 24 ч. После приема внутрь лерканидипин всасывается полностью, его рекомендуется принимать за 15 мин до приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Связь препарата с белками плазмы крови превышает 98%. Элиминация лерканидипина происходит путем биотрансформации, около 50% принятой дозы экскретируется с мочой. Среднее значение периода полувыведения составляет 8–10 ч. Кумуляции при повторном приеме не наблюдается. Препарат подвергается печеночному метаболизму с участием системы цитохромов печени CYP 3A4, поэтому при назначении препарата совместно с индукторами CYP 3A4 (антидепрессанты, рифампицин) возможно снижение антигипертензивного действия препарата. Наличие двух путей элиминации лерканидипина имеет важное клиническое значение, так как позволяет использовать обычные дозы и режимы приема препарата у больных с умеренными нарушениями функций печени и почек, а также у лиц пожилого возраста. Не рекомендуется применять лерканидипин при снижении клиренса креатинина менее 12 мл/мин (ХБП V стадии). Прием препарата начинают с дозы 10 мг/сут, при необходимости ее увеличение до 20 мг/сут осуществляется через 2 нед от начала терапии.

Лерканидипин мягко снижает АД как в дневные, так и в ночные часы, препятствует быстрому росту систолического АД (САД) в ранние утренние часы и росту диастолического АД (ДАД) в первые часы после пробуждения [11]. Препарат не активировывает симпатoadреналовую систему, поэтому его прием не приводит к развитию рефлекторной тахикардии [12]. Лерканидипин зарекомендовал себя как высокоэффективный антигипертензивный препарат при монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами на всех стадиях АГ [13, 14] и в разных клинических ситуациях: у пожилых с изолированной систолической АГ [15], у больных СД типа 2 (СД 2) [16], у женщин в постменопаузе [17].

## Нефропротективные свойства лерканидипина

Данные ряда экспериментальных работ свидетельствуют о наличии нефропротективных свойств у лерканидипина. В эксперименте у крыс SHR-линии со спонтанной АГ эффект в отношении снижения САД был сопоставимым для препаратов из группы БКК (лерканидипин, манидипин, нифедипин) и вазодилататора гидралазина [18]. Авторы показали, что назначение лерканидипина приводило к расширению как приносящей, так и выносящей артериол клубочка – основного патологического механизма нефропротекции. Имен-

но за счет изменений внутриклубочковой гемодинамики реализуется нефропротективный эффект препарата. Схожие сосудистые эффекты отмечены у манидипина. У животных, имеющих АГ, по сравнению с контролем отмечались уменьшение пространства между клубочком и его капсулой как следствие гломерулярной гипертрофии, а также увеличение числа мезангиальных клеток. Назначение лерканидипина и манидипина нивелировало эти изменения. Кроме того, все БКК снижали концентрацию альбумина в моче и препятствовали ретенции натрия [18, 19]. При назначении лабораторным животным лерканидипина в субгипотензивной и нормальной дозах отмечено уменьшение объема сосудистого пучка, гиперклеточности мезангия, выраженности тубулоинтерстициального повреждения, коррелирующее с дозой препарата [19]. Выявленные авторами снижение протеинурии и уменьшение выраженности морфологических признаков повреждения почек при назначении субгипотензивных доз лерканидипина могут свидетельствовать о его самостоятельном, независимом от АД нефропротективном эффекте. Кроме того, назначение дигидропиридиновых БКК приводило к уменьшению толщины комплекса интима-медиа и расширению просвета во всех типах (крупные, средние, мелкие) внутрипочечных сосудов у SHR-крыс [20]. Лерканидипин по сравнению с манидипином или нитрокардипином оказывал более выраженное влияние на мелкие артерии диаметром 50–25 мкм, кроме того, он был единственным препаратом, чей вазодилатирующий эффект распространялся на артерии диаметром менее 25 мкм, т.е. терминальные сегменты сосудистого дерева почек [20].

Накапливаются данные об успешном применении лерканидипина в нефрологической практике. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании DIAL сравнивали влияние терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и БКК на АД и протеинурию у больных СД 2 в возрасте 40–70 лет [16]. Критериями включения служили наличие микроальбуминурии 20–200 мкг/мин и умеренной АГ (ДАД 85–109 мм рт. ст., САД < 180 мм рт. ст.). После проведения рандомизации 91 пациенту был назначен лерканидипин (10–20 мг/сут) и 89 больным – рамиприл (5–10 мг/сут). В случае недостижения целевых значений АД (ДАД < 85 мм рт. ст.) терапию усиливали за счет присоединения гидрохлортиазида и ателолола. Период наблюдения составил 9–12 мес. Прием лерканидипина и рамиприла приводил к достоверному снижению скорости экскреции альбумина в каждой из исследуемых групп (-17,4±65 и -19,7±52 мкг/мин соответственно) без достоверных различий между ними. При назначении лерканидипина снижение альбуминурии на 50% выявлялось у 34% больных, при приеме рамиприла – у 22,2%. Продемонстрировано достоверное снижение уровней САД и ДАД в каждой из групп без достоверных различий между препаратами. Почти у 2/3 больных, леченных лерканидипином (70,3%) или рамиприлом (77%), к концу наблюдения были достигнуты целевые показатели ДАД. Авторы делают вывод, что влияние лерканидипина на снижение выраженности микроальбуминурии у больных СД 2 не уступает по эффективности препаратам из группы ИАПФ [16].

В двух следующих схожих по дизайну исследованиях оценивали влияние разных доз лерканидипина в отношении АГ и протеинурии при комбинированной терапии с использованием препаратов, блокирующих РААС.

В ZAFRA Study были включены 203 больных с ХБП II–IV стадии (креатинин сыворотки крови более 1,2 мг/дл у женщин, более 1,4 мг/дл у мужчин или клиренс креатинина менее 80 мл/мин) [21]. Средний возраст исследуемых составил 63,9±11,9 года. Среди причин почечной недостаточности лидирующее место занимали сосудистые нефропатии, реже встречались интерстициальные поражения почек, диабетическая нефропатия, хронический гломерулонефрит. Несмотря на проводимую ранее монотерапию ИАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина, достигнуть рекомендуемых при хронической почечной недостаточности целе-

вых значений АД (ниже 130/85 мм рт. ст.) не удавалось. На этом фоне всем пациентам к терапии был добавлен лерканидипин в дозе 10 мг 1 раз в день. В случае недостижения целевых значений АД через 1–2 мес терапии комбинация усиливалась за счет присоединения 3-го препарата ( $\alpha$ - или  $\beta$ -адреноблокатора). Длительность наблюдения составила 6 мес. Протокол исследования был выполнен полностью 175 больным. Данная работа продемонстрировала хороший антигипертензивный эффект терапии лерканидипином в сочетании с препаратами, блокирующими РААС, так как к концу периода наблюдения у подавляющего большинства пациентов (свыше 80%) отмечалось достоверное снижение показателей САД (в среднем -29,8 мм рт. ст.) и ДАД (в среднем -14,5 мм рт. ст.), т.е. на 18 и 15% соответственно. Почти у 1/2 больных был достигнут оптимальный рекомендуемый уровень АД. Кроме того, к концу периода наблюдения выявлено достоверное снижение протеинурии с 3,5 до 2,8 г/сут. Несмотря на то, что показатели креатинина сыворотки крови на фоне терапии не претерпели изменений, отмечено достоверное увеличение клиренса креатинина с 41,8±16,0 мл/мин до 45,8±18,0 мл/мин [21].

Целью другого исследования (n=68) являлась оценка антипротеинурического эффекта больших доз лерканидипина у больных с нормальным и умеренным нарушением функции почек при сочетанном применении с препаратами, блокирующими РААС [22]. У пациентов, включенных в исследование, регистрировалось АД 152±15/86±11 мм рт. ст., они получали ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина, однако не достигали рекомендованных для протеинурической нефропатии значений АД (ниже 130/80 мм рт. ст.), имели протеинурию (более 500 мг/сут), уровень креатинина сыворотки крови – 1,69±1,02 мг/дл, СКФ – 43,5±10,6 мл/мин. У 41% больных был СД 2. После добавления 20 мг лерканидипина клинические параметры мониторировали через 1, 3 и 6 мес. К концу периода наблюдения отмечалось достоверное снижение цифр САД и ДАД (в среднем -16,8/-9,3 мм рт. ст.), при этом рекомендуемые целевые значения отмечены у 42% больных. За 1-й месяц наблюдения и далее ежеквартально АД снизилось на 7,4, 10,4 и 10,8% соответственно. Уровни креатинина и СКФ оставались стабильными. Выявлено достоверное снижение протеинурии с 1,63±1,3 до 1,09±1,26 г/сут за период наблюдения: к 1-му месяцу лечения – на 23%, и сохраняющееся до конца исследования, к 3-му месяцу – на 37%; через полгода – на 33% [22].

Сравнивая две последние работы, можно констатировать, что при использовании небольших доз лерканидипина (10 мг) антипротеинурический эффект становился заметным только через полгода лечения, тогда как удвоение дозы препарата приводило к быстрому и значимому снижению протеинурии. Поскольку в работе при использовании 20 мг лерканидипина антипротеинурический эффект был более выражен, чем влияние на АД, авторы предполагают дозозависимое его влияние на протеинурию, схожее с таковым у препаратов, блокирующих РААС [21, 22]. Однако эти предположения требуют дальнейшего уточнения.

### Органопротективные (плейотропные) свойства лерканидипина

Отмечены антиатеросклеротические и антиишемические эффекты лерканидипина. У крыс с индуцированной реноваскулярной АГ назначение лерканидипина оказывало антигипертензивный эффект, улучшало эндотелийзависимую вазодилатацию, оказывало антиоксидантный эффект, сопряженный со снижением активности матриксной металлопротеиназы-2 в аорте [23], подавляло пролиферацию гладкомышечных клеток сонных артерий [24]. У животных лерканидипин снижал периферическое сосудистое сопротивление в конечностях, увеличивал кровоток в сонных и позвоночных артериях, предупреждал развитие структурных изменений внутримозговых сосудов и коры головного мозга [25, 26].

По данным ряда клинических работ, у пациентов с АГ отмечено улучшение процессов микроциркуляции в

сосудах сетчатки [27], обратное развитие гипертрофии левого желудочка сердца [28] и снижение индекса аугментации – маркера жесткости аорты при назначении лерканидипина [29]. У больных АГ и при сочетании ее с СД назначение препарата приводило к снижению активности матричных металлопротеиназ-9 в сыворотке крови и подавляло оксидативный стресс, ингибируя образование свободных форм кислорода [30].

Обращает на себя внимание улучшение показателей липидного обмена, проявляющееся достоверным снижением уровней холестерина и триглицеридов у больных с протеинурией и начальным нарушением функции почек при применении лерканидипина [21, 22]. Продемонстрирована его способность подавлять процессы окисления липопротеидов низкой плотности у пациентов с АГ и СД [31]. Отмечен его нейтральный эффект на углеводный обмен у больных СД 2 [32].

### Переносимость препарата

В большинстве клинических исследований показана хорошая переносимость препарата [15, 33, 34]. Большинство побочных эффектов (головная боль, приливы, отеки лодыжек) было обусловлено его вазодилаторными эффектами. При сравнении с другими БКК (фелодипином, нифедипином GITS) лерканидипин реже вызывал отеки голени [33, 35, 36]. В исследовании COHORT у пожилых больных в течение 2-летнего наблюдения случаи отмены амлодипина, лерканидипина и лацидипина из-за развития побочных эффектов составляли 16, 11 и 8% соответственно; отеки голени отмечались в 19, 9 и 4% случаев соответственно [35]. У этой же категории больных в исследовании ELLE продемонстрирована наименьшая частота побочных эффектов лерканидипина по сравнению с лацидипином и нифедипином GITS [36]. Важно отметить отсутствие постуральной гипотензии, что связывают с постепенным развитием антигипертензивного эффекта лерканидипина.

По данным клинических исследований у больных с протеинурией и умеренным нарушением функции почек были выявлены хорошая переносимость препарата и низкая частота побочных эффектов (отеки, головная боль и др.) [21, 22].

Исследователи отмечают, что у больных, получающих заместительную почечную терапию посредством перитонеального диализа, БКК нового поколения усиливают процессы ультрафильтрации через брюшину и вызывают такое осложнение, как хилезный перитонит [37]. В исследовании, выполненном на базе Тайваньского центра диализа, почти у 1/2 больных, получающих лерканидипин, было отмечено развитие хилоперитонеума, сопровождающегося повышенным содержанием холестерина и триглицеридов в диализате и сыворотке крови [37]. Авторы связывают это с высокой липофильностью препарата, его способностью действовать на гладкомышечные клетки желудочно-кишечного тракта и на лимфатические сосуды. Обсуждается генетическая или этническая предрасположенность к развитию хилезного перитонита, поскольку данное осложнение при использовании БКК чаще регистрировалось у больных из азиатского региона (Тайвань, Япония, Корея), возможно, из-за полиморфизма гена кальциевых каналов.

Таким образом, представленные данные экспериментальных и клинических исследований позволяют сделать вывод о наличии у лерканидипина (препарата Леркамен®, «Берлин-Хеми/А. Менарини») не только антигипертензивного, но и самостоятельного нефропротективного эффекта. Препарат хорошо переносится и может быть использован в комбинации с ИАПФ у больных с поражением почек.

### Литература

1. Швецов МЮ. Современные принципы диагностики и лечения болезни почек. Методич. руководство для врачей. Коломна, 2010.
2. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012; 16 (1): 89–115.
3. Locatelli F, Marcelli D, Conte F et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 5): 69–80.

4. Кутырина ИМ, Швецов МЮ. Возможности лечения почечной артериальной гипертензии. *Качество жизни. Медицина*. 2006; 4 (15): 78–89.
5. Бобкова ИН. Клеточно-молекулярные механизмы нефротоксического действия протеинурии: роль в прогрессировании хронического гломерулонефрита, пути воздействия. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
6. Руденко ТЕ, Кутырина ИМ, Швецов МЮ. Состояние липидного обмена при хронической болезни почек. *Клин. нефрология*. 2012; 2: 14–21.
7. *Нефрология: национальное руководство*. Под ред. НАМухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
8. Мухин НА, Козловская ЛВ, Шилов ЕМ. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Руководство для практикующих врачей. М.: Литтлера, 2006.
9. Herbert L, Vecchiarelli M, Leonardi A et al. Lercanidipine: short plasma half-life, long duration of action. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 1): S19–24.
10. Angelico P, Guameri L, Leonardi A et al. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J Pharm Pharmacol* 1998; 51: 709–14.
11. Macchiarulo C, Pieri R, Mitolo DC et al. Antihypertensive effects of six calcium antagonists: evidence from Fourier analysis of 24-hour ambulatory blood pressure recordings. *Curr Ther Res* 2001; 62 (4): 236–53.
12. Bianchi G, Passoni A, Griffini PL et al. Effects of a new calcium antagonist, Rec 15/2375 on cardiac contractility of conscious rabbits. *Pharmacol Res* 1989; 21 (2): 193–200.
13. Barrios V, Navarro A, Estévez A et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Blood Press* 2002; 11 (2): 95–100.
14. Borgbi C, Santi F. Fixed combination of lercanidipine and enalapril in the management of hypertension: focus on patient preference and adherence. *Patient preference and adherence* 2012; 6: 449–55.
15. Barbaggio M, Barbaggio SG. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12: 375–9.
16. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DAL Study (Diabetes, Hypertension, Albuminuria, Lercanidipine). *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259–66.
17. Herrera J, Ghais Z, Gonzalez L. Antihypertensive treatment with a calcium channel blocker in postmenopausal women: prospective study in a primary health care setting [abstract]. *J Hypertens* 2002; 20 (Suppl. 4): S162.
18. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R et al. Effects of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens* 2000; 35: 775–9.
19. Sabbatini M, Vitaioli L, Baldoni E, Amenta F. Nephroprotective effect of treatment with calcium channel blockers in spontaneously hypertensive rats. *JPET* 2000; 294: 248–54.
20. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R et al. Effects of dihydropyridine-type Ca<sup>2+</sup> antagonists on the renal arterial tree in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39: 39–48.
21. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA Study. *Renal Failure* 2005; 1: 73–80.
22. Robles NR, Romero B, de Vinuesa EG et al. Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs. *Renal Failure* 2010; 32: 192–7.
23. Martinez ML, Castro MM, Rizzi E et al. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-2 activity and reverses vascular dysfunction in renovascular hypertensive rat. *Int J Clin Pract* 2008; 65 (2): 723–8.
24. Wu JR, Liou SF, Lin SW et al. Lercanidipine inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation via reducing intracellular reactive oxygen species and inactivating Ras-ERK1/2 signaling. *Pharmacol Res* 2009; 59 (1): 48–56.
25. Sironi G, Colombo D, Greto L et al. Regional vasodilating effect of lercanidipine in dogs. *ISHR XVI World Congress*, 1998.
26. Sabbatini M, Tomassoni D, Amenta P. Influence of effect of treatment with Ca<sup>2+</sup> antagonists on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats. *Mech Ageing Dev* 2001; 122 (8): 795–809.
27. De Ciuceis C, Salvetti M, Rossini C et al. Effect of antihypertensive treatment on microvascular structure, central blood pressure and oxidative stress in patients with mild essential hypertension. *J Hypertens* 2014; 32 (2): 565–74.
28. Fogari R, Mugellini A, Corradi L et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients (abstract). *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl. 2): S65.
29. Mackenzie IS, McEnery CM, Dbakam Z et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 409–13.
30. Martinez LL, Lopes ML, Coelho LB et al. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-9 activity in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47 (1): 117–22.
31. Rachmani R, Levi Z, Zadok BS et al. Losartan and lercanidipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a randomized, prospective crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72 (3): 302–7.
32. Viviani GL. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate Arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 133–9.
33. Romito R, Pansini MI, Perticone F et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) study. *J Clin Hypertens* 2003; 5 (4): 249–59.
34. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in a double blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S26–S30.
35. Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT Study. *Clin Cardiol* 2003; 26 (Suppl. 2): 17–20.
36. Cherubini A, Fabris F, Ferrari F et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: ELLE Study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 37 (3): 203–12.
37. Yang WS, Huang JW, Chen HW et al. Lercanidipine-induced chyloperitoneum in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2008; 28: 632–6.

Статья не спонсируется компанией «Берлин-Хеми».

# Юбилей

**6 марта 2014 г. главному редактору журнала «Вестник рентгенологии и радиологии», ведущему специалисту страны в области интервенционной кардиологии, рентгенологии и радиологии профессору АНАТОЛИЮ ПЕТРОВИЧУ САВЧЕНКО исполнилось 75 лет.**



Анатолий Петрович получил образование и сформировался как врач и ученый в Первом Московском медицинском институте им. И.М.Сеченова, пройдя путь от клинического ординатора до профессора кафедры рентгенологии. Одной из первых ответственных научных работ в области ангиографических исследований является кандидатская диссертация А.П.Савченко «Лицевая ангиография». В 1972 г. он защитил докторскую диссертацию по теме «Ангиография печени, поджелудочной железы, селезенки».

С 1977 по 1981 г. А.П.Савченко работал проректором Первого ММИ. В 1981 г. – рентгенологом Четвертого Главного управления при Минздраве СССР. С 1982 г. Анатолий Петрович возглавляет рентгеноангиографическую службу ИКК им. А.Л.Мясникова, внося существенный вклад в научную и клиническую деятельность Российского кардиологического научно-производственного комплекса.

Профессор А.П.Савченко – создатель большой научной школы. Под его руководством выполнены 16 докторских и 35 кандидатских диссертаций. Он имеет 4 патента на изобретения, является автором более 300 научных трудов, опубликованных как в России, так и за рубежом. А.П.Савченко – автор 4 монографий: «Руководство по кардиологии», «Руководство по ангиографии», «Интервенционная кардиология», «Вторичные эндоваскулярные вмешательства у больных после операции аортокоронарного шунтирования».

Анатолий Петрович ведет активные исследования в разных областях лучевой диагностики и рентгенохирургии. Широко известны его работы по ангиографии печени, поджелудочной железы, почек. Им впервые описана сегментарная

рентгеновая анатомия сосудов печени, он внес существенный вклад в расшифровку механизма пор털ной гипертензии. Мировое признание получили его работы по компьютерной томографии легких, печени и почек.

В последние годы профессором А.П.Савченко достигнуты значительные научные результаты в области эндоваскулярного лечения осложненных форм коронарного атеросклероза: хронических окклюзий, бифуркационного поражения, многососудистого поражения, включая стенозы ствола левой коронарной артерии, а также поражения нативного русла и аортокоронарных шунтов после операции шунтирования. Результатом научной и практической деятельности лаборатории рентгеноангиографии в этой области стали лидирующие позиции оперирующей бригады под руководством А.П.Савченко в сфере лечения сложных клинических случаев.

В лаборатории рентгеноангиографии под руководством Анатолия Петровича проходили обучение и стажировку многие начинающие российские и иностранные специалисты. Большинство из них достигли значительных научных успехов и заняли руководящие должности в региональных кардиологических центрах.

В течение 20 лет профессор А.П.Савченко работает в Медицинском центре Управления делами Президента РФ и участвует в решении медицинских вопросов, касающихся высших лиц государства. А.П.Савченко – организатор и консультант рентгенохирургической службы в Центральном клиническом военном госпитале Федеральной службы безопасности РФ, которая за последние 10 лет достигла значительных успехов в снижении смертности от сердечно-сосуди-

стых заболеваний среди военнослужащих.

С 1985 г. по настоящее время профессор А.П.Савченко возглавляет журнал «Вестник рентгенологии и радиологии». Во многом благодаря научной и творческой энергии Анатолия Петровича это издание является одним из главных источников научной и практической информации для специалистов в области современной рентгенологии не только в России, но и за ее пределами.

А.П.Савченко – член исполкома Российской ассоциации радиологов, член Радиологического общества Северной Америки, Европейского общества интервенционной радиологии и кардиологии, президиума Российского общества специалистов по эндоваскулярной диагностике и лечению. Помимо научной и практической деятельности опыт Анатолия Петровича имеет большое значение для общественной жизни страны – профессор А.П.Савченко был членом Общественной палаты 1-го созыва.

Заслуги профессора А.П.Савченко высоко оценены Президентом и Правительством РФ. В марте 1999 г. Анатолий Петрович получил «Благодарность за заслуги в развитии медицинской науки и здравоохранения», а 23 августа Указом Президента ему было присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки. В 2008 г. Анатолий Петрович был удостоен прайвительственной награды – ему был вручен орден Почета за заслуги в области медицинской практики и науки.

Редколлегия журнала «Consilium Medicum» сердечно поздравляет юбиляра от имени коллег, учеников, друзей и пациентов и желает новых успехов и достижений в научной, лечебной и просветительской деятельности.



