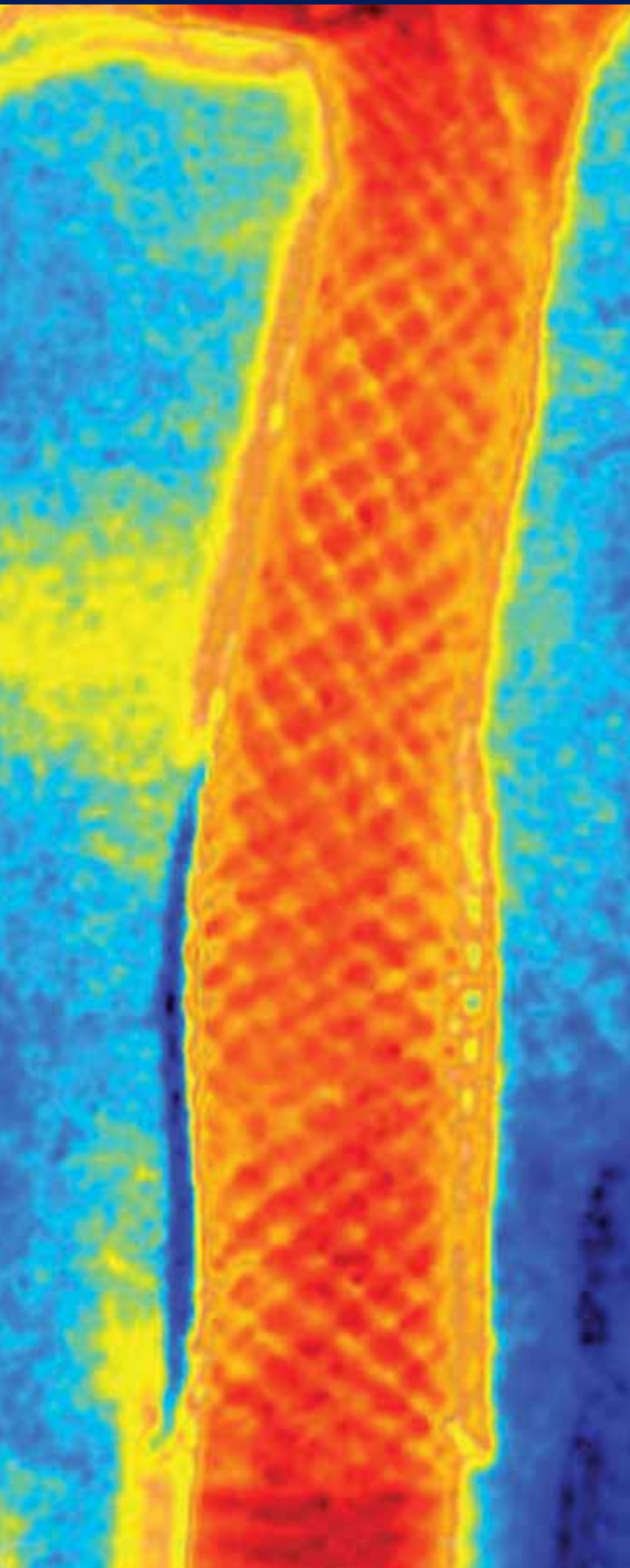


CONSILIUM MEDICUM [КАРДИОЛОГИЯ]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Комбинированная и монотерапия
артериальной гипертензии

Вопросы антиаритмической терапии

Фибрилляция предсердий в сочетании
с артериальной гипертензией

Профилактика первичных и повторных
инсультов

Возможности применения сартанов
в амбулаторной практике

Хроническая сердечная недостаточность
у пациентов пожилого и старческого
возраста

Механизмы положительных и нежелательных
эффектов тикагрелора

Роль перекрестных исследований в оценке
эффективности препаратов для лечения
больных с заболеваниями сердца

Резистин и диабетическая кардиомиопатия:
патогенетические взаимосвязи

Ведение пациентов с сочетанной
кардиопульмональной патологией
и метаболическим синдромом

Роль процесса обучения больных
сахарным диабетом типа 2 в профилактике
патологии нижних конечностей

Терапия больных с атеросклеротическим
поражением брахиоцефальных артерий

Применение ингибиторов фосфодиэстеразы
5-го типа в лечении пациентов с разными
соматическими заболеваниями

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.hrmp.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@hrmp.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

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат

tatiana@con-med.ru

**Менеджер по работе с ключевыми
клиентами:**

Н.А. Зуева

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. Баринова

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Редакционный совет

**Акушерство
и гинекология**

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

**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

Гериатрия

Л.И. Дворецкий
Ю.В. Конев

**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
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. Богомилский
С.Я. Косяков
А.И. Крюков
А.С. Лопатин
А.Ю. Овчинников

**Педиатрия
и детская хирургия**

А.А. Баранов
Н.Н. Ваганов
Н.А. Геппе
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. Нонинов
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. Гориловский
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

Ан.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 ГИПЕРТОНИЯ

Значение пульсового артериального давления в лечении больных артериальной гипертензией – возможности применения индапамида SR

И.И.Чукаева, М.В.Соловьева, Я.Г.Спирякина

5

Преимущества фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла в клинической практике при лечении пациентов с артериальной гипертензией

А.А.Авакян

8

Новая фиксированная комбинация нитрендипина и эналаприла в помощь поликлиническому врачу

Я.А.Орлова

11

Комбинированная и монотерапия артериальной гипертензии в рамках программы ПЕРСПЕКТИВА

Д.И.Трухан, Т.В.Павлова, А.А.Ефремушкина, И.А.Викторова, С.Н.Филимонов, В.Г.Богатырев

17

Фиксированная комбинация периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг в лечении плохо контролируемой артериальной гипертензии

Ю.А.Карпов

23

Новые терапевтические возможности контроля гипертензии: современный антагонист рецепторов ангиотензина – Эдарби® (азилсартана медоксомил)

30

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Антиаритмический потенциал ранолазина: от теории к практике

Б.А.Татарский

32

Фибрилляция предсердий в сочетании с артериальной гипертензией: польза и риск анти тромботической терапии

К.В.Протасов

40

Вопросы безопасности антиаритмической терапии

А.В.Тарасов

44

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

Профилактика мозгового инсульта у пациентов с артериальной гипертензией

С.Ю.Марцевич, Н.П.Кутишенко

50

Профилактика первичных и повторных ишемических инсультов: роль антиагрегантной терапии

А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова

53

ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

Возможность расширения применения представителя группы сартанов олемесартана в амбулаторной практике

И.И.Чукаева, М.В.Соловьева, Н.В.Орлова, Я.Г.Спирякина

57

Эффективность применения ИАПФ у больных с ИБС и АГ, основанная на принципах доказательной медицины (фокус на зофеноприл)

А.Г.Евдокимова, В.В.Евдокимов, А.В.Сметанин, Н.А.Кожина

61

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при ишемической болезни сердца: важно ли правильно выбрать препарат?

О.Д.Остроумова, В.М.Фомина

68

Применение триметазидина в кардиологии: современные клинико-фармакологические аспекты

Г.С.Аникин

73

Клиническая эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью

С.А.Бернс, К.В.Зверев, А.Л.Мясников

76

Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого и старческого возраста

А.А.Кириченко

82

Миокардиальный цитопротектор триметазидин МВ как важный компонент комплексной терапии ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности

Д.И.Трухан

86

Аденозиновые механизмы положительных и нежелательных эффектов тикагрелора

О.Л.Барбараш, Е.В.Тавлуева

92

Роль перекрестных исследований в оценке эффективности препаратов для лечения больных с заболеваниями сердца

С.Р.Гиляревский, М.В.Голшмид, И.И.Синицина

95

Динамика изменения сосудодвигательной функции эндотелия и показателей ремоделирования сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения розувастатином

Ю.А.Боченина, Г.Э.Кузнецов, Л.Р.Тенчурина

98

Влияние лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты на безопасность длительного лечения

Н.М.Воробьева

103

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

Резистин и диабетическая кардиомиопатия: патогенетические взаимосвязи

Ан.А.Александров, О.А.Шацкая, С.С.Кухаренко, М.Н.Ядрихинская, Е.Н.Абдалкина, Е.Н.Дроздова, М.В.Шестакова

109

Приоритеты выбора антигипертензивного препарата у пациентов с сочетанной кардиопульмональной патологией и метаболическим синдромом

А.И.Пономарева, О.Г.Компаниец, В.В.Макухин, Г.С.Иванчура, Г.А.Агафонова, Н.В.Босак

116

Роль процесса обучения больных сахарным диабетом типа 2 принципам самоконтроля и профилактики патологии нижних конечностей

Л.А.Жукова, А.А.Гуламов, Е.В.Кузнецов

121

Оригинальный аторвастатин в комплексной терапии больных с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий

А.В.Руденко, Б.А.Руденко

126

Применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении пациентов с разными соматическими заболеваниями: позиция клинициста (лекция)

С.К.Зырянов

131

Значение пульсового артериального давления в лечении больных артериальной гипертензией – возможности применения индапамида SR

И.И. Чукаева, М.В. Соловьева, Я.Г. Спирыкина

Кафедра поликлинической терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Увеличение продолжительности жизни – мировая тенденция. По мере старения населения увеличивается и частота таких заболеваний, как инсульт, инфаркт. В России, несмотря на увеличение продолжительности жизни, по-прежнему наблюдается тенденция к росту смертности от инсульта [1]. При этом одним из основных факторов риска развития инсульта, а также других сердечно-сосудистых (СС), почечных осложнений и смертности является артериальная гипертензия (АГ), что доказано многочисленными исследованиями [2]. Распространенность АГ в настоящее время составляет 30–45% общей популяции, причем с возрастом она резко возрастает, достигая 60% у пожилых людей [3].

Пациенты пожилого возраста с АГ – это особая группа больных. Среди них наиболее часто встречается изолированная систолическая АГ (ИСАГ) [4]. При этом известно, что уровень систолического артериального давления (САД) в данной группе пациентов является более сильным предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), чем диастолическое АД (ДАД) [5]. Возрастные изменения сосудистого русла характеризуются повышением общего периферического сопротивления сосудов за счет уменьшения эластических волокон, повышения жесткости сосудистой стенки и увеличения количества коллагена. Другими словами, с возрастом значительно уменьшается способность крупных артерий сглаживать, демпфировать гемодинамический удар [6]. Феномен жесткости крупных артерий и отражение пульсовой волны являются самыми важными патофизиологическими детерминантами ИСАГ и возрастания пульсового артериального давления (ПАД) при старении [7]. Именно поэтому ПАД играет дополнительную прогностическую роль у лиц пожилого и старческого возраста [8]. Высокое ПАД является отражением жесткости крупных артерий и маркером биологического возраста артерий. При этом аортальная жесткость обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных СС событий у больных АГ [9, 10]. В ряде исследований было количественно оценено значение скорости пульсовой волны в дополнение к традиционным факторам риска, включая SCORE и Фремингем-

ский балл риска [11–14]. Кроме того, по результатам измерения жесткости артерий значительная часть больных из группы среднего риска могут быть реклассифицированы в группы более высокого или более низкого СС риска [11, 14, 15].

ПАД является важным клиническим параметром, обладающим независимым прогностическим значением для пациентов с АГ. В последних рекомендациях по лечению АГ определен минимальный безопасный уровень ПАД – 60 мм рт. ст. При этом ПАД > 60 мм рт. ст. у больных АГ пожилого и старческого возраста расценивается как поражение органов-мишеней при АГ, что определяет у таких пациентов наличие высокого риска ССО.

Прогностически неблагоприятное влияние повышения ПАД подтверждено многочисленными исследованиями. Так, по данным Фремингемского исследования, ПАД является столь же значимым предиктором СС риска для лиц среднего и пожилого возраста, как и САД, и ДАД [16]. При увеличении ПАД на каждые 19 мм рт. ст. 20-летний риск развития ишемической болезни сердца возрастает на 24% в возрастной группе старше 60 лет и на 12% – в возрастной группе 50–59 лет [17]. По данным исследования PROCAM (PROspective Cardiovascular Munster Study), у пациентов с АГ при увеличении ПАД возрастал риск коронарных событий [18]. В исследовании PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale) было доказано, что при повышении ПАД > 65 мм рт. ст. увеличивается риск неблагоприятных СС событий, в том числе и фатальных [19].

Высокое ПАД ассоциировалось с 30% увеличением риска инсульта или транзиторной ишемической атаки, согласно исследованию HERS (женщины в постменопаузе) [20]. В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) у пациентов с ИСАГ пожилого возраста риск развития инсульта был связан с исходно повышенным уровнем ПАД независимо от уровня среднего АД [21].

Имеются многочисленные данные о связи повышенного ПАД и хронической почечной недостаточности: высокое ПАД обуславливает более быстрое прогрессирование почечных заболеваний [22–25].

В исследовании Hypertension Detection and Follow-up Program было установлено, что ПАД является сильным и независимым предиктором смерти от общих причин [26].

Рис. 1. Применение индапамида SR у больных старше 80 лет. Результаты исследования HYVET.

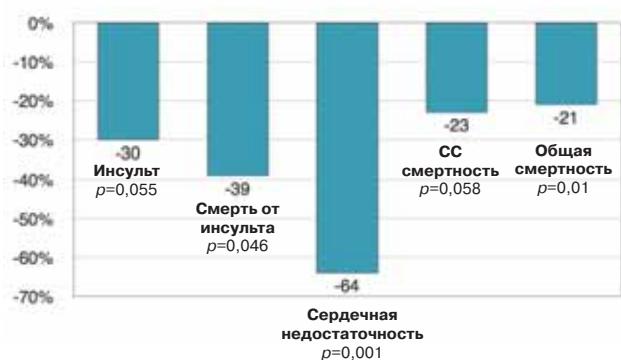


Рис. 2. Изменение периферического ПАД. Исследование X-CELLENT.



Основной целью антигипертензивной терапии вне зависимости от возраста является снижение СС заболеваемости и смертности. Современные рекомендации четко обозначают целевое АД $\leq 140/90$ мм рт. ст. (140/85 – при наличии сахарного диабета). Однако у лиц пожилого и старческого возраста целевое АД определяется в зависимости от возраста, клинического статуса и индивидуальной переносимости САД < 140 мм рт. ст. Так, у пожилых пациентов моложе 80 лет возможно достижение целевого уровня САД < 140 мм рт. ст., при достижении 80 лет целесообразно продолжать антигипертензивную терапию, если она хорошо переносится. У больных же старше 80 лет с исходным САД 160 мм рт. ст. рекомендуется его снижение до уровня 140–150 мм рт. ст. при условии удовлетворительного клинического состояния [3]. Лечение АГ всегда должно начинаться с мероприятий по изменению образа жизни, которые при неэффективности (у больных низкого и среднего риска) дополняются медикаментозной терапией. У пациентов высокого и очень высокого риска развития ССО медикаментозная терапия начинается одновременно с изменением образа жизни. Основой немедикаментозной терапии у больных ИСАГ является ограничение потребления поваренной соли до 5 г/сут, так как для этих пациентов характерной является высокая солечувствительность [27]. Безусловно, ограничение соли должно сочетаться с другими мероприятиями: снижением повышенной массы тела, дозированными физическими нагрузками, отказом от курения, ограничением животных жиров в пище. Стоит, однако, учитывать, что изменение образа жизни в пожилом и старческом возрасте лимитировано. Кроме того, подавляющее большинство больных АГ пожилого возраста относится к группе высокого и очень высокого риска развития ССО, поэтому медикаментозная терапия, как правило, начинается одновременно с мероприятиями по изменению образа жизни. Учитывая этиологические и патогенетические особенности формирования повышенного ПАД, при лечении таких пациентов следует выбирать методы и препараты, влияющие на жесткость сосудов и способные улучшать эластические свойства артерий.

Препараты, предпочтительные к применению у пациентов с ИСАГ, выделялись на основании ряда крупных рандомизированных исследований. Согласно современным рекомендациям по лечению АГ препаратами выбора для пациентов с ИСАГ являются тиазидные диуретики и антагонисты кальция (АК) [3]. Выбор конкретной группы и конкретного препарата для пациента достаточно индивидуален и основывается на наличии сопутствующей патологии, противопоказаний, личных предпочтениях врача и пациента. Однако, формируя личные предпочтения, врач всегда основывается на принципах доказательной медицины.

В метаанализе 18 рандомизированных клинических исследований с участием 141 807 пациентов было показано, что диуретики являются предпочтительными препаратами 1-й линии по сравнению с АК для оптимального снижения риска СС событий, так как АК увеличивают все СС события на 5% ($p=0,03$) по сравнению с диуретиками, а сердечную недостаточность – на 37% по сравнению с диуретиками [28].

HYVET, первое и основополагающее исследование, поставившее точку в вопросе необходимости лечения АГ у пациентов старше 80 лет, закрепило лидирующие позиции за тиазидоподобным диуретиком индапамид SR. Исследование с участием 3845 пациентов показало, что терапия индапамидом SR не только снижает риск фатального инсульта на 39%, но и на 21% снижает риск общей смертности, на 23% снижает риск СС смертности, на 64% – сердечной недостаточности с летальным и нелетальным исходом, на 34% снижает риск возникновения СС заболеваний [29] (рис. 1).

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании **X-CELLENT**, включавшем 1758 больных, сопоставлялось влияние препаратов двух групп, рекомендованных к применению у пожилых пациентов с ИСАГ – диуретика индапамид SR, блокатора кальциевых каналов амлодипина, а также антагониста ангиотензиновых рецепторов кандесартана на АД в течение 12 нед терапии. Все изучаемые препараты показали достоверное снижение АД по сравнению с плацебо. Однако только в подгруппе индапамида SR отмечено достоверно меньшее снижение ДАД, что закономерно приводило к большему снижению как периферического (рис. 2), так и центрального ПАД (рис. 3).

В рамках исследования отдельно проанализировано изменение АД на фоне терапии изучаемыми препаратами у пациентов с ИСАГ (388 больных). Пациенты, получавшие индапамид SR, показали более выраженное снижение САД при практически неизменном ДАД [30]. При этом изучение влияния индапамида SR на САД и ПАД, измеренное методом апplanationционной тонометрии, показало, что индапамид SR снижает жесткость сонных артерий и аорты [31].

Таким образом, результаты крупнейшего исследования X-CELLENT позволяют назвать индапамид SR препаратом выбора для лечения пациентов с ИСАГ и высоким ПАД.

В рамках метаанализа 80 рандомизированных контролируемых исследований с участием 10 818 пациентов изучалось влияние на АД 19 разных препаратов, среди которых также были и диуретики, и сартаны, и блокаторы кальциевых каналов [32]. Наибольшее снижение САД продемонстрировал индапамид SR 1,5 мг/сут.

Возможное объяснение лучшего влияния индапамида SR на САД и ПАД кроется в прямом влиянии препарата на растяжимость артериальной стенки [33, 34]. Не исключено, что этот эффект связан с изменением баланса натрия, так как ряд экспериментальных исследований показал прямую связь между потреблением натрия и эластичностью аорты независимо от уровня АД [35]. При этом изучение влияния других диуретиков на эластические свойства артерий показало отсутствие данного эффекта у гидрохлоротиазида в отличие от индапамида SR [36]. Другое рандомизированное двойное слепое исследование также показало преимущество индапамида SR над гидрохлоротиазидом по влиянию на снижение САД [37].

Влияние препарата индапамид SR на ПАД в зависимости от его исходного уровня изучалось в метаанализе 24 российских ($n=4952$) и 4 зарубежных ($n=4634$) исследований [38]. Анализ показал, что прием индапамида SR в течение 8–24 нед существенно снижал ПАД у больных при его исходном уровне выше 60 мм рт. ст., при этом практически не влиял на уровень ПАД при его исходном уровне ниже 50 мм рт. ст.

Применение индапамида в составе комбинированной терапии также снижает жесткость артериальной стенки. Так, исследование **REASON** показало, что при-

Рис. 3. Изменение аортального ПАД у больных ИСАГ. Исследование X-CELLENT.



менение комбинации индапамида (0,625 мг/сут) и периндоприла (2 мг/сут) в течение 12 мес оказывало достоверно лучшее влияние на САД и жесткость крупных сосудов, чем монотерапия атенололом (50 мг/сут) или монотерапия периндоприлом [39]. Российское исследование **АРГУС-2**, включавшее 1438 пациентов в возрасте от 19 до 87 лет, 84% из которых имели высокий или очень высокий риск развития ССО, показало, что комбинированная терапия, содержащая индапамид SR, позволяет не только достигать целевого уровня АД в 84,5%, но и достоверно снижает ПАД [40].

Помимо положительного влияния на ПАД, индапамид SR оказывает мощное органопротективное действие, изученное и доказанное в многочисленных крупных международных исследованиях [41]. Кроме того, говоря о качестве жизни пациентов с АГ, и в первую очередь пожилых пациентов, стоит упомянуть о когнитивных функциях. Субисследование HUYET-COG, проведенное в рамках HUYET, показало, что лечение индапамидом SR достоверно предотвращает развитие деменции в 14% случаев или уменьшает ее проявления [42]. Снижение смертности от всех причин, включая инсульты и инфаркты, кардиопротективное, нефропротективное действие индапамида SR, метаболическая нейтральность, положительное влияние на когнитивные функции, хорошая переносимость и удобная кратность приема (1 раз в сутки) убеждают врачей и пациентов использовать его в качестве препарата выбора для лечения АГ, особенно ИСАГ, связанной с повышенным ПАД вследствие увеличения жесткости артерий, потери ими своих эластических свойств.

Литература

1. Redon J, Olsen MH, Cooper RS et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011; 32: 1424–31.
2. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363–9.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2013; 31 (7): 1281–357.
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
5. Franklin SS et al. Predictors of diastolic hypertension: The Framingham heart study. *JACC* 2004; 43: A444–9.
6. Глезер М.Г. Пульсовое АД: почему это важно? М.: Медиком, 2013; с. 1.
7. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864–9.
8. Benetos A, Safar M, Rudnicki A et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410–5.
9. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–41.
10. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318–27.
11. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10–5.
12. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657–63.
13. Sebestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010; 31: 883–91.
14. Sebestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012; 30: 1928–36.

15. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121: 505–11.
16. Franklin S, Khan S, Wong ND et al. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart-disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354–60.
17. Franklin SS et al. Predictors of diastolic hypertension: The Framingham heart study. *JACC* 2004; 43: A444–449.
18. Assmann G, Cullen P, Evers T et al. Importance of arterial pulse pressure as a predictor of coronary heart disease risk in PROCAM. *Eur Heart J* 2005; 26 (20): 2120–6.
19. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32 (6): 983–8.
20. Fernandez-Escribano Hernandez M, Suarez Fernandez C, Saez Vaquero T et al. Relationship between pulse pressure and clinical cardiovascular damage in elderly subjects of EPICARDIAN study. *Rev Clin Esp* 2007; 207 (6): 284–90.
21. Domanski MJ, Davis BR, Pfeiffer MA et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34: 375–80.
22. Fesler P, Safar ME, du Cailar G et al. Pulse pressure is an independent determinant of renal function decline during treatment of essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25 (9): 1915–20.
23. Arulkumaran N, Diwakar R, Tabir Z et al. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. *J Nephrol* 2010; 23 (2): 189–93.
24. Briet M et al. Longitudinal study: Central pulse pressure is an independent determinant of end stage renal disease. *JASN* 2011.
25. Perry M, Miller P, Fornoff J et al. Early predictor of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25 (Pt. 1): 587–94.
26. Abernethy J, Borbani NO, Hawkins CM et al. Systolic blood pressure as an independent predictor of mortality in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Am J Prev Med* 1986; 2: 123–32.
27. Biborac A, Tezcan H, Ozener C et al. Association between salt sensitivity and target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 864–72.
28. Chen N, Zhou M, Yang M et al. Calcium channel blockers versus other classes of drugs for hypertension. Source: *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8: CD003654.
29. Nigel S, Beckett MB, Ch B et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
30. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am J Hypertens* 2006; 19 (1): 113–21.
31. London G, Schmieder R, Calvo C. Applanation tonometry: arterial mechanical properties of indapamide SR vs candesartan and amlodipine: the X-CELLENT tonometry study. *J Hypertens* 2004; 22 (Suppl. 2): S116.
32. Baguet JP, Legallier B, Auquier P, Robitail S. Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure. *Clin Drug Invest* 2007; 27 (11): 734–52.
33. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different anti-hypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118–23.
34. Biborac A, Tezcan H, Ozener C et al. Association between salt sensitivity and target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 864–72.
35. Et-Taouil K, Schiavi P, Levi BI, Plante GE. Sodium intake, large artery stiffness, and proteoglycans in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 2001; 38: 1172–6.
36. Benetos A et al. Arterial stiffness, hydrochlorothiazide and converting enzyme inhibition in essential hypertension. *J Human Hypertens* 1996; 10: 77–82.
37. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO et al. A comparison of indapamide SR 1,5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens* 2001; 19 (2): 343–50.
38. Сагитов П.Т., Глезер М.Г. Мета-аналитический подход в изучении антигипертензивной эффективности индапамида с контролируемым высвобождением в терапии больных с артериальной гипертензией (по данным открытых исследований). *Артериальная гипертензия*. 2010; 1: 52–61.
39. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME. REASON Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 92–9.
40. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. и др. Результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2: возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретиков. *Лечебное дело*. 2007; 3.
41. Чукаева И.И., Спирыкина Я.Г. Индапамид-ретард – препарат выбора у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. журн.* 2013; 5 (103): 56–60.
42. Peters R, Beckett N, Forette F et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008; 7: 683–9.

Преимущества фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла в клинической практике при лечении пациентов с артериальной гипертензией

А.А.Авакян

ГБУЗ Городская клиническая больница №59 Департамента здравоохранения города Москвы

Артериальная гипертензия (АГ), несомненно, является одним из главных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По данным Всемирной организации здравоохранения, 45% смертельных случаев от ишемической болезни сердца и 51% – от инсульта обусловлены высоким систолическим артериальным давлением (САД). На сегодняшний день целевые значения АД для общей популяции определены как 130–140/80–90 мм рт. ст. вне зависимости от степени риска.

В рекомендациях по АГ от 2013 г., разработанных Европейским обществом по изучению гипертензии (ESH)

и Европейским обществом кардиологов (ESC), в связи с появлением новых данных по нескольким аспектам диагностики и лечения АГ особое внимание уделено усилению прогностического значения домашнего мониторинга АД и его роли в диагностике и лечении гипертензии, в дополнение к суточному амбулаторному мониторингу АД (СМАД), пересмотрена схема предпочтительных комбинаций из двух препаратов, разработаны новые алгоритмы терапии для достижения целевого АД.

Настоящие рекомендации вновь подтверждают, что диуретики (включая тиазидные, хлорталидон и инда-

памид), β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина – все они подходят для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии как в виде монотерапии, так и в виде определенных комбинаций. Как и в предыдущих, в рекомендациях ESH/ESC 2013 г. поощряется применение комбинаций из фиксированных доз двух антигипертензивных препаратов в одной таблетке, так как уменьшение числа таблеток, которые ежедневно должен принимать пациент, улучшает приверженность лечению (которая при АГ, к сожалению, низка) и улучшает контроль АД. Такой подход сейчас легче реализовать благодаря наличию разных комбинаций одних и тех же компонентов в разных дозах, что сводит к минимуму одно из неудобств, а именно невозможность увеличить дозу одного из препаратов независимо от другого.

Говоря о комбинированной терапии, необходимо помнить о категории пациентов, которым, скорее всего, потребуется комбинированная терапия:

- лица, имеющие АД > 160/100 мм рт. ст.;
- пациенты с сахарным диабетом (СД);
- пациенты с поражением почек, особенно с хронической почечной недостаточностью;
- при гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ);
- курящие, с ожирением, со слип-апноэ.

На рисунке представлена тактика монотерапии и комбинированной фармакотерапии для достижения целевого АД. Во всех случаях, когда целевое АД не достигнуто, нужно переходить от менее интенсивной к более интенсивной терапевтической тактике.

В российской клинической практике появился новый антигипертензивный препарат, содержащий комбинацию ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла аргинина и антагониста кальция амлодипина (Престанс). Клиническая ценность этой комбинации в лечении АГ продемонстрирована в исследовании ASCOT-BPLA. В данном исследовании лечение комбинацией периндоприла с амлодипином по сравнению с применением комбинации атенолола и бендрофлуметиазида привело к снижению общей смертности. Кроме того, была показана возможность достичь стабильного контроля АД со снижением его вариабельности. Важную роль для подбора лечения играет наличие большого спектра вариантов дозировок компонентов данного препарата Престанс: 5/5, 5/10, 10/5 и 10/10 мг.

Клинический пример

Пациентка Н., 50 лет, была направлена терапевтом из поликлиники по месту жительства на консультацию к кардиологу. При осмотре активных жалоб не предъявляла.

Анамнез: в течение 5–6 лет отмечает подъем АД с максимальными цифрами до 180/90 мм рт. ст. Привычные цифры АД – 130/80 мм рт. ст. Ранее (2 года назад) находилась на стационарном лечении по поводу гипертонического криза, после чего постоянно принимает бисопролол 5 мг/сут, лозартан 50 мг/сут. В последнее время самостоятельно увеличила дозу лозартана до 100 мг/сут (в связи с высокими цифрами АД во 2-й половине суток).

Периодически беспокоят головные боли, тошнота, которые возникают на фоне повышенных цифр АД. Курит в течение 20 лет по одной пачке в день, алкоголь не употребляет.

Семейный анамнез: отец и мать умерли от инсульта, отец болел СД, сестра страдает АГ и СД.

Перенесенные заболевания: хронический бронхит, хронический пиелонефрит, хронический гастрит, хронический холецистит. Менопауза с 48 лет.

Таблица 1. Показатели СМАД на фоне рутинной терапии пациентки (Конкор 5 мг, Лориста 100 мг).

Показатели	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Сутки _{ср}	165	77
День _{ср}	167	79
Ночь _{ср}	161	72
День _{max}	198	89
Ночь _{max}	181	80
День _{min}	118	58
Ночь _{min}	111	62
ИБ* день	69	1
ИБ ночь	83	0

Примечание. Здесь и в табл. 2: ср – средние показатели АД, max – максимальные значения, min – минимальные значения; ИБ – индекс времени.

Таблица 2. Результаты повторного СМАД на фоне проводимой терапии (бисопролол 5 мг, Престанс 5/5 мг)

Показатели	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Сутки _{ср}	131	75
День _{ср}	136	67
Ночь _{ср}	139	60
День _{max}	174	86
Ночь _{max}	150	69
День _{min}	105	53
Ночь _{min}	90	52
ИБ день	48	0
ИБ ночь	56	0

Физикальные данные:

- Рост: 176 см, масса тела: 110 кг, индекс массы тела: 35,5 кг/м².
- Кожные покровы обычной окраски. Гиперемия лица. Цианоза и отеков нет.
- Частота дыхательных движений – 18 в минуту. В легких дыхание жесткое, хрипов нет.
- Тоны сердца приглушенные, ритм правильный.
- При осмотре АД 154/92 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 68 уд/мин.
- Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена.

Результаты лабораторных анализов

Клинический анализ крови: без особенностей
Биохимический анализ крови:

- мочевина – 5,9 ммоль/л;
- креатинин – 100 мкмоль/л;
- глюкоза – 5,7 ммоль/л;

- холестерин – 7,01 ммоль/л;
- липопротеины низкой плотности – 4,09 ммоль/л;
- липопротеины высокой плотности – 1,53 ммоль/л;
- триглицериды – 3,05 ммоль/л.

Коагулограмма: норма.

Общий анализ мочи: цвет – желтый, прозрачность – неполная, относительная плотность – 1020, реакция – кислая, белок отсутствует, лейкоциты – 0–2 п/зр, слизь – немного.

Инструментальные методы исследования

Электрокардиография: ритм синусовый, правильный, ЧСС 64 уд/мин, горизонтальное положение электрической оси сердца. Признаки ГМЛЖ.

- Рост – 176 см, масса тела – 110 кг, ПТ – 2,25 м²
- Конечный диастолический размер – 4,8 см, конечный систолический размер – 3,1 см, конечно-диастолический объем – 110 мл, конечно-систолический объем – 39,4 мл, фракция выброса – 63%, масса МЛЖ 262 г, индекс массы МЛЖ – 117 г/м² (норма для женщин – 96 г/м² – ESH/ESC 2013). Локальная сократимость не нарушена.
- Полости сердца не расширены. Левое предсердие – 39 мм.
- Толщина стенок ЛЖ увеличена. Толщина задней стенки – 1,22 см, межжелудочковая перегородка – 1,18 см. Небольшая ГМЛЖ.
- Пик Е – 0,68 см/с, пик А – 0,73 см/с, отношение пика Е к пику А – 0,7, IVRT 121 мс. Диастолическая дисфункция по 1-му типу.

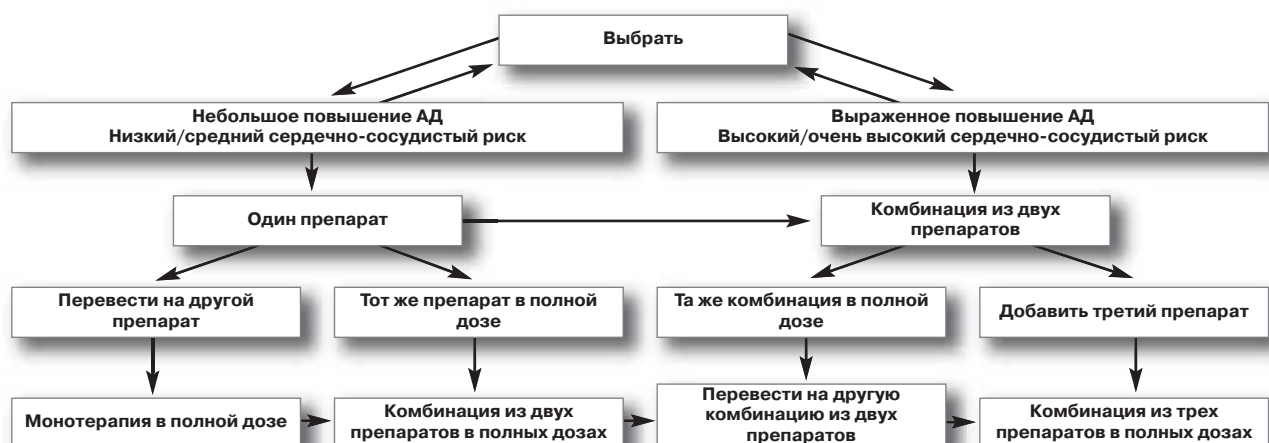
Ультразвуковое исследование почек: фиброзные изменения почек, хронический пиелонефрит.

Пациентке было выполнено СМАД на фоне приема бисопролола 5 мг и лозартана 100 мг. По результатам СМАД – АГ 2-й степени (табл. 1). Заключение: АГ 2-й степени.

С учетом перечисленных данных объективного осмотра и результатов обследований поставлен **диагноз:** гипертоническая болезнь 2-й степени, очень высокого риска. Дислипидемия 2b. Ожирение 3-й степени. Хронический пиелонефрит. Хронический бронхит. Хронический гастрит. Хронический холецистит.

Рекомендовано:

- 1) отказ от курения;
- 2) соблюдение гипохолестеринемической диеты (отказ от жареной пищи, жирной животной пищи, красного мяса);
- 3) регулярные дозированные физические нагрузки;
- 4) медикаментозная терапия:
 - бисопролол 5 мг – 1 таблетка утром;

Тактика монотерапии и комбинированной фармакотерапии для достижения целевого АД.

- Престанс 5/5 мг – 1 таблетка утром;
- аторвастатин 10 мг – 1 таблетка на ночь.

Через 3 нед пациентка пришла на повторный плановый визит для контроля получаемой гипотензивной терапии. По дневнику самоконтроля повышения АД $\geq 135/80$ мм рт. ст. не зафиксировано. За время непрерывной гипотензивной терапии побочных действий пациентка не отмечала. Было назначено проведение повторного СМАД на фоне получаемой терапии через 1 нед после повторного визита, при котором отмечалась нормализация АД и нагрузочных индексов (табл. 2).

Пациентке рекомендовано продолжать непрерывный прием данной гипотензивной терапии с последующим контролем терапии на плановых визитах.

Таким образом, можно утверждать, что фиксированная комбинация амлодипина и периндоприла Престанс обладает следующими преимуществами в клинической практике при лечении пациентов с АГ: эффективно снижает цифры АД до целевых значений, в том числе по основным показателям СМАД, имеет хорошую переносимость, дает возможность приема двух препаратов в одной таблетке.

Новая фиксированная комбинация нитрендипина и эналаприла в помощь поликлиническому врачу

Я.А.Орлова

Медицинский научно-образовательный центр ФГОУ ВПО МГУ им. М.В.Ломоносова; кафедра многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины ФГОУ ВПО МГУ им. М.В.Ломоносова

Широкая распространенность артериальной гипертензии (АГ) [1] и высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), сопровождающих это заболевание, определяют социальное значение борьбы с повышенным артериальным давлением (АД) [2]. По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, мужчины и женщины, имеющие систолическое АД (САД) 180 мм рт. ст. и более, живут на 10 лет меньше по сравнению с теми, кто имеет систолическое давление менее 120 мм рт. ст. [3]. При этом АГ часто имеет стертую клинику, высокий процент больных не подозревают о своей проблеме и не обращаются к врачу. Но даже при своевременной диагностике лишь около 1/3 пациентов получают адекватное лечение, позволяющее достичь и длительно поддерживать целевой уровень АД. В большинстве случаев причиной этого является низкая приверженность пациентов лечению. Врачи амбулаторной практики знают, что в повседневной жизни пациенты забывают принимать лекарства, часто им кажется, что таблеток слишком много, и они начинают бояться «лекарственной зависимости», нередко существенным аргументом для принятия решения о продолжении терапии является стоимость препарата [4].

В последние десятилетия опубликован целый ряд работ, показавший, что приверженность пациентов лечению является ключевым фактором успешности антигипертензивной терапии и позволяет существенно снизить риск развития ССО независимо от класса применяемого препарата [5–8].

Большую роль в повышении комплаентности пациентов играет авторитет врача, его умение объяснить

пациенту всю пользу регулярной терапии и вероятные опасности неконтролируемого лечения. Однако действенный поликлинический прием в значительной степени ограничивает возможности специалистов.

Эффективный путь повышения приверженности пациентов лечению – создание препаратов длительного действия, позволяющих сократить прием до 1–2 раз в сутки, и использование комбинаций лекарственных средств уже на первом этапе подбора терапии. Очевидными преимуществами начала терапии с комбинации является высокая вероятность быстрого достижения целевого АД без потери доверия к врачу при многочисленных сменах препаратов. Недавно опубликованный опрос показал, что пациенты, получающие комбинированную терапию, реже отказываются от лечения, чем больные, которым назначена любая монотерапия [9]. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ начиная с 2007 г. закрепляется возможность назначения комбинированной терапии пациентам высокого риска и пациентам с выраженным повышением АД уже на первом приеме [10, 11]. Американские эксперты рекомендуют сразу назначать 2 антигипертензивных препарата при САД 160 мм рт. ст. и/или диастолическом АД (ДАД) 100 мм рт. ст. [12, 13]. В соответствии с российскими рекомендациями комбинация двух препаратов должна быть предпочтительна у больных АГ 2–3-й степени с высоким или очень высоким риском ССО [14] (табл. 1).

В новых Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2013 г. [11] схема оптимальных комбинаций претерпела некоторую модификацию в сравнении с более ранними версиями (рис. 1). Сохранили свои позиции диуретики: их можно сочетать с блока-

Таблица 1. Назначение комбинации из двух антигипертензивных препаратов в качестве первой линии терапии АГ в различных национальных рекомендациях

Рекомендации по диагностике и лечению АГ	Ситуации, при которых комбинированная терапия предпочтительна для начала лечения
ASH/ISH – 2014 [15]	САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 100 мм рт. ст.
JNC 8 – 2014 [12]	САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 100 мм рт. ст.
ANA/ACC/COC – 2014 [13]	САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 100 мм рт. ст.
ESH/ESC – 2013 [11]	Значительное повышение АД или высокий/очень высокий сердечно-сосудистый риск
NICE – 2011 [16]	-
РМОАГ/ВНОК – 2010 [14]	АГ 2–3-й степени с высоким или очень высоким риском ССО

торами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и блокаторами кальциевых каналов (БКК), а при необходимости и с β -адреноблокаторами (β -АБ). Считается оптимальным сочетание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) с БКК. К числу неприемлемых комбинаций отнесено совместное назначение ИАПФ и БРА.

По данным ряда исследований [17, 18], наиболее популярной комбинацией в нашей стране является сочетание блокатора РААС и диуретика. Тем не менее многие эксперты считают предпочтительной комбинацию ИАПФ с БКК [16]. В исследовании ASCOMPLISH [19] было продемонстрировано, что комбинация ИАПФ+БКК превосходила комбинацию ИАПФ+диуретик по снижению риска развития ССО на 20%, несмотря на сходное снижение уровня офисного АД. Сопоставимость контроля АД была подтверждена и в субисследовании с использованием суточного мониторирования АД (СМАД) [20]. Комбинированная терапия ИАПФ и дигидропиридиновым БКК была более эффективна в профилактике ССО, чем комбинация β -АБ и диуретика в исследовании ASCOT-BPLA [21].

В последние годы [11, 12] особое место уделяется фиксированным комбинациям препаратов (ФКП). В первую очередь это связано с повышением приверженности пациентов лечению при уменьшении количества таблеток, принимаемых в течение дня. По данным метаанализа S.Bangalore и соавт. [22], ФКП уменьшает риск несоблюдения режима приема терапии на 26% в сравнении со свободной комбинацией лекарственных средств. Кроме того, наличие ФКП уменьшает вероятность назначения нерациональных сочетаний. Рекомендация по предпочтительному использованию лекарственных форм, содержащих фиксированные дозы двух антигипертензивных препаратов, получила одобрение европейских экспертов и имеет достаточно высокий класс доказанности – IIb B [11].

Антигипертензивные препараты, объединенные в фиксированную комбинацию, должны обладать взаимодополняющими механизмами действия в отношении снижения АД и в идеале нивелировать побочные эффекты друг друга.

В состав новой на российском рынке ФКП Энанорм вошли ИАПФ эналаприл (10 мг) и дигидропиридиновый БКК нитрендипин (20 мг). Разные точки приложения обеспечивают **фармакологический синергизм** этих препаратов в отношении влияния на патогенез АГ. ИАПФ уменьшает активность фермента, который катализирует переход неактивного ангиотензина I в активный ангиотензин II, оказывающий выраженный вазопрессорный эффект, а также замедляет распад мощно-

го вазодилататора брадикинина. Под действием эналаприла уменьшаются продукция минералокортикоидов, активность симпатoadреналовой системы, снижаются реабсорбция натрия и выведение калия. Механизм действия БКК заключается в неконкурентном блокировании потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа. Это приводит к снижению трансмембранного потока ионов кальция и уменьшению общего количества ионов кальция, достигающих внутриклеточных структур. В результате ослабляется кальций-кальмодулинзависимая активация киназы легких цепей миозина, уменьшается их фосфорилирование, снижается актин-миозин-аденозинтрифосфатазная активность, что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудистой стенки. В результате происходит стойкое снижение тонуса артерий и артериол, уменьшается общее периферическое сосудистое сопротивление.

Эффективность комбинации двух препаратов из разных классов антигипертензивных средств была продемонстрирована в метаанализе, включавшем более 40 исследований. Такой подход увеличивал степень снижения АД и число ответивших на лечение сильнее, чем повышение дозы одного препарата [23]. Совместный анализ испытаний ENIAS I и II показал лучший результат ФКП эналаприла и нитрендипина по сравнению с каждым из ее компонентов. Перевод пациентов с монотерапии эналаприлом или нитрендипином на их комбинацию увеличил долю «ответчиков» (ДАД < 90 мм рт. ст. или снижение на 10 мм рт. ст.; САД < 140 мм рт. ст. или снижение на 20 мм рт. ст.) на 14% [24]. В исследовании MAPA [25] фиксированная комбинация ИАПФ эналаприла и БКК нитрендипина превосходила по антигипертензивному эффекту комбинацию БРА лозартана и диуретика гидрохлоротиазида (ГХТ) в стандартных дозах (рис. 2). В этой же работе СМАД подтвердило эффективность снижения АД на терапии Энапормом как в дневное, так и в ночное время (рис. 3).

Рис. 2. Среднее снижение офисного САД и ДАД на комбинациях лозартан (50 мг) + ГХТ (12,5 мг) и эналаприл (10 мг) + нитрендипин (20 мг).

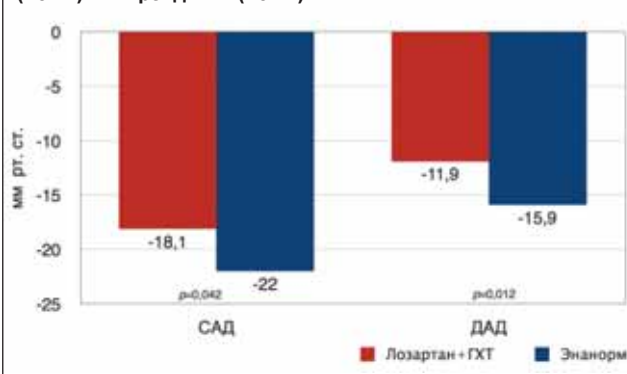


Рис. 3. Среднее снижение дневного и ночного САД и ДАД на терапии Энанормом и комбинацией лозартан + ГХТ, применяемыми 1 раз в сутки (данные СМАД).

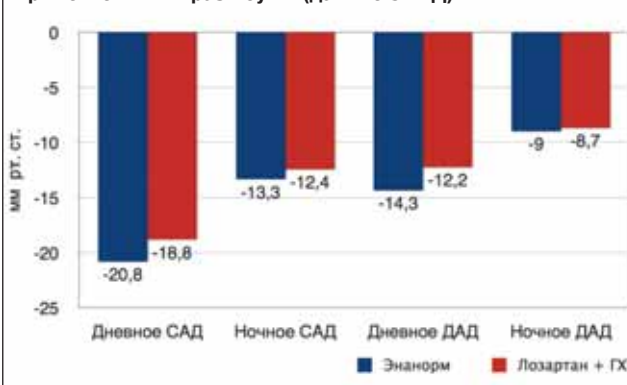
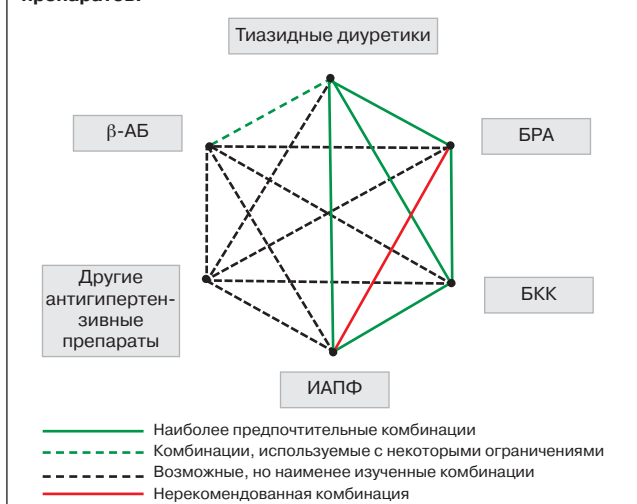


Рис. 1. Возможные комбинации антигипертензивных препаратов.



Отличия в механизмах действия ИАПФ и БКК определяют более низкую частоту развития побочных эффектов при их совместном применении. ИАПФ, вызывая дилатацию посткапиллярных венул, снижают гидростатическое давление в капиллярах, тем самым предотвращая отеки голени, возникающие на фоне приема дигидропиридинов вследствие дилатации прекапиллярных артериол и повышения внутрикапиллярного давления. Уменьшая активность симпатoadrenalной системы, ИАПФ уменьшают вероятность развития тахикардии, развивающейся при приеме БКК. По данным метаанализа, включившего 17 206 пациентов (средний возраст 56 лет, из них 55% мужчины), при сочетанном использовании БКК с блокаторами РААС вероятность развития периферических отеков снижалась на 38% ($p < 0,00001$) в сравнении с монотерапией БКК, а количество отмен БКК сокращалось больше чем в 2 раза [26]. Обращает на себя внимание, что ИАПФ были значительно более эффективны, чем БРА, в снижении риска развития отеков (относительный риск 0,74, 95% доверительный интервал 0,64–0,84, $p < 0,0001$).

В исследовании ENEAS II [25] было показано, что после присоединения к нитрендипину эналаприла частота отеков снизилась в 3 раза в сравнении с терапией одним нитрендипином.

Интересные данные были представлены A.Benetos и соавт. в отношении «генетического синергизма»

нитрендипина и ИАПФ [27]. Известно, что ИАПФ обладают положительным действием на жесткость артерий независимо от степени снижения АД [28–30]. Более того, в ряде исследований было показано, что полиморфизм генов, кодирующих разные компоненты РААС, ассоциирован со структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки [31, 32]. A.Benetos и соавт. изучали влияние ИАПФ периндоприла на скорость пульсовой волны (СПВ), основного показателя жесткости магистральных артерий, у пациентов с АГ и различными аллельными вариантами гена рецептора 1-го типа ангиотензина-II (AT-PI). Нитрендипин был, по сути, выбран как препарат контроля. Действительно, при сопоставимом антигипертензивном эффекте во всех группах на фоне длительной терапии ИАПФ имели место существенные различия в снижении СПВ – оно было в три раза большим у носителей аллеля С в сравнении с гомозиготами АА. Нитрендипин же, наоборот, оказывал более выраженное положительное действие на эластичность сосудов у АА-гомозигот, практически не оказывая влияния на носителей аллеля С (рис. 4).

Неожиданные результаты, выявившие зависимость влияния нитрендипина на жесткость магистральных артерий от полиморфизма гена AT-PI, не нашли в настоящее время окончательного объяснения. Однако данные этой работы показали, что совместное назначение нитрендипина с ИАПФ может быть эффективным в отношении снижения АД и улучшения эластичности артерий у больных АГ с любым аллельным вариантом гена AT-PI.

В более поздних работах также были показаны преимущества влияния комбинированной терапии БКК и ИАПФ на жесткость магистральных сосудов и другие маркеры поражения органов-мишеней (функция эндотелия, микроальбуминурия) в сравнении с монотерапией этими препаратами [33].

Клинический синергизм препаратов из групп БКК и ИАПФ проявляется и в их способности снижать риск развития ССО. ИАПФ превосходят БКК по предотвращению риска развития хронической сердечной недостаточности [34], кроме того, этому классу препаратов принадлежит первенство в отношении снижения вероятности развития острого инфаркта миокарда [35] и сахарного диабета типа 2 (СД 2) [36]. В то же время в метаанализе, включившем 175 634 больных с АГ, было показано, что риск инсульта был достоверно ниже в группе БКК дигидропиридинового ряда, чем при приеме других препаратов, независимо от степени снижения АД [37].

Говоря о ФКП эналаприла и нитрендипина, необходимо подробнее остановиться на исследовании Syst-Eur. В ходе основного рандомизированного двойного слепого исследования (Syst-Eur I) 4695 больных в воз-

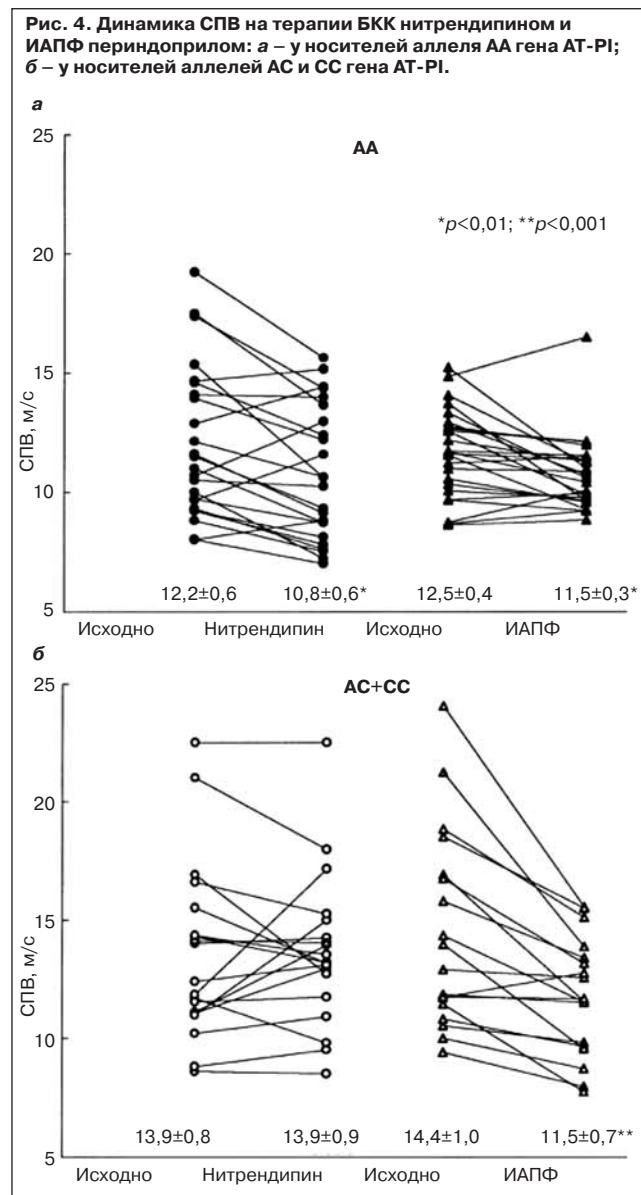
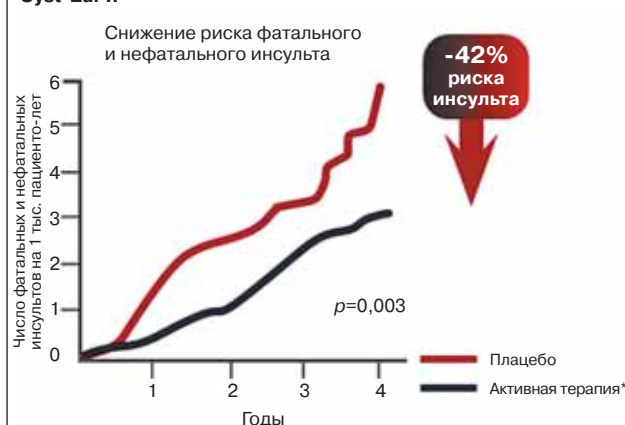


Рис. 5. Снижение риска развития инсульта в исследовании Syst-Eur I.



*Нитрендипин с возможным добавлением эналаприла и/или ГХТ.

Рис. 6. Снижение смертности в исследовании Syst-Eur: а – общая смертность; б – сердечно-сосудистая смертность.

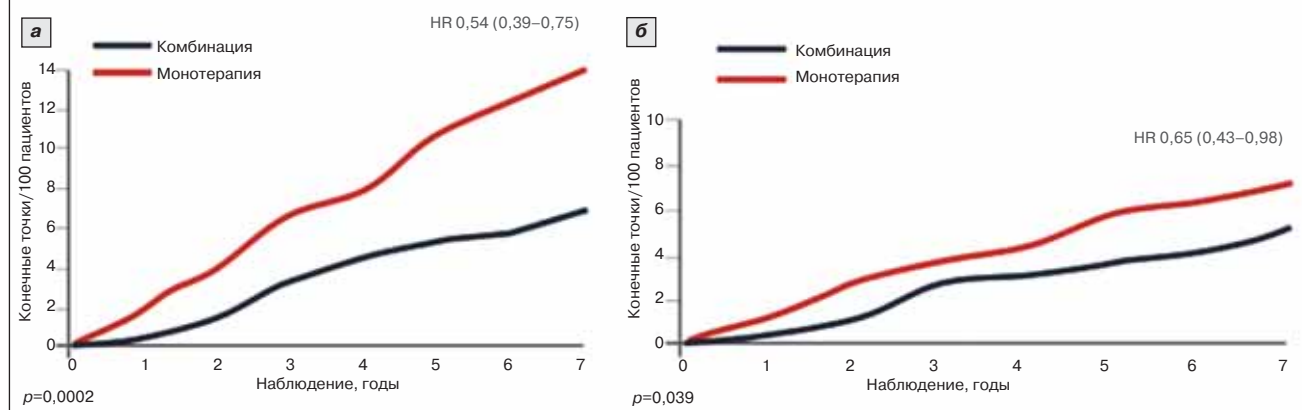


Рис. 7. Данные клинического исследования для подбора оптимальной дозы фиксированной комбинации эналаприла и нитрендипина.

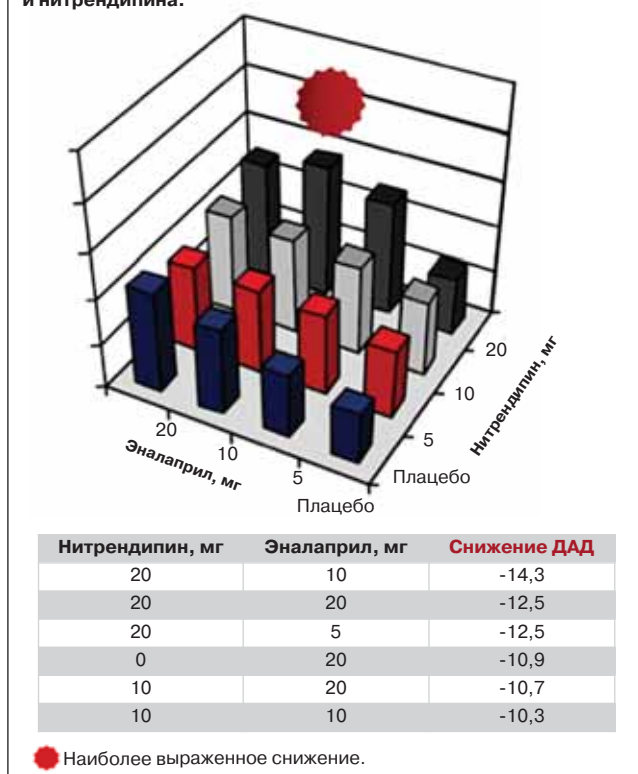


Таблица 2. Антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации ИАПФ эналаприла и БКК нитрендипина: динамика АД после 3 мес лечения по сравнению с исходным уровнем

	Среднее снижение САД, мм рт. ст.	Среднее снижение ДАД, мм рт. ст.
Испания (n=6354)	-26,5	-14,9
Германия (n=13 946)	-29,5	-14,5
Австрия (n=1262)	-28,9	-13,5

Таблица 3. Нежелательные реакции в исследовании CENIT

Нежелательная реакция	Частота, %
Отеки	4,4
Покраснение лица	2,5
Головная боль	1,8
Кашель	0,8
Другое (головокружение, гипотензия, тахикардия)	4,7

расте более 60 лет с изолированной систолической АГ получали либо нитрендипин (10–40 мг/сут) с возможным добавлением эналаприла (5–20 мг/сут) и ГХТ (12,5–25 мг/сут), либо плацебо. Это исследование было прекращено досрочно, поскольку в ходе 4 промежуточных анализов в группе нитрендипина было выявлено статистически значимое снижение частоты развития инсульта на 42% (рис. 5) и ССО в целом на 31% [38].

После досрочного завершения исследования Syst-Eur I 3517 больных (как из группы нитрендипина, так и из группы плацебо) согласились принять участие в открытом исследовании Syst-Eur II, где всем пациентам был назначен нитрендипин [39]. Общая продолжительность наблюдения за больными, принимавшими участие в Syst-Eur I и Syst-Eur II, составила в среднем 6,28 года.

За время исследования Syst-Eur I среднее САД, измеряемое в положении сидя, снизилось со 173,8 до 151,3 и 161,7 мм рт. ст. в группах нитрендипина и плацебо соответственно. За время исследования Syst-Eur II в подгруппе больных, которые в ходе основного исследования также принимали нитрендипин, отмечено дальнейшее снижение САД до 141,3 мм рт. ст. В подгруппе больных, которые в ходе исследования Syst-Eur I принимали плацебо, а затем начали принимать нитрендипин, САД снизилось почти до такого же уровня – 142,1 мм рт. ст. Снижение САД до целевого уровня (150 мм рт. ст. и менее) было достигнуто у 80% больных.

Результаты анализа обобщенных данных, полученных в ходе исследований Syst-Eur I и Syst-Eur II, свидетельствуют о сохранении раннего положительного эффекта нитрендипина. При длительном наблюдении отмечено статистически значимое снижение частоты развития инсульта на 28% ($p=0,01$). Следует отметить, что к концу исследования Syst-Eur II частота развития инсульта была сходной в подгруппах больных, которые в ходе основного исследования получали нитрендипин или плацебо. Частота развития инсульта в подгруппе больных, продолжавших принимать нитрендипин, за время исследования Syst-Eur II оказалась даже ниже, чем за время исследования Syst-Eur I.

Сходные данные были получены и при анализе частоты развития ССО: при длительном наблюдении отмечено статистически значимое снижение частоты развития ССО на 15% ($p=0,03$).

Субанализ клинических исходов у пациентов с СД 2 в исследованиях Syst-Eur показал снижение смертности от сердечно-сосудистых причин на 70% ($p<0,001$), риска развития инсульта – на 69% ($p=0,02$) [40]. Таким образом, в группе наибольшего риска – пожилые пациенты с СД 2 и изолированной систолической АГ – эффективность активной терапии была выше, чем в исследуемой популяции в целом.

Взаимодополняющее действие эналаприла и нитрендипина было подтверждено при анализе «досмот-

ра» Syst-Eur, опубликованного в 2010 г. [41]. Результаты, полученные при сравнении эффективности комбинированной терапии и монотерапии, показали статистически значимое снижение общей смертности на 46% и смертности от сердечно-сосудистых причин на 35% при совместном назначении ИАПФ и БКК (рис. 6). Таким образом, присоединение эналаприла позволило не только добиться контроля АД, но и улучшить прогноз АГ у пожилых пациентов по сравнению с монотерапией нитрендипином и плацебо.

Однако обсуждая очевидные достоинства ФКП, нельзя обойти и связанные с их назначением проблемы: оригинальные ФКП часто бывают более дорогими, чем аналогичные свободные комбинации; кроме того, их использование подразумевает меньшую гибкость в изменении дозы отдельных компонентов. Энанорм находится в том ценовом диапазоне, который считают для себя приемлемым 39% пациентов с АГ, согласно результатам исследования ПИФАГОР III [42]. Он зарегистрирован в Российской Федерации в одной дозировке – 10 мг эналаприла и 20 мг нитрендипина. Эта доза была подобрана в результате клинических исследований [43], показавших ее наибольшую эффективность и безопасность из 16 других дозовых комбинаций (снижение ДАД на 14,3 мм рт. ст. и САД на 16,9 мм рт. ст.); рис. 7.

Пострегистрационные испытания ФКП эналаприла и нитрендипина, включившие в общей сложности 21 562 пациента с АГ, проводились в Испании, Германии и Австрии [44–46]. Динамика АД на фоне 3-месячной терапии представлена в табл. 2.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование в Испании (исследование CENIT), составил $62,8 \pm 10,7$ лет. Это были больные с неконтролируемой АГ (выше 140/90 мм рт. ст.; для пациентов с СД – выше 130/85 мм рт. ст.) на монотерапии или комбинированной терапии (кроме комбинации эналаприла и нитрендипина), а также пациенты с плохой переносимостью ранее назначенной антигипертензивной терапии. Среднее снижение САД после 3 мес терапии составило 26,5 мм рт. ст., ДАД – 14,9 мм рт. ст. (см. табл. 2). Число пациентов, ответивших на лечение, составило 48% после 1 мес лечения и 73% после 3 мес. Добавление 3-го антигипертензивного препарата понадобилось только у 12% пациентов. Процент зарегистрированных нежелательных явлений (табл. 3) был небольшим, а характер их предсказуемым. Отрицательного влияния терапии ФКП эналаприла и нитрендипина на уровень глюкозы, мочевой кислоты, креатинина и характер липидного спектра выявлено не было [44].

Заключение

Новая фиксированная комбинация ИАПФ эналаприла и БКК нитрендипина показала высокую антигипертензивную эффективность, органопротективные свойства и положительное влияние на прогноз АГ у пациентов старше 60 лет в рандомизированных клинических исследованиях. Это обстоятельство заставляет врачей рассматривать ее в качестве терапии 1-й линии для больных АГ 2–3-й степени, а также при выборе оптимальной комбинации препаратов, когда имеет место недостаточная эффективность монотерапии. Хорошая переносимость Энанорма, низкий процент побочных эффектов и его фармакоэкономические характеристики дают основания предполагать, что эта фиксированная комбинация обеспечит высокую приверженность лечению амбулаторных пациентов.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России: информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7.

2. Кобалава ЖД, Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. и др. Перспективы лечения артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2013; 19 (1): 280–9.
3. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертензия, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и вклад в продолжительность жизни населения. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2001; 3: 3–7.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. Артериальная гипертензия глазами амбулаторных пациентов. Первые результаты исследования ГАРАНТ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007; 6 (5).
5. Krousel-Wood M, Thomas S, Munter P et al. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19 (4): 357–62.
6. Miller NH, Hill M, Kottke T et al. The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action. *Circulation* 1997; 95 (4): 1085–900.
7. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15.
8. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43 (6): 521–30.
9. Corrao G, Parodi A, Zamboni A et al. Reduced discontinuation of anti-hypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010; 28: 1584–90.
10. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
11. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
12. James P, Oparil S, Carter B 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* 2014; 311 (5): 507–20.
13. Go A, Bauman M, Coleman King S et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (12): 1230–8.
14. 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.
15. Weber M, Schiffrin E, White W. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens* 2014; 16 (1): 14–26.
16. Clinical management of primary hypertension in adults. *NICE clinical guideline*. 2011.
17. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России (ПИФАГОР II). *Качественная клин. практика*. 2004; 1: 17–27.
18. Кобалава ЖД, Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. от имени врачей-участников программы КОНСТАНТА. Комбинированная терапия артериальной гипертензии фиксированной комбинацией периндоприл/амлодипин в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. *Кардиология*. 2013; 53 (6): 25–34.
19. 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.
20. Jamerson KA, Devereux R, Bakris GL et al. Efficacy and duration of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide on 24-hour ambulatory systolic blood pressure control. *Hypertension* 2011; 57 (2): 174–9.
21. Sever PS, Dabholkar B, Poulter NR et al. for the 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 (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
22. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120 (8): 713–9.
23. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
24. Roca-Cusachs A et al. Grupo Español de Estudio de Enalapril/Nitrendipino. *Hipertensión* 2002; 19 (Suppl. 2): 175 (abstr 85-T).
25. De la Sierra A et al. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 215–22.
26. Makani H, Bangalore S, Romero J et al. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. *Am J Med* 2011; 124 (2): 128–35.
27. Benetos A, Cambien F, Gautier S et al. Influence of the angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individuals. *Hypertension* 1996; 28 (6): 1081–4.
28. Albaladejo P, Bouaziz H, Duriez M et al. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents the increase in aortic collagen in rats. *Hypertension* 1994; 23: 74–82.
29. Kool MJ, Lustermaans FA, Breed JG et al. The influence of perindopril and the diuretic combination amiloride+hydrochlorothiazide on the vessel wall properties of large arteries in hypertensive patients. *J Hypertens* 1995; 13: 839–48.
30. Азеев Ф.Т., Середенина Е.М., Орлова Я.А. и соавт. Оценка влияния ингибитора ангиотензинпревращающего фермента моксиприла на функциональное состояние сосудистой стенки у больных с артериальной гипертензией II–III степени. *Кардиология*. 2007; 8: 49–53.
31. Dima I, Vlachopoulos C, Alexopoulos N et al. Association of Arterial Stiffness With the Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism in Healthy Individuals. *Am J Hypertens* 2008; 21 (12): 1354–8.
32. Benetos A, Gautier S, Ricard S et al. Influence of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 698–703.
33. Kim KH, Jeong MH, Cho SH et al. Clinical Effects of Calcium Channel Blocker and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor on Endothelial Function and Arterial Stiffness in Patients with Angina Pectoris. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 223–31.
34. Wisløff T, Selmer RM, Halvorsen S et al. Choice of generic antihypertensive drugs for the primary prevention of cardiovascular disease – a cost-effectiveness analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2012; 12: 26.
35. Ong H, Ong L, Ho J. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) and Angiotensin-Receptor Blockers (ARBs) in Patients at High Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of 10 Randomised Placebo-Controlled Trials. *ISRN Cardiol* 2013; 2013: 478597.
36. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004; 30 (6): 487–96.
37. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009; 27 (6): 1136–51.
38. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
39. Thijs L, Staessen JA, Beleva S et al. How well can blood pressure be controlled? Progress report on the Systolic Hypertension in Europe Follow-Up Study (Syst-Eur 2). *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 298–306.
40. Tuomilehto J et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677–84.
41. Thijs L, Richart T, de Leeuw P et al. Morbidity and mortality on combination versus monotherapy: a posthoc analysis of the Systolic Hypertension in Europe trial. *Hypertens* 2010; 28 (4): 865–74.
42. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и соавт. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III). *Рос. кардиол. журн*. 2011; 2 (88): 9–16.
43. Roca-Cusachs A, Torres F, Horas M et al. Nitrendipine and enalapril combination therapy in mild to moderate hypertension: assessment of dose-response relationship by a clinical trial of factorial design. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38 (6): 840–9.
44. De la Sierra A, Roca-Cusachs A, Redón J et al. Effectiveness and tolerability of fixed-dose combination enalapril plus nitrendipine in hypertensive patients: results of the 3-month observational, post-marketing, multicentre, prospective CENIT study. *Clin Drug Investig* 2009; 29 (7): 459–69.
45. Eber B et al. Fixkombination Enalapril/Nitrendipin in der täglichen Praxis – Effektivität und Verträglichkeit bei 1.262 österreichischen Hypertonikern. *Austrian J Hypertens* 2007; 11 (2): 22–5.
46. Trenkwalder P. The Efficacy and Tolerability of an Antihypertensive Fixed Combination of Enalapril and Nitrendipine. *Perfusion* 2004; 7: 394–9.

Комбинированная и монотерапия артериальной гипертензии в рамках программы ПЕРСПЕКТИВА

Д.И.Трухан, Т.В.Павлова, А.А.Ефремушкина, И.А.Викторова, С.Н.Филимонов, В.Г.Богатырев*
Национальное общество профилактической кардиологии

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослых, являются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве экономически развитых стран.

В Российской Федерации в 2013 г. по данным Росстата, опубликованным в марте 2014 г., смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составила порядка 55% от общего числа умерших (свыше 0,5 млн человек). В данной категории лидируют ишемическая болезнь сердца – ИБС (29%) и cerebrovasкулярные заболевания (17%).

Основные факторы столь впечатляющей статистики смертности от сердечно-сосудистых проблем – артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз. Только 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сосуды и сердце, по идее, должны быть неизношенными и крепкими.

Несмотря на усилия ученых, врачей и органов управления здравоохранением, АГ в РФ остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. По материалам обследования, проведенного в рамках целевой федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», распространенность АГ в динамике даже несколько увеличилась с 39,5 до 40,8% [1].

АГ является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, АГ является одним из основных факторов риска (ФР) развития ССЗ и их осложнений, с другой – самостоятельным заболеванием [2, 3].

Учитывая актуальность проблемы лечения и профилактики ССЗ, в конце 2011 г. в 24 регионах РФ и Москве под эгидой Национального общества профилактической кардиологии (Национального научного общества кардиоваскулярной профилактики и реабилитации) стартовала научно-исследовательская, образовательная, оздоровительная программа **ПЕРСПЕКТИВА** (Профилактика **С**ердечно-**С**осудистого риска у **П**ациентов с ишемической болезнью сердца, **а**теросклерозом и **г**иперлипидемией, артериальной гипертензией и нарушениями сердечного ритма. Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в Российской Федерации) [4].

В 2012 г. к участию в программе присоединился еще ряд регионов. В итоге в исследовании приняли участие 382 врача (кардиологи, терапевты, врачи общей практики) из следующих городов и регионов РФ: Москва, Московская область (Ногинск, Реутов, Балашиха, Электросталь), Санкт-Петербург, Екатеринбург, Нижний Новгород, Казань, Самара, Омск, Челябинск, Ростов-на-

Дону, Уфа, Волгоград, Пермь, Воронеж, Краснодар, Ижевск, Барнаул, Владивосток, Ярославль, Чебоксары, Новокузнецк, Томск, Кемерово, Рязань, Липецк, Ставрополь, Благовещенск, Новороссийск, Ессентуки [5].

Одним из направлений программы ПЕРСПЕКТИВА в плане лекарственной терапии являлась ориентация врачей и пациентов на использование в лечении ССЗ качественных генериков. В части программы ПЕРСПЕКТИВА, посвященной проблеме АГ, – **ПРОТЕКТОР** (ПРОфилактика сердечно-сосудистого риска у пациентов с арТериальной гипертензией. Научная программа по применению Индапа у пациентов с артериальной гипертензией в виде монотерапии или Комбинированной Терапии с качественными рОссийскими и заРубежными генериками) – в качестве базового препарата из группы диуретиков использовался индапамид, конкретно – его генерический препарат Индап® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic) [4].

Диуретики

Диуретики объединяют несколько подгрупп препаратов с разным механизмом действия. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики с учетом особенностей их ренальных эффектов можно условно разделить на два поколения. Поколение I включает производные бензотиадиазина (гидрохлоротиазид – ГХТ, бендрофлуметиазид, политиазид и др.) и хлорталидон, II поколение – производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) и квиназолинона (метолазон). В инструкции петлевого диуретика торасемида отмечена возможность применения малых доз препарата (2,5 мг) для лечения АГ, но в рекомендациях по лечению АГ указания о возможности использования торасемида для регулярного лечения АГ на сегодняшний день отсутствуют [6, 7].

Рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейского общества по изучению гипертензии (ESH/ESC) 2013 г. по лечению АГ [8], как и предшествующие международные и российские рекомендации [9], подтверждают, что препараты пяти групп: диуретики (тиазидные, хлорталидон и индапамид), β-адреноблокаторы, антагонисты кальция – АК, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина – подходят для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии (АГТ) как в виде монотерапии, так и в виде определенных комбинаций (рис. 1).

Среди пяти основных групп диуретики занимают особое место, прежде всего потому, что они применяются при лечении АГ значительно дольше [10], чем другие антигипертензивные препараты (АГП), а именно с конца 1950-х годов. За эти годы отношение к группе диуретиков как к АГП менялось. Например, Материа-

* В программе ПЕРСПЕКТИВА принимали участие: федеральный координатор Д.И.Трухан (Омск), региональные координаторы Т.В.Павлова (Самара), А.А.Ефремушкина (Барнаул), И.А.Викторова (Омск), В.Г.Богатырев (Ростов-на-Дону), С.Н.Филимонов (Новокузнецк), Э.Х.Ахметзянова (Уфа), Н.Ю.Шманова (Благовещенск), Л.В.Родионова (Владивосток), Е.В.Лебедев (Челябинск), Н.Г.Виноградова (Нижний Новгород), Е.Г.Порошина (Санкт-Петербург), Т.А.Кочетова (Электросталь), Д.В.Карчевский (Ярославль), Н.С.Волчкова (Казань), Н.Л.Бабак (Екатеринбург), Л.В.Тарасова (Чебоксары), В.С.Петров (Рязань), Н.В.Воронина (Пермь), Е.Ю.Булахова (Омск), А.П.Терехов (Ижевск).

Рис. 1. Рекомендуемые комбинации АГП в соответствии с клиническими рекомендациями ESH/ESC 2013 г.



лы метаанализа [11], представленные на Европейском конгрессе по АГ в июне 2009 г., указывают на недостаточную антигипертензивную активность ГХТ. На фоне монотерапии ГХТ в дозах, превышение которых не рекомендуется (12,5–25 мг), по результатам суточного мониторирования артериального давления (АД) отмечался явно недостаточный антигипертензивный эффект ГХТ в сравнении с другими классами препаратов как по систолическому, так и по диастолическому АД, что позволило авторам поставить под сомнение возможность использования ГХТ в монотерапии в качестве препарата 1-й линии в лечении АГ.

В феврале 2012 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) на основании анализа полученных сведений о безопасности приняло решение о внесении новых предостережений в инструкцию по медицинскому применению ГХТ. В послерегистрационном периоде появилась информация о том, что ГХТ может вызывать острую транзиторную миопию и острую закрытоугольную глаукому. Симптомы развития этих нежелательных побочных реакций включают снижение зрения, боль в глазах и могут развиваться через несколько часов или недель после начала применения препарата. Существует риск развития полной утраты зрения при несвоевременном или неадекватном лечении закрытоугольной глаукомы, поэтому в ряде случаев для купирования данного осложнения лекарственной терапии может потребоваться проведение хирургического вмешательства [12, 13].

АГТ в профилактике инсульта

Препарат	Исследование	Снижение риска развития инсульта, %
Нифедипин ГИТС	ACTION [33]	22
Нитрендипин	SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) [34, 35]	44
Лозартан	LIFE [36]	25
Кандесартан	SCOPE [37]	28
Индапамид	PATS [32]	29
Индапамид/периндоприл	PROGRESS [27]	43
Амлодипин/периндоприл	ASCOT [38]	23

Рис. 2. Фармакоэкономическая эффективность использования генерика индапамида Индап® в сравнении с обычной и ретардированной лекарственной формой оригинального препарата (Арифон и Арифон ретард).

Для пациента

Принимая Индап®, за 10 лет можно сэкономить ≈ 30–40 тыс. руб.!



Для врача

Назначая Индап®, можно добавить еще один качественный генерик от АГ или статин



Индапамид

Тиазидоподобный диуретик индапамид, синтезированный в 1974 г., до настоящего времени избежал критики [7, 10].

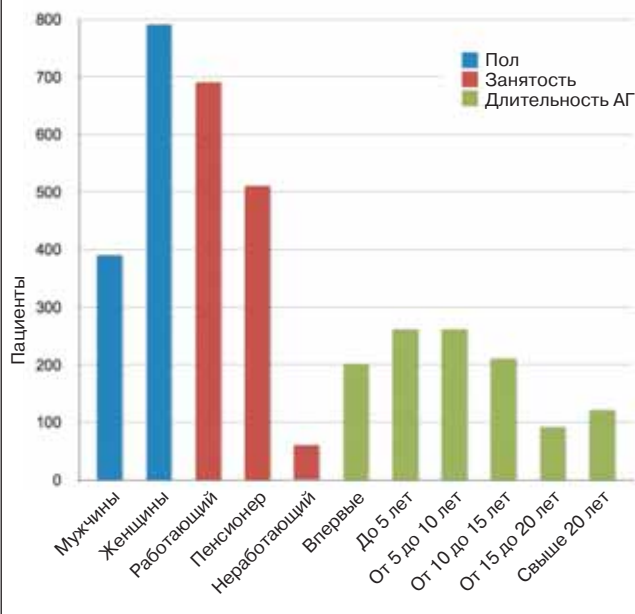
Индапамид относится к тиазидоподобным диуретикам, обладает натрийуретическим действием, характерным для всех тиазидных диуретиков, и дополнительными вазодилатирующими свойствами [14, 15].

Натрийуретическое действие индапамида осуществляется в кортикальном отделе нефрона – проксимальном отделе дистального канальца, а также, возможно, в проксимальном отделе канальцев. Антигипертензивный эффект индапамида обусловлен, с одной стороны, натрийуретическим действием, которое устраняет перегрузку сосудистой стенки натрием и уменьшает ее гиперреактивность к разным вазопрессорным агентам (катехоламинам, ангиотензину II и др.), с другой – прямым сосудорасширяющим действием, благодаря блокированию медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, повышению синтеза простагличина в сосудистой стенке и простагличина Е₂ (ПГЕ₂) в почках и подавлению синтеза эндотелийзависимого сосудосуживающего фактора [16–20].

Следовательно, индапамид наряду со свойствами классического тиазидного диуретика обладает и свойствами АК, что благодаря двойному механизму реализации антигипертензивного эффекта и предопределяет его более высокую эффективность и органопротекцию при АГ [6, 7, 10].

Было проведено большое число международных и отечественных клинических исследований по оценке антигипертензивной эффективности, органопротективных свойств и влияния на риск развития осложнений диуретика индапамида в монотерапии и в комбинации с другими АГП, в основном с ИАПФ [21–23] и АК [24].

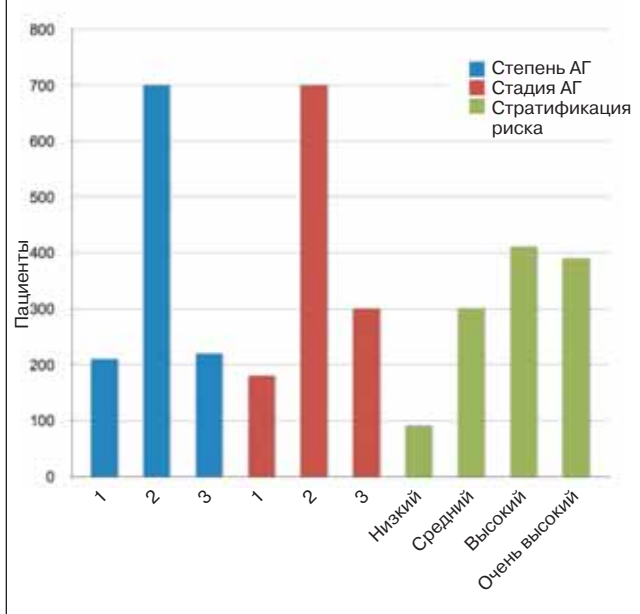
Индапамид практически не оказывает влияния на экскрецию калия, уровни глюкозы, холестерина и мочевой кислоты в крови. Метаболическая безопасность и высокая эффективность применения индапамида в обычной (2,5 мг) и ретардированной форме (1,5 мг), в том числе у проблемных пациентов (с АГ и

Рис. 3. Распределение пациентов в исследовании по полу, занятости и длительности АГ.

сахарным диабетом типа 2, метаболическим синдромом и у пациентов пожилого возраста), подтверждена результатами международных и российских исследований NESTOR [25, 26], PROGRESS [27], ADVANCE [28], HYVET [29], MINOTABP [30], АРГУС-2, ЭПИГРАФ [21, 22] и ряда других.

Исследование PATS [32] продемонстрировало, что в группе пациентов, принимавших индапамид, частота повторных нарушений мозгового кровообращения была на 29% ниже в сравнении с группой плацебо. В исследовании PROGRESS [27] достоверное снижение вероятности развития повторного инсульта на 43% было получено только в группе пациентов, принимавших индапамид в комбинации с периндоприлом, в то время как в группе монотерапии периндоприлом достоверного снижения риска инсульта не отмечалось.

В рекомендациях ESH/ESC 2013 г. для профилактики инсульта рекомендуют использовать любую из пяти современных групп АГП [8], однако анализ результатов целого ряда исследований (см. таблицу) свидетельствует, что наибольшее снижение риска развития инсульта

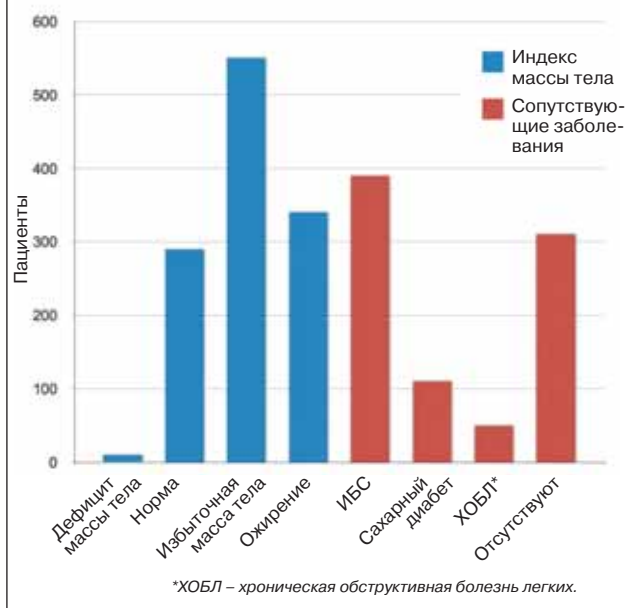
Рис. 4. Распределение пациентов в исследовании по степени, стадии АГ и стратификация риска.

отмечается при назначении нитрендипина или комбинации индапамида с периндоприлом.

Нитрендипин на сегодняшний день является единственным блокатором медленных кальциевых каналов, обладающим доказанным церебропротективным действием. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации инсульта (American Stroke Association, 2011) нитрендипин является препаратом 1-го выбора для профилактики вторичных инсультов. Нитрендипин предупреждает возникновение и прогрессирование цереброваскулярной патологии и когнитивных расстройств, особенно при раннем включении его в схему лечения. Появление на российском фармацевтическом рынке препарата нитрендипина Нитресан (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic) дает возможность оптимизировать профилактику цереброваскулярной патологии у больных АГ. Перспективной представляется в этом плане комбинированная терапия Нитресана с индапамидом.

Изучение затратной эффективности применения АГП позволяет выявлять их экономические преимуще-

Рис. 5. Распределение пациентов в исследовании по величине ИМТ и наличию сопутствующих заболеваний.



ства. Так, при ретроспективном фармакоэкономическом анализе нескольких крупных рандомизированных клинических исследований LIVE [39], TONMS [40], PRESERVE [41], NESTOR [25, 26] индапамид показал лучшие коэффициенты затратной эффективности в сравнении с наиболее часто назначаемыми АГП из разных классов не только в оценке степени снижения АД, но и в оценке регресса гипертрофии левого желудочка и микроальбуминурии.

Таким образом, индапамид, имеющий самый лучший метаболический профиль среди диуретиков, доказанные органопротективные свойства и благоприятно влияющий на прогноз, сохраняет прочные позиции как в моно-, так и в комбинированной терапии АГ [7, 10, 42].

Индап®

Выбор конкретного генерика обусловлен тем, что на сегодняшний день Индап® является единственным генериком индапамида, который соответствует всем требованиям, предъявляемым к качественным генерикам [43–47]:

- производится на территории Евросоюза на современном производстве, сертифицированном в соответствии со стандартами GMP и ISO (International Organization for Standardization);
- зарегистрирован в 20 странах, в том числе 6 странах Евросоюза;
- имеет подтверждение био- и терапевтической эквивалентности двум формам оригинального препарата;
- имеет большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований.

Терапевтическая эквивалентность генерика Индап® в сравнении с обычной (Арифон) и ретардной формой (Арифон ретард) оригинального препарата доказана в многоцентровом российском исследовании [48, 49], проведенном в соответствии с дизайном, рекомендованным Российским кардиологическим обществом (РКО), для проведения сравнительных клинических исследований оригинального препарата и генерика [50].

На фоне монотерапии препаратами Индап®, Арифон и Арифон ретард целевые уровни АД были достигнуты у 50,0, 54,5 и 46,7% пациентов соответственно, тогда как комбинированная терапия (с добавлением лизиноприла в дозе 10 мг) способствовала увеличению частоты нормализации АД: 82,8, 87,5 и 76,7% соот-

ветственно. Достоверных отличий в отношении регистрации побочных явлений по каждому изучаемому препарату и, следовательно, переносимости и безопасности терапии этими препаратами выявлено не было [48, 49].

Результаты исследования позволили заключить, что «назначение в повседневной клинической практике препарата Индап®, для которого наряду с хорошими данными по биоэквивалентности имеются также объективные доказательства терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, можно считать вполне оправданным, если врач выбирает для лечения АГ индапамид» [49].

Восемнадцатилетний успешный опыт использования препарата Индап® в России, данные широкомасштабных проспектов с длительным наблюдением пациентов, проведенных практически во всех регионах РФ и других странах [7, 31, 48, 49, 51–64], свидетельствуют о его метаболической нейтральности, наличии органопротективных свойств и высокой антигипертензивной эффективности, в том числе и у проблемных пациентов (с АГ и сахарным диабетом типа 2, метаболическим синдромом, у пациентов пожилого возраста). Индап® может применяться как в сочетании с липидоснижающими и антигипергликемическими препаратами, так и в комбинации с другими АГП.

Безусловно, стоимость лекарственного препарата должна приниматься во внимание, но она никогда не должна доминировать над эффективностью, переносимостью и безопасностью у конкретного больного. Терапия Индапом доступна большинству пациентов России (средняя стоимость – около 3 руб. в сутки), что в 3 раза дешевле, чем лечение оригинальным препаратом. Наличие полной информации о качестве производства генерика, его фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентности с оригинальным препаратом делает обоснованным проведение фармакоэкономического анализа для определения экономических преимуществ генерика. На рис. 2 представлены данные фармакоэкономической эффективности использования генерика Индап® в сравнении с обычной (Арифон) и ретардной формой (Арифон ретард) оригинального препарата, выражающейся в значительно более низкой стоимости антигипертензивного эффекта.

Программа ПЕРСПЕКТИВА

Программа ПЕРСПЕКТИВА – открытое многоцентровое проспективное исследование. Одним из основных разделов исследовательской программы ПЕРСПЕКТИВА является ее часть, нацеленная на эффективное решение проблемы АГ. Приоритетная цель этого раздела – оценка эффективности терапии препаратом Индап® у пациентов с АГ в виде монотерапии или комбинации с качественными российскими и зарубежными генериками.

Научная программа исследования представляла собой 12-месячное наблюдение пациентов с АГ, получающих препарат Индап® в виде монотерапии или в комбинации с качественными российскими и зарубежными генериками. Исследуемые препараты и сопутствующая терапия назначались в соответствии с утвержденными в РФ инструкциями по их медицинскому применению и рекомендациями РКО.

Рабочей группой проанализированы данные 1192 пациентов (799 женщин и 393 мужчины), находившихся под наблюдением в течение 1 года. Средний возраст пациентов составил $54,12 \pm 3,24$; мужчин – $58,23 \pm 2,88$; женщин – $52,02 \pm 3,06$.

Краткая характеристика пациентов представлена на рис. 3–5. Как видно из рисунков, в группе пациентов на этапе включения исследования ПЕРСПЕКТИВА преобладали женщины – 799 (67%) пациенток, – большая

часть пациентов относилась к работающему населению – 701 (58,8%) человек.

У 716 (60%) пациентов была отмечена II стадия АГ, и 718 (более 60%) человек имели 2-ю степень повышения АД.

Проведенная стратификация риска свидетельствует о преобладании пациентов с высоким – 420 (35,2%) человек – и очень высоким – 392 (32,9%) человека – добавочным риском.

Из ассоциированных клинических состояний почти у каждого третьего пациента – 396 (33,2%) человек – АГ сопутствовала ИБС.

Среди пациентов в соответствии с величиной индекса массы тела (ИМТ) преобладали пациенты с избыточной массой тела: 551 (46,2%) человек – и ожирением: 349 (29,3%) человек.

Более 1/2 пациентов – 632 (53%) человека – наряду с антигипертензивной получали дополнительную сопутствующую терапию. Дополнительная терапия, включая медикаментозную коррекцию модифицируемых ФР, не определялась условиями программы ПЕРСПЕКТИВА, назначалась врачом на основании клинического статуса больного и была отражена в карте пациента.

Всех пациентов, включенных в 1-ю часть программы ПЕРСПЕКТИВА по проблеме АГ, можно разделить на 2 группы: начавших монотерапию препаратом Индап® и сразу стартовавших с комбинированной АГТ.

При включении в программу Индап® был назначен в качестве монотерапии 331 (27,8%) пациенту из 1192 человек. Анализируя тактику назначения АГТ в этой группе пациентов, следует отметить, что решение о монотерапии Индапом было объяснимо клинической ситуацией: большую часть группы составляли пациенты с впервые выявленной АГ – 123 (37,2%) – и длительностью АГ до 5 лет – 128 (38,7%). У большинства (316 человек) в этой группе были I и II стадии АГ (33,5 и 61,9% соответственно), также подавляющее большинство (324 человека) имели 1 и 2-ю степень АГ (39,3 и 58,6% соответственно). У большинства пациентов группы – 229 (69,2%) – отсутствовали ассоциированные клинические состояния и другая сопутствующая патология.

Спустя 1 год монотерапию препаратом Индап® продолжали 272 (82,2%) пациента, целевой уровень был достигнут у 243 (73,4%) из 331 пациента.

Достижение целевого уровня АД по-прежнему остается основой эффективного лечения пациентов с АГ. В соответствии с национальными и международными рекомендациями по диагностике и лечению АГ для пациентов высокого и очень высокого риска оптимальным выбором является рациональная комбинированная терапия [8, 9].

На этапе включения в программу комбинированная АГТ была назначена 861 (72,2%) пациенту. В этой группе преобладали больные с длительностью АГ более 5 лет – 693 (80,5%) человека, 2 и 3-й степенью АГ – 755 (60,6 и 27,1% соответственно) пациентов, II и III стадий АГ – 767 (57,1 и 31,9% соответственно) пациентов, высоким и очень высоким риском – 665 (34,7 и 42,5% соответственно) пациентов. У 528 (61,3%) пациентов диагностированы ассоциированные клинические состояния и другая сопутствующая патология. У 344 (почти 40%) человек АГ была ассоциирована с ИБС.

Из АГП других групп в составе комбинированной терапии с препаратом Индап® чаще всего использовались ИАПФ (55,5%), β-адреноблокаторы (47,8%), блокаторы рецепторов ангиотензина II (30,5%), селективные блокаторы кальциевых каналов (20,7%). В этих группах чаще других применялись следующие генерические препараты: ИАПФ – лизиноприл (Диротон и Лизинотон) и фозиноприл (Фозикард), блокаторы рецепторов ангиотензина II – лозартан (Лозап) и валсартан

(Валз), селективные блокаторы кальциевых каналов – амлодипин (Кардиопин и Нормодипин) и фелодипин (Фелодип), β-адреноблокаторы – бисопролол (Коронал) и метопролола тартрат (Эгилок).

Спустя 1 год комбинированную терапию получали 920 (77,2%) пациентов, целевой уровень был достигнут у 850 (92,4% от числа пациентов, получавших комбинированную терапию) пациентов.

Заключение

Результаты раздела научно-исследовательской, образовательной, оздоровительной программы ПЕРСПЕКТИВА, посвященной проблеме АГ, свидетельствуют о высокой эффективности применения качественных генериков в лечении АГ как в виде монотерапии (на примере генерического препарата индапамида Индап®), так и в составе комбинированной терапии.

Литература

1. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*. 2009; 12: 39–42.
2. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни. Кардиология. Ревматология. М.: Мед. информ. агентство. 2013.
3. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. *Системные гипертензии*. 2014; 1: 73–7.
4. Трухан Д.И., Павлова Т.В., Викторова И.А. Оптимизация немедикаментозного и медикаментозного воздействия на патогенетические факторы развития и течения артериальной гипертензии в рамках новой научно-исследовательской образовательной оздоровительной программы ПЕРСПЕКТИВА. *Справ. поликлин. врача*. 2012; 11: 18–22.
5. Трухан Д.И., Павлова Т.В., Тарасова Л.В. и др. Оптимизация лекарственной терапии артериальной гипертензии в рамках научно-исследовательской, образовательной, оздоровительной программы ПЕРСПЕКТИВА. *Справ. поликлин. врача*. 2014; 1: 16–20.
6. Трухан Д.И., Викторова И.А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: выбор препарата с позиции рациональной фармакотерапии и фармакоэкономической эффективности. *Справ. поликлин. врача*. 2011; 8: 31–4.
7. Павлова Т.В. Роль диуретиков в лечении АГ. *Справ. поликлин. врача*. 2013; 7: 37–41.
8. Рекомендации Европейского общества по АГ. 2013 г. URL: <http://gipertonik.ru/recommendation-european-society>
9. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010. *Системные гипертензии*. 2010; 3: 6–26.
10. Недозода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии: ангелы и демоны. *Рос. кардиол. журн.* 2013; 3: 62–6.
11. Messerli FH, Makani H, Bangalore S et al. Hydrochlorothiazide is inappropriate for first – line antihypertensive therapy. *European Meeting on Hypertension 2009; Milan, Italy. Abstract LB 13*.
12. Гидрохлоротиазид: новые данные о безопасности. URL: http://www.urlsnet.ru/news_1791.htm
13. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменение органов зрения при заболеваниях внутренних органов. М.: Практ. медицина. 2014.
14. Chaffman M, Heel RC, Brogden RN et al. Indapamide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 1984; 3 (28): 189–235.
15. Ferreira R. Thiazide diuretics in hypertension. *E-J ESC Council Cardiology Practice* 2010; 35 (18). URL: www.escardio.org
16. Gargouil YM, Mironneau J. Effects of indapamide on excitation-contraction coupling in smooth muscle of the mammalian portal vein. *Curr Med Res Opin* 1977; 5 (Suppl. I): 55–9.
17. Grimm M, Weidmann P, Meier A et al. Correction of altered noradrenaline reactivity in essential hypertension by indapamide. *Br Heart J* 1981; 4 (46): 404–9.
18. Grose JH, Gbeassor FM, Lebel M. Differential effects of diuretics on eicosanoid biosynthesis. *Prostaglandins Leukot Med* 1986; 2–3 (24): 103–9.
19. Ambrosioni E. Low-dose antihypertensive therapy with 1,5 mg SR Indapamide: results of randomized double-blind controlled studies. *J Hypertens* 1998; 19: 1677–84.
20. Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. Rationale for use in hypertension. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37 (Suppl. 1): 7–12.

21. Бойцов С.А. Эффективность и безопасность комбинации эналаприла и индапамида для лечения артериальной гипертензии 1–2 степени. *Справ. поликлин. врача.* 2008; 11: 32–5.
22. Остроумова О.Д., Стетюра О.Б., Бондарец О.В. Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика: оптимизация эффективности и безопасности. *Системные гипертензии.* 2010; 3: 42–5.
23. Недогада С.В. Периндоприл и его комбинация с индапамидом как основа для дифференцированного и индивидуализированного лечения артериальной гипертензии. *Справ. поликлин. врача.* 2011; 3: 40–1.
24. Искендеров Б.Г., Бурмистрова Л.Ф., Сисина О.Н. Выбор рациональных комбинаций индапамида с различными антагонистами кальция у больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2011; 4: 22–7.
25. Marre M, Garcia-Puig J, Kokot F et al. Effect of indapamide SR on microalbuminuria – the NESTOR study (NatriLix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria) – rationale and protocol for the main trial. *J Hypertens* 2003; 21 (1): 19–24.
26. Marre M, Garcia-Puig J, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction hypertensive patients with type 2 diabetic: the NESTOR study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613–22.
27. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
28. Patel A. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–40.
29. Шляхто Е.В., Зуева И.Б. Влияние антигипертензивной терапии на риск развития деменции и когнитивных расстройств. Результаты исследования HUYET-COG. *Артериальная гипертензия.* 2009; 2: 110–15.
30. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Окончательные результаты программы МИНОТАВР (пациенты с Метаболическим синдромом – эффективность и переносимость Арифона ретард в лечении артериальной гипертензии). *Cons. Med.* 2006; 11: 11–5.
31. Мамедов М.Н., Бадейникова К.К., Дидигова Р.Г. Тиазидоподобные диуретики: расширенные показания к применению у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *Справ. поликлин. врача.* 2010; 12: 42–4.
32. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: preliminary results. *Clin Med J* 1995; 108: 710–7.
33. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. On behalf of the ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849–57.
34. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350 (9080): 757–64.
35. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2046–52.
36. Dablot B, Devereux RD, Kjeldsen SE et al. 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.
37. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. 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.
38. Sever PS, Dablot 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.
39. Gosse PH, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus Enalapril 20 mg: LIFE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465–75.
40. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91: 698–706.
41. Devereux R, Dablot B, Levi D. Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease LVH in systemic hypertension (the PRESERVE trial). *Am J Cardiol* 1996; 78: 61–5.
42. Мамедов М.Н. Возможности применения индапамида на различных этапах сердечно-сосудистого континуума и в отдельных группах пациентов. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 6: 107–11.
43. Якусевич В.В. Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть. *Рацион. фармакотерапия в кардиологии.* 2006; 4: 41–6.
44. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справ. поликлин. врача.* 2012; 4: 32–6.
45. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Выбор антигипертензивного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *CardioSomatika.* 2013; 3: 44–51.
46. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. *Справ. поликлин. врача.* 2013; 5: 21–6.
47. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Cons. Med.* 2013; 11: 45–9.
48. Деев А.Д., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Якусевич В.В. Изучение эффективности и переносимости препарата ИНДАП в сравнении с препаратами АРИФОН и АРИФОН ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 2: 78–82.
49. Деев А.Д., Марцевич С.Ю., Бобкова Л.П. и др. Терапия артериальной гипертензии I и II степени. Оценка терапевтической эквивалентности генерика индапамида в сравнении с обычной и ретардированной формой оригинального препарата. *Справ. поликлин. врача.* 2006; 5: 33–7.
50. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолитецкая В.Г., Кутишенко Н.П. Исследование биоэквивалентности как способ доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика. *Рос. кардиол. журн.* 2005; 2: 76–8.
51. Булкина О.С., Добровольский А.Б., Бритаева В.В., Карпов Ю.А. Влияние индапамида на суточный профиль артериального давления и лабораторные показатели у больных гипертензивной болезнью. *Рос. кардиол. журн.* 1999; 1: 5–15.
52. Захарова Т.И., Куимов А.Д., Хомякова Л.И. Оценка эффективности индапамида в сочетании с ингибитором АПФ у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. *Рос. кардиол. журн.* 2001; 6: 57–9.
53. Куимов А.Д., Липатникова Л.В., Грекова И.Т. и др. Клиническая эффективность индапамида у больных артериальной гипертензией по данным суточного мониторирования артериального давления. URL: <http://www.indap.info/assets/files/28-07-02.pdf>
54. Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Спиридулос Н.А. Клиническая эффективность индапа у пациентов с гипертензивной болезнью. *Южно-Рос. мед. журн.* 2003; 4: 17–9.
55. Поздняков Ю.М. Клинико-экономический анализ эффективности различных индапамидов у больных артериальной гипертензией I и II степени (ВОЗ/МОАГБ 1999 г.). *Южно-рос. мед. журн.* 2004; 4: 36–8.
56. Ефремушкин Г.Г., Кондакова Г.Б., Шахова Т.В. Лечение индапамидом (Индап) пожилых больных с артериальной гипертензией. URL: <http://www.indap.info/assets/files/28-07-06.pdf>
57. Смирнов А.А., Уваров А.В., Надеева О.И. и др. Новые аспекты клинической эффективности индапамида при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. URL: <http://www.indap.info/assets/files/28-07-03.pdf>
58. Стаценко М.Е., Щербакowa Т.Г., Оситова А.О. Органопroteкция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертензией при терапии индапамидом. *Український медичний часопис.* 2008; 2 (64): 61–5.
59. Стаценко М.Е., Щербакowa Т.Г., Оситова А.О. Органопroteкция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертензией при терапии индапамидом. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 4: 49–54.
60. Долженко М.Н. Индапамид – диуретик с нейтральным метаболическим профилем и доказанным кардиопротективным потенциалом. *Артериальная гипертензия.* 2009; 2: 53–7.
61. Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Сравнительная характеристика индапамида и гидрохлортиазида. *Соврем. наукоемкие технологии.* 2010; 2: 100.
62. Корж А.Н. Клиническая эффективность препарата Индап® у больных с артериальной гипертензией и метаболическими факторами риска. *Терапія* 2010; 4: 1–4.
63. Трухан Д.И., Гаврилов А.С., Мазуров А.Л. Коррекция антигипертензивной терапии у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. *Международ. журн. прикладных и фундаментальных исследований.* 2011; 12: 34–5.
64. Савустьяненко А.В. Органопroteкторные свойства Индапамида предотвращают формирование неблагоприятных клинических исходов. *Поликлиника.* 2012; 21: 60–2.

Фиксированная комбинация периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг в лечении плохо контролируемой артериальной гипертонии

Ю.А.Карпов от имени врачей – участников программы ФОРТИССИМО
ФГБУ РКНПК Минздрава России

Эффективная терапия артериальной гипертонии (АГ), одного из основных независимых факторов риска развития инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС), вносит существенный вклад в снижение смертности, связанной с заболеваниями сердца и сосудов [1, 2]. Одним из основных условий эффективности терапии является контроль артериального давления (АД) с достижением целевого уровня ниже 140/90 мм рт. ст. для большинства больных. Применение комбинированной терапии позволяет контролировать АД у большинства больных. В состав комбинированной терапии, как правило, включаются препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) в сочетании с диуретиком или с блокатором кальциевых каналов (БКК) [3]. По данным исследования ПИФАГОР, самая популярная среди врачей – фиксированная комбинация (ФК) периндоприла и индапамида [4]. Эффективность этой комбинации была изучена во многих международных и российских клинических исследованиях [5–10].

После появления новой соли периндоприла аргинина вместо тертбутиламинового соли периндоприла была предложена новая ФК, в которой аргининовая соль периндоприла в дозе 2,5 и 5 мг представлена в комбинации с индапамидом 0,625 мг (Нолипрел А) и 1,25 мг (Нолипрел А форте) соответственно. Недавно появилась новая дозировка Нолипрела А Би-форте, ФК периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг. Эта комбинация рекомендуется в первую очередь больным с неконтролируемым АД на фоне двух антигипертензивных препаратов (АГП), включая диуретик, вместо ранее проводимой терапии, а также больным с недостаточным АД-снижающим эффектом ФК периндоприла 5 мг и индапамида 1,25 мг путем замены ее на 1 таблетку ФК периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг. Такое лечение может способствовать не только улучшению контроля за уровнем АД, но и в полной мере реализовать органопротективный потенциал и благоприятное влияние на прогноз (снижение смертности) этой ФК.

Для ознакомления российских врачей с новой ФК периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг, подтверждения ее эффективности и оценки безопасности при назначении больным с плохо контролируемой АГ на фоне ФК или свободной комбинации препаратов, блокирующих активность РААС и тиазидного диуретика, была организована крупная общероссийская программа **ФОРТИССИМО**, проводившаяся под эгидой Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ).

Материалы и методы

Целью программы было подтвердить эффективность и безопасность ФК периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг в достижении целевого уровня АД у больных с плохо контролируемой АГ на фоне ФК или свободной комбинации препаратов,

блокирующих активность РААС и тиазидного диуретика. Для выполнения этой цели было запланировано включение в программу более 2 тыс. пациентов с АГ, и были приглашены принять участие около 700 терапевтов и кардиологов из 35 регионов Российской Федерации. Предполагалось, что каждый врач включит в программу 3 больных из числа наблюдаемых в амбулаторной практике.

Программа была запланирована как открытая проспективная многоцентровая наблюдательная несравнительная. Включались: мужчины и женщины старше 18 лет с эссенциальной АГ, с недостаточным контролем АД (систолическое АД – САД 160–200 мм рт. ст. и диастолическое АД – ДАД не более 110 мм рт. ст. на приеме у врача) на фоне приема ФК или свободных комбинаций ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) с диуретиком гидрохлоротиазидом (ГХТ); стабильным течением АГ и стабильной антигипертензивной терапией (АГТ) в последние 3 мес до включения в программу, согласные участвовать в программе.

Не включались: больные моложе 18 лет; с симптоматической АГ; сахарным диабетом типа 1 (СД 1) и декомпенсацией СД 2; с противопоказаниями к приему периндоприла и индапамида и известными аллергическими реакциями на них; с тяжело протекающими заболеваниями (стенокардия III–IV функционального класса, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность III–IV функционального класса, острый инфаркт миокарда – ИМ или острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес; почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 30 мл/ч; нарушения функции печени).

АД определялось в кабинете врача по методу Короткова в положении больного сидя, через 5 мин отдыха, трижды с расчетом среднего значения, утром через 24 ч после приема ФК периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг.

На визите включения определялась приверженность пациента терапии по опроснику Мориски–Грина и по решению врача в соответствии с инструкцией по применению препарата назначалась ФК периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг вместо ИАПФ/БРА + ГХТ со следующего дня после визита. Остальная терапия, назначенная пациенту, оставалась без изменений. Продолжительность программы составляла 12 нед, в течение которых было 4 визита пациента к врачу:

Визит 0 (В0) – назначение ФК периндоприла аргинина 10 мг и индапамида 2,5 мг вместо ИАПФ/БРА + ГХТ со следующего дня после визита включения. Остальная терапия, назначенная пациенту, оставалась без изменений. В карту вносились результаты анализов: калий, глюкоза, общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП), креатинин, мочевая кислота, ге-

моглобин, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), общий анализ мочи, микроальбуминурия (если они проводились в предшествующие 3 мес).

В1 – визит через 2 нед: регистрация уровня АД и проводимого лечения (возможность снижения дозы до ФК периндоприла аргинина 5 мг и индапамида 1,25 мг).

В2 – визит через 1 мес терапии: регистрация уровня АД и проводимого лечения.

В3 – визит после 2 мес: регистрация уровня АД и проводимого лечения (возможна коррекция терапии или присоединение других АГП – добавление амлодипина 5 мг при АД > 140/90 мм рт. ст.).

В4 – заключительный визит через 3 мес: регистрация уровня АД и проводимого лечения (в карту вносились результаты анализов: калий, глюкоза, общий ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, креатинин, мочевая кислота, гемоглобин, СОЭ, общий анализ мочи, микроальбуминурия, если они проводились).

Вся информация по больному вносилась в индивидуальную регистрационную карту врачом, отвечающим за программу. Во время программы наблюдения нет каких-либо дополнительных ограничений диеты или физической активности. Безопасность лечения оценивалась в течение всей программы, на каждом визите пациента. В случае развития любого нежелательного явления (НЯ), которое происходило в период проведения программы, информация вносилась в «Форму регистрации нежелательных явлений».

Анализ эффективности проводился по динамике снижения АД (общая, по группам в зависимости от исходного САД, от предшествующей терапии; приверженности терапии). В качестве основных критериев эффективности были: динамика САД и ДАД в мм рт. ст. (В1–В4); достижение целевых уровней АД. Также оценивалось влияние терапии на качество жизни (Опросник качества жизни SF-36) и с помощью анкеты Мори-ски–Грина оценивалась приверженность пациентов лечению.

Все параметры анализировались с помощью методов описательной статистики с указанием для каждого параметра числа больных, среднего значения, стандартной ошибки, минимального и максимального значений.

Результаты программы

Программа проводилась в 51 регионе РФ, и в ней приняли участие 700 врачей. Были включены 2120 пациентов, из которых 151 (7,12%) по разным причинам преждевременно выбыли из исследования. Остальные 1969 (92,88%) пациентов завершили программу в соответствии с протоколом. Основными причинами преждевременного выбывания пациентов из исследования (99 больных, или 64,24% от числа выбывших) были: утрата контакта с пациентом (41; 27,15%); отказ пациента (29; 19,21%) и НЯ (27; 17,88%).

Среди пациентов – 718 (33,87%) мужчин и 1397 (65,90%) женщин. У 5 (0,24%) пациентов пол не был указан в картах индивидуального наблюдения. Средний возраст пациентов составил 59,0 года (22–88 лет), старше 65 лет – 24,1%. Анализ показал, что женщины, включенные в наблюдение, были значительно ($p < 0,00001$) старше (средний возраст $60,2 \pm 9,8$ года), чем мужчины ($56,6 \pm 9,4$). Большинство (52,12%) больных работали. Длительность заболевания в среднем составила 11,0 года (от 0,5 года до 44 лет).

При включении среднее значение САД (САД_{ср}) составило $171,1 \pm 13,5$ мм рт. ст., а ДАД_{ср} – $98,5 \pm 8,4$ мм рт. ст. У 99 (4,67%) включенных пациентов ДАД было выше 110 мм рт. ст., а у 50 (2,36%) САД – выше 200 мм рт. ст. Кроме того, у 323 (15,24%) пациентов САД было ниже 160 мм рт. ст., а у 9 (0,42%) – ниже 140 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) при включении была от 48 до 120 уд/мин, в среднем – 76,4 уд/мин.

Факторы риска. У большинства включенных больных имелись факторы риска: ожирение (объем талии у мужчин более 102 см, у женщин более 88 см) – 1344 (63,40%) больных; случаи ранних проявлений сердечно-сосудистой патологии в семейном анамнезе (инсульт/ИМ в возрасте до 55 лет) – 635 (29,95%); общий ХС более 6,5 ммоль/л – 1038 (48,96%); курение – 465 (21,93%); СД 2 – 307 (14,48%).

Поражение органов-мишеней и ассоциированные заболевания. Поражение органов-мишеней в виде гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) было у 1846 (87,08%) больных; изменение сосудов сетчатки по гипертоническому типу – 1775 (83,73%); протеинурия (микроальбуминурия) – 271 (12,78%). Ассоциированные с АГ заболевания в виде ИБС с постинфарктным кардиосклерозом были у 168 (7,92%) больных.

Инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе у 155 (7,31%) больных; атеросклероз периферических сосудов (пережимающая хромота) – 131 (6,18%); аневризма брюшного отдела аорты – 5 (0,24%). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I–II функционального класса была у 1027 (48,44%) больных. Сопутствующие заболевания: хроническая обструктив-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование ФОРТИССИМО

	n=2120
Мужчины	718 (33,87%)
Женщины	1397 (65,90%)
Средний возраст женщин, лет	60,2±9,8
Средний возраст мужчин, лет	56,6±9,4
Средняя длительность АГ, лет	11,0 (от 0,5 до 44)
САД _{ср} , мм рт.ст.	171,1±13,5
ДАД _{ср} , мм рт.ст.	98,5±8,4
Средняя ЧСС, уд/мин	76,4 (от 48 до 120)
Исходный уровень АД (САД/ДАД)	
140–159/90–99	23 (1,08%)
160–179/100–109	1162 (54,81%)
>180/>110	921 (43,44%)
Факторы риска	
Ожирение	1344 (63,40%)
Наличие сердечно-сосудистых заболеваний в семейном анамнезе	635 (29,95%)
Общий ХС > 6,5 ммоль/л	1038 (48,96%)
Курение	465 (21,93%)
СД 2	307 (14,48%)
Ассоциированные заболевания	
ГЛЖ	1846 (87,08%)
Изменения сосудов сетчатки	1775 (83,73%)
Протеинурия	271 (12,78%)
ИБС с постинфарктным кардиосклерозом	168 (7,92%)
Атеросклероз периферических сосудов	131 (6,18%)
Аневризма брюшного отдела аорты	5 (0,24%)
ХСН I–II функционального класса	1027 (48,44%)
ХОБЛ/бронхиальная астма	98 (4,62%)
Заболевания суставов	543 (25,61%)
Подagra	44 (2,08%)
АГТ	
Диуретики	1779 (83,92%)
ИАПФ	1656 (78,11%)
β-АБ	1055 (49,76%)
БКК	630 (29,72%)
БРА	387 (18,25%)
АИР	43 (2,03%)

ная болезнь легких (ХОБЛ)/бронхиальная астма – у 98 (4,62%) больных; заболевания суставов – у 543 (25,61%); подагра – у 44 (2,08%).

АГТ до включения. Принимаемые группы АГП при включении: диуретики – 1779 (83,92%) больных; ИАПФ – 1656 (78,11%); β -адреноблокаторы (β -АБ) – 1055 (49,76%); БКК – 630 (29,72%); БРА – 387 (18,25%) и агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР) – 43 (2,03%). Следует отметить, что в соответствии с критериями включения должны были включаться только пациенты, принимающие ФК или свободные комбинации ИАПФ или сартанов с диуретиками. Однако реально этому критерию удовлетворяли 1713 (80,80%) пациентов. Более жесткому критерию включения удовлетворяли всего 787 (37,12%) пациентов (табл. 1).

Другая АГТ. В соответствии с протоколом больные продолжали принимать БКК, β -АБ и АИР в период участия в программе. β -АБ принимали 52,56% на В0 и 52,11% больных на В4; БКК – 20,87 и 26,92% на В0 и В4; АИР – 2,29 и 2,74% соответственно.

Приверженность терапии до включения. С помощью анкеты Мориски–Грина оценивалась приверженность пациентов лечению. Максимальную сумму баллов (4) получили 955 (45,05%) пациентов; 3 балла – 398 (18,77%); 2 балла – 297 (14,01%); 1 балл – 261 (12,31%) и 0 баллов – 209 (9,86%).

Антигипертензивная эффективность. С исходного $171,0 \pm 13,3$ мм рт. ст. САДср после первых 2 нед терапии (В1) снизилось и составило $148,6 \pm 13,4$ мм рт. ст. Можно отметить, что САД уже в течение первых 2 нед терапии снизилось на $22,4 \pm 13,35$ мм рт. ст. На В2 после 1 мес терапии САДср составило $139,1 \pm 11,9$ мм рт. ст., что соответствует дополнительному снижению САД с прошлого визита еще на $9,5 \pm 12,65$ мм рт. ст. На В3 после 2 мес терапии САДср нормализовалось до $132,8 \pm 10,0$ мм рт. ст. и дополнительное снижение САД от предыдущего значения составило $6,3 \pm 10,95$ мм рт. ст. Через 3 мес терапии САД составило $129,5 \pm 8,7$ мм рт. ст. и снижение САД – на $3,3 \pm 9,35$. Общее снижение САД за 3 мес терапии от исходного составило $41,5 \pm 11,0$ ($p < 0,00001$).

Исходное ДАДср с $98,6 \pm 8,3$ мм рт. ст. изменилось после первых 2 нед терапии до $88,8 \pm 7,9$ мм рт. ст., снижение составило $10,0 \pm 8,1$ мм рт. ст. На В2 после 1-го месяца терапии ДАД было $84,6 \pm 7,3$ мм рт. ст., произошло дополнительное снижение ДАД на $4,2 \pm 7,6$ мм рт. ст. На В3 после первых 2 мес терапии ДАД составило $81,7 \pm 6,8$ мм рт. ст., изменения ДАД – $2,9 \pm 7,05$ мм рт. ст. А на В4 после 3 мес терапии ДАД – $80,1 \pm 6,1$ мм рт. ст., снижение составило $1,6 \pm 6,45$. Снижение ДАД за 3 мес наблюдения произошло на $18,5 \pm 7,2$ ($p < 0,00001$); рис. 1. Выраженность снижения САД и ДАД была одинаковой у мужчин и женщин и нарастала по мере продолже-

ния лечения. Проведенный дополнительно анализ показал, что контролируемое снижение АД наблюдалось во всех группах с различным исходным уровнем АД (рис. 2).

Анализ эффективности терапии в отдельных группах пациентов, в частности в группе принимавших до включения одновременно диуретики и ИАПФ, а также в группе пациентов, принимавших до включения одновременно диуретики и БАР, показал, что результаты практически совпадают с изменениями АД по всей популяции в целом.

Доза ФК периндоприла и индапамида. Из 1969 больных, завершивших протокол, через 3 мес терапии (В4) продолжали принимать ФК периндоприла и индапамида 1873 пациента, или 95,12%; на разных визитах были переведены на прием Нолипрела А форте 87 (4,42%) пациентов и Нолипрела А 9 (0,46%) пациентов. Основной причиной такого перевода было избыточное снижение АД.

Нежелательные явления. Как уже отмечалось, 151 (7,12%) пациент по разным причинам преждевременно выбыл из исследования. Из них 41 пациент выбыл вследствие утраты врачом контакта с пациентом, 29 – из-за отказа пациента, 27 – из-за НЯ; у 25 пациентов причина преждевременного выбывания не была указана; 12 пациентов выбыли из-за серьезных НЯ, 8 – из-за неэффективности терапии, 5 – из-за несоблюдения режима приема препарата, 2 – по решению врача, 1 – из-за отсутствия в аптеке исследуемого препарата, 1 – из-за резкого снижения АД. Остальные 1969 (92,88%) пациентов завершили программу в соответствии с протоколом. Всего НЯ отмечены у 85 (4,01%) пациентов. Серьезные НЯ были у 12 (0,57%) пациентов. Это 2 случая смерти и 10 случаев различных госпитализаций. Среди других НЯ наиболее часто встречались такие, как сухой кашель (1,13%), головокружение (0,90%), слабость (0,71%), головная боль (0,66%) и др.

Рис. 2. Динамика САД в зависимости от исходного уровня.

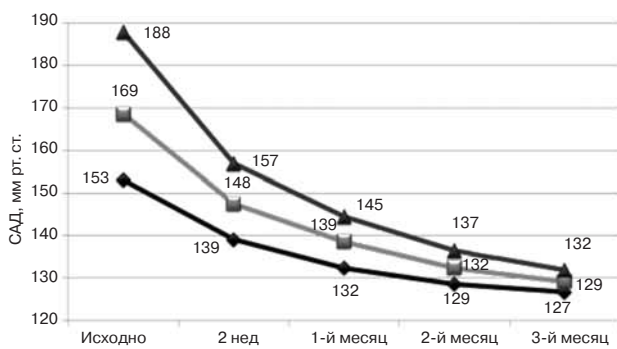


Рис. 1. Выраженность антигипертензивного эффекта ФК периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг в течение исследования ФОРТИССИМО.

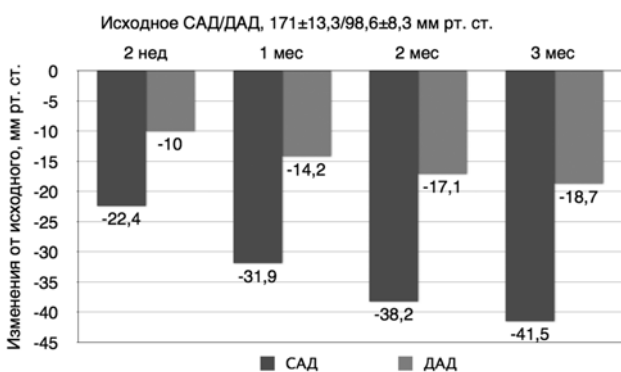
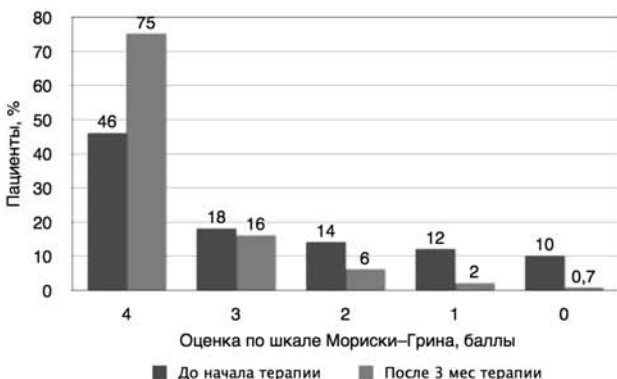


Рис. 3. Программа ФОРТИССИМО: влияние терапии ФК периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг на приверженность терапии (сумма баллов по опроснику Мориски–Грина).



Лабораторные показатели. В конце исследования было отмечено небольшое снижение таких показателей, как гемоглобин, СОЭ, глюкоза крови, креатинин, общий ХС, ЛПНП, ТГ и мочевая кислота (статистически значимое), а ХС ЛПВП немного увеличился (статистически значимо). Калий крови был без изменений (табл. 2).

Оценка качества жизни. До начала терапии средняя сумма баллов по опроснику Мориски–Грина была $2,78 \pm 1,39$, а после 3 мес терапии она статистически значимо ($p < 0,00001$) увеличилась до $3,61 \pm 0,77$ (рис. 3).

После 3 мес терапии ФК периндоприла и индапамида результаты по всем 8 шкалам универсального опросника качества жизни SF-36 (физического функционирования, ролевой деятельности, телесной боли, общего здоровья, жизнеспособности, социального функционирования, эмоционального состояния, психического здоровья) статистически значимо ($p < 0,00001$) увеличились по сравнению с исходными показателями. По результатам лечения 31,08% пациентов оценили лечение как «отличное», еще 54,60% – «хорошее», 10,97% – «удовлетворительное», 0,56% – оценкой «без изменений». Ухудшение состояния не отметили ни один из пациентов, завершивших курс 3-месячной терапии.

Врачи в 37,38% случаев оценили результаты лечения оценкой «отлично», еще в 49,26% случаев – «хорошо», в 4,16% случаев – «удовлетворительно». Только в одном случае врач оценил результаты лечения оценкой «без изменений». Ухудшение состояния врачи не отметили ни в одной из регистрационных форм.

Обсуждение полученных результатов

Частота контроля АД, которая достигается в клинических исследованиях, не воспроизводится в реальной амбулаторной практике [11]. Причины неэффективного лечения больных АГ несколько, одна из основных заключается в недостаточной настойчивости некоторых врачей лечить АГ более энергично и даже агрессивно. Причем проявляется это не только в недостаточном знании современных рекомендаций и преувеличении значения антигипертензивной монотерапии, но и в низкой приверженности больных (как частый пропуск препаратов, так и лечение только при ухудшении состояния). Стратегии, которые упрощают схему лечения, уменьшают или вовсе отменяют период титрации дозы или доз препаратов, оптимизируют эффективность и переносимость, будут в значительной степени способствовать улучшению контроля АД у пациентов с АГ.

Программа ФОРТИССИМО была организована РМОАГ для демонстрации преимуществ ФК АГП в повседневной клинической практике. Для контроля АД используются комбинации из нескольких АГП. В последние годы в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по лечению АГ наблюдается тенденция к повышению значимости и частоты применения комбинированной АГТ для дости-

жения целевого уровня [1–4]. ФК ИАПФ с диуретиком остается одной из наиболее предпочтительных при АГТ [3]. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ показаны к применению этой комбинации – диабетическая и недиабетическая нефропатия, микроальбуминурия, ГЛЖ, СД, метаболический синдром, пожилые больные, изолированная систолическая АГ, а также при высоком сердечно-сосудистом риске [1]. Однако основное показание для перевода или назначения комбинированной терапии – это неэффективные монотерапия или комбинации других препаратов.

Периндоприл и индапамид в разных дозах были хорошо изучены в исследованиях (PROGRESS, EUROPA, ASCOT, HYVET, ADVANCE) с оценкой антигипертензивной эффективности, органопротекции и влияния на риск сердечно-сосудистых осложнений при долгосрочном применении [10, 12–15]. Периндоприл, один из компонентов этой ФК, – это препарат, который, по данным недавнего метаанализа исследований с применением препаратов, блокирующих РААС у больных с высоким риском без сердечной недостаточности, во многом обеспечил ИАПФ первенство в снижении риска смерти от всех причин по сравнению с сартанами [16].

Индапамид широко применяется в лечении АГ, причем эффективность и метаболическая нейтральность позволяют рекомендовать его как основного представителя класса диуретиков. Например, в британских рекомендациях индапамид наряду с хлорталидоном указан как приоритетный диуретик в моно- и комбинированной терапии АГ [17]. Следует отметить, что сегодня ФК периндоприла и индапамида единственная.

Антигипертензивная эффективность ФК периндоприла и индапамида в разных дозах (от низких до высоких) была установлена во многих международных и российских клинических исследованиях. В российском исследовании СТРАТЕГИЯ (Сравнительная программа по оценке эффективности нолипрела у пациентов с артериальной гипертензией с недостаточным контролем артериального давления) изучалась эффективность ФК периндоприла и индапамида в дозах 2/0,625 и 4/1,25 мг у 1726 (проанализировано 1638 правильно заполненных карт) больных АГ с недостаточным контролем АД [5]. Была продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность этих комбинаций.

В ходе исследования OPTIMAX II было изучено влияние метаболического синдрома по критериям NCEP ATP III на контроль АД у больных АГ, получающих низкодозовую ФК периндоприла и индапамида в дозе 2/0,625 мг [6]. В это проспективное наблюдение длительностью 6 мес были включены 24 069 больных (АД_{ср} при включении составило 162/93 мм рт. ст.). Частота нормализации АД составила от 64 до 70% в зависимости от режима назначения ФК периндоприла 2/0,625 мг – как начальная терапия, замена или допол-

Таблица 2. Влияние терапии на результаты биохимического анализа крови

	В0	В4	p
Калий, ммоль/л	$4,34 \pm 1,29$	$4,33 \pm 1,35$	0,86
Глюкоза, ммоль/л	$5,35 \pm 1,07$	$5,14 \pm 0,91$	$p < 0,00001^*$
Креатинин, мкмоль/л	$85,6 \pm 16,1$	$83,6 \pm 20,4$	$p < 0,00001^*$
Общий ХС, ммоль/л	$5,84 \pm 1,09$	$5,18 \pm 0,84$	$p < 0,00001^*$
ЛПНП, ммоль/л	$3,28 \pm 1,07$	$2,82 \pm 0,87$	$p < 0,00001^*$
ЛПВП, ммоль/л	$1,36 \pm 0,52$	$1,41 \pm 0,48$	$p = 0,00039^*$
ТГ, ммоль/л	$1,75 \pm 0,69$	$1,56 \pm 0,55$	$p < 0,00001^*$
Мочевая кислота, ммоль/л	$287,6 \pm 83,1$	$278,0 \pm 76,3$	$p < 0,00001^*$

*Различия статистически значимы.

нительная терапия, и была независима от наличия или отсутствия метаболического синдрома.

В многоцентровом открытом проспективном исследовании СТРАТЕГИЯ А (Российская программа по оценке эффективности Нолипрела А форте у пациентов с артериальной гипертонией высокого риска и недостаточным контролем артериального давления) изучалась возможность оптимизации лечения больных АГ с помощью присоединения новой ФК периндоприла аргинина и индапамида 5/1,25 мг (Нолипрел А форте) у 3680 больных АГ высокого и очень высокого риска, имеющих несмотря на постоянный в течение не менее 4 нед прием АГП САД > 140 мм рт. ст. и/или ДАД > 95 мм рт. ст. [7].

Лечение проводилось до включения любыми классами АГП в виде монотерапии или свободных комбинаций. К предшествующей терапии всем включенным больным была присоединена ФК периндоприла аргинина и индапамида в дозе 5/1,25 мг. Больным, ранее получавшим ИАПФ/сартаны или диуретики с антигипертензивной целью, эти препараты заменялись на ФК периндоприла аргинина и индапамида со следующего дня терапии. При необходимости доза ФК периндоприла аргинина и индапамида удваивалась (2 таблетки в сутки). На фоне лечения ФК периндоприла и индапамида 5/1,25 мг (1–2 таблетки) через 3 мес у 2296 больных АГ, завершивших исследование, САД снизилось до 128,7 мм рт. ст. (–29,6 мм рт. ст.; $p < 0,00001$), ДАД – до 80,0 мм рт. ст. (–15,1 мм рт. ст.; $p < 0,00001$). Исследование СТРАТЕГИЯ А показало, что присоединение или перевод на ФК периндоприла аргинина и индапамида 5/1,25 мг позволяет достигнуть целевого уровня АД у 81,5% больных.

Адекватный контроль за уровнем АД с помощью ФК периндоприла и индапамида обеспечивает органопroteкцию. В контролируемом исследовании PICXEL было показано, что применение ФК периндоприла и индапамида 2/0,625 мг более эффективно уменьшает ГЛЖ, чем монотерапия высокими дозами ИАПФ эналаприла, и обеспечивает лучший контроль АД [8]. Это было первое исследование, в котором изучалось влияние на гипертрофированный миокард ФК в качестве стартовой терапии.

По данным исследования PREMIER (Preterax in Albuminuria Regression), ФК периндоприла и индапамида в большей степени, чем эналаприл, уменьшал выраженность альбуминурии у больных СД 2 и АГ, причем независимо от влияния на уровень АД [9]. В этом контролируемом исследовании принял участие 481 больной (окончательный анализ по 457 больным) СД 2, АГ и микроальбуминурией, рандомизированных в 2 группы, получавших либо ФК периндоприла и индапамида 2/0,625 мг с увеличением при необходимости до 8 и 2,5 мг соответственно, либо эналаприла 10 мг с увеличением до 40 мг при необходимости в течение 12 мес.

Применение ФК периндоприла и индапамида (длительность в среднем 4,3 года) у 11 140 больных СД 2 и высоким риском осложнений в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease – preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) значительно снизило риск развития основных сердечно-сосудистых событий, включая смерть [10].

По данным программы ФОРТИССИМО, назначение ФК периндоприла аргинина и индапамида в дозах 10/2,5 мг у 2120 больных с плохо контролируемой АГ вместо свободных или фиксированных комбинаций ИАПФ или БАР с диуретиком ГХТ привело к значительному снижению АД со 171/99 до 130/80 мм рт. ст. в течение 3 мес, причем заметное снижение до 149/89 мм рт. ст. наступило уже через 2 нед лечения. Целевой уровень АД был достигнут у 84% больных, у которых ранее была неэффективной комбинация

разных препаратов. ФК периндоприла и индапамида оказалась эффективной в контроле АД независимо от проводимой ранее терапии (ИАПФ или БАР с диуретиками, иные комбинации).

В рамках программы ФОРТИССИМО удалось решить и еще одну существенную проблему – терапевтическую инертность врачей. В целом ряде исследований было установлено, что почти в 1/2 всех случаев у больного с неконтролируемым АД на приеме у врача не изменяется схема лечения: ни увеличения доз препаратов, ни присоединения или замены АГП. В программе ФОРТИССИМО, во-первых, у врача была реальная альтернатива в виде перевода с неэффективной ФК или свободной комбинации препаратов, блокирующих РААС, и диуретика ГХТ на полнотитровую ФК периндоприла и индапамида как условие участия в исследовании. А во-вторых, во многих случаях это означало существенное упрощение схемы лечения. Такой подход привел к достижению целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) в 84% случаев при высокой безопасности лечения.

Программа ФОРТИССИМО – одно из немногих и единственное среди крупномасштабных (2120 больных) российских исследований, в котором была изучена приверженность АГТ с помощью простого метода Мориски до включения и в конце 3-месячного периода. Как и предполагалось, приверженность оказалась низкой вначале и существенно увеличилась (почти в 2 раза) в конце. Однако анализ показал, что частота достижения целевого уровня АД была почти одинаковой как в группе с исходно низкой приверженностью, так и с высокой. Эффективность не зависела от ранее проводимой терапии, возраста, пола, факторов риска и ассоциированных клинических состояний. Эти данные свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности полнотитровой комбинации периндоприла и индапамида.

Заключение

По данным ФОРТИССИМО, назначение ФК периндоприла и индапамида в дозах 10 и 2,5 мг у 2120 больных с плохо контролируемой АГ приводит к значительному снижению АД и достижению целевого уровня АД у 84% больных. ФК периндоприла и индапамида оказалась эффективной в контроле АД независимо от проводимой ранее терапии (ИАПФ или БАР с диуретиками), что связано как с высоким антигипертензивным действием ФК периндоприла и индапамида, так и с преодолением терапевтической инертности и упрощением схемы лечения.

Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
2. 2013 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31 (7): 1281–357.

3. Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: Optimal combination therapy. Eur Heart J 2011; 32 (20): 2499–506.
4. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека. 2009; 12: 98–103.
5. Мартынюк Т.В., Колос И.П., Чазова И.Е. от имени соисследователей программы СТРАТЕГИЯ. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации малых доз периндоприла/индапамида у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики (многоцентровое открытое проспективное исследование СТРАТЕГИЯ). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2007; 6 (8): 21–7.
6. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Мартынюк Т.В. Первые итоги Российского исследования СТРАТЕГИЯ А (Российская программа по оценке эффективности НолитРела А форте у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска и недостаточным контролем артериального давления) – на пути оптимизации антигипертензивной терапии у больных АГ высокого риска. Системные гипертензии. 2010; 4.
7. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associated metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. Vascular Health Risk Management 2008; 4 (2): 443–51.
8. Dahlöf B, Gosses P, Gueret P et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICSEL study. J Hypertens 2005; 23: 2063–70.
9. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. Hypertension 2003; 41: 1063–71.
10. ADVANCE Collaborative Group. Effects of 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: 828–40.
11. 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).
12. The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
13. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–8.
14. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. 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.
15. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. NEJM 2008; 358: 1887–98.
16. Vark van LC, Bertrand M, Akkerhuis 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 (16): 2088–97.
17. Nice guidelines. Management of hypertension in adults in primary care. Update of clinical guidelines 18 and 34, 2011; <http://www.nice.org.uk>



Пресс-релиз

Новые терапевтические возможности контроля гипертензии: современный антагонист рецепторов ангиотензина – Эдарби® (азилсартана медоксомил)

Артериальная гипертензия (АГ) в современном мире стала проблемой глобального масштаба: борьба с этим грозным заболеванием включена в национальные программы здравоохранения всех развитых и многих развивающихся стран. Повышенное внимание к АГ основано на результатах масштабных эпидемиологических и клинических исследований, которые неоднократно демонстрировали выраженное неблагоприятное влияние повышенного артериального давления (АД) на риск сердечно-сосудистых событий, в том числе смерти от сердечно-сосудистых причин (S.MacMahon и соавт., 1990; S.Lewington и соавт., 2002; C.Lawes и соавт., 2003). В частности, доказана прямая взаимосвязь между повышенным АД и ростом как заболеваемости, так и смертности, связанных с инсультами и ишемической болезнью сердца (M.Ezzati et al., 2002; C.Lawes и соавт., 2002). Именно поэтому сегодня ак-

туален поиск оптимальных средств для успешной терапии АГ.

Фармацевтическая компания «Такеда», создавшая в свое время кандесартан, разработала современный блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА), обладающий улучшенной фармакокинетикой, – препарат азилсартана медоксомил под торговым наименованием Эдарби®.

В феврале 2011 г. Эдарби® был одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения АГ у взрослых, а в начале 2012 г. препарат появился на фармацевтическом рынке Европы. В России Эдарби® одобрен Министерством здравоохранения РФ в феврале 2014 г., доступные дозировки – 40 и 80 мг.

Эдарби® – пролекарство с активным метаболитом

Действующее вещество препарата – азилсартана медоксомил, является специфическим БРА [1].

После приема внутрь посредством эфирного гидролиза в желудочно-кишечном тракте и печени азилсартана медоксомил превращается в активную форму – азилсартан, высокоселективный БРА. Биодоступность препарата составляет 60%, он достигает максимальной концентрации в крови за 1,5–3 ч, 55% препарата выводится из организма через желудочно-кишечный тракт, 42% – почками. Фармакокинетика азилсартана не зависит от приема пищи.

Эффективность терапии доказана

Основное действие препарата азилсартан – гипотензивное. Показание для применения препарата – эссенциальная гипертензия.

1. Азилсартан действует эффективнее по сравнению с другими сартанами:

- по данным клинического измерения АД и суточного мониторирования АД показано статистически достоверное превосходство в снижении АД по сравнению с препаратами валсартан [2], кандесартан [3] и олмесартан [4].

2. Азилсартан действует быстро: в течение 2 нед терапия Эдарби® приводит к такому же снижению АД, что и терапия валсартаном в течение 4 нед [2].

3. Азилсартан обеспечивает контроль АД на протяжении 24 ч: прием 1 таблетки препарата поможет удерживать систолическое АД на уровне целевого (ниже 140 мм рт. ст.) даже в предутренние часы. В клиническом сравнении препарата с олмесартаном (40 мг в день) и валсартаном (320 мг в день) [5] доказан более эффективный 24-часовой контроль АД при приеме азилсартана.

В экспериментальных исследованиях было показано, что Эдарби® связывается с рецепторами к ангиотензину более прочно, чем другие БРА (олмесартан, телмисартан, валсартан). Именно этим объясняется более быстрый, длительный и выраженный антигипертензивный эффект препарата.

Более эффективный контроль АД существенно улучшает прогноз пациентов с АГ, ведь у них уменьшение давления даже на 5 мм рт. ст. снижает риск смертности от инсульта на 14% и от ишемической болезни сердца – на 9% [6, 7].

Помимо эффективного снижения АД азилсартан (Эдарби®) продемонстрировал ряд дополнительных благоприятных эффектов в экспериментальных исследованиях: повышение толерантности к глюкозе и чувствительности тканей к инсулину, увеличение экспрессии PPAR-γ и адипонектина [8], а также снижение прогрессирования альбуминурии, протеинурии [9] и подавление пролиферации клеток сосудистой стенки [10].

Благоприятный профиль безопасности

Безопасность лечения Эдарби® оценена в общей сложности у 4814 пациентов, получавших терапию азилсартаном в разных дозировках. В большинстве случаев нежелательные реакции были легкими и не зависели от дозировки препарата, пола и возраста пациентов. Частота побочных эффектов сопоставима с таковыми у других сартанов.

Антигипертензивные препараты из группы сартанов демонстрируют высокую эффективность. Они являются препаратами выбора для лечения АГ в сочетании со многими сопутствующими заболеваниями. Высокая антигипертензивная активность и благоприятный профиль безопасности азилсартана медоксомила могут обеспечить лучшую приверженность пациентов долгосрочной терапии и оптимальный контроль АД у пациентов.

Сведения о компании «Такеда»

Компания «Такеда» насчитывает более 230 лет успешной деятельности. «Такеда» была основана в 1781 г, стала корпорацией в 1925 г. Ранее география присутствия компании «Такеда» в основном ограничивалась фармацевтическими рынками Японии и США, однако в настоящее время благодаря приобретению компании «Никомед» компания вышла за существовавшие ранее рамки. В настоящее время «Такеда» является крупнейшим фармпроизводителем в Азии и Японии, входит в Топ-15 фармацевтических компаний мира. Ее штат насчитывает более 19 тыс. человек в 90 странах. Компания разрабатывает и производит лекарственные препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических расстройств, воспалительных процессов, заболеваний в области гастроэнтерологии, неврологии, а также онкологии.

Литература

1. Azilsartan medoxomil (Edarbi) the eighth ARB. *Med Lett Drugs Ther* 2011; 16 (53): 1364.
2. Sica D et al. *J Clin Hypertens* 2011; 13: 467–72.
3. Rakugi H et al. *Hypertens Res* 2012; 35: 552–8.
4. Bakris GL, Sica D, Weber M et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens* 2011; 13 (2): 81–8.
5. White WB, Weber MA, Sica D et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 413–20.
6. Stalmer R. *Hypertension* 1991; 17 (Suppl. 1): I16–I20.
7. Lewington S et al. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
8. Iwai M. *AJH* 2007; 20: 579–86.
9. Kusumoto K et al. *Eur J Pharmacol* 2011; 669: 84–93.
10. Kajiyama T et al. *J Hypertens* 2011; 29: 2476–83.



Антиаритмический потенциал ранолазина: от теории к практике

Б.А.Татарский

ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее распространенных аритмий, наличие которой ассоциировано со значительной заболеваемостью, смертностью и затратами здравоохранения [1]. Несмотря на значимые достижения в понимании электрофизиологических механизмов инициации и поддержания ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается симптоматическим. Оно включает в себя профилактическую антикоагуляцию и фармакологическую терапию, направленную на удержание синусового ритма (СР) или коррекцию частоты желудочковых ответов [2]. Ни одна из этих стратегий не является приоритетной, но проведенные исследования [3, 4] показали, что длительное наличие нормального СР является более выгодным, поскольку может увеличивать выживаемость.

На сегодняшний день все рекомендованные антиаритмические препараты (ААП) для лечения ФП, как правило, обладают лишь умеренной эффективностью и связаны с риском возникновения осложнений, в первую очередь желудочковых аритмий. Вероятно, это обусловлено тем, что применяемые препараты были разработаны для лечения желудочковой аритмии, и из-за этого, как правило, имеют ощутимое негативное влияние на желудочковую проводимость и увеличивают риск возникновения проаритмии [5]. Так, использование препаратов IC-класса из-за проаритмогенного действия противопоказано пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) и тяжелой дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), поскольку может способствовать инициации желудочковой аритмии. Препараты, основное действие которых – ингибирование быстрого компонента калиевого тока замедленного выпрямления (IKr), например дофетилид и соталол, могут значительно удлинять интервал QT и, как следствие, способствовать развитию тахикардии типа torsade de pointes (TdP). Использование амиодарона сопряжено со значительным числом токсических эффектов. Таким образом, проаритмические и органотоксические эффекты могут ограничивать применение ААП у больных с ФП [6].

Учитывая сказанное, назрела потребность в более безопасных и эффективных ААП. Представляется, что эффективность ААП обусловлена их интегральным влиянием на критические компоненты аритмии, определяемые молекулярными мишенями на уровне клеточных мембран, под которыми понимают многочисленные селективные трансмембранные токи через ионные каналы и насосы [7].

Как было отмечено в ряде экспериментальных работ [8, 9], существуют ионные каналы, специфичные только для предсердий, например, сверхбыстрый компонент калиевого тока замедленного выпрямления (IKur) и калиевый ток, активируемый ацетилхолином (IKACH). Вместе с тем специфическая блокада IKur может увеличивать длительность потенциала действия (ДПД) и, следовательно, предсердный эффективный рефрактерный период (ЭРП), не вызывая изменений электрофизиологических параметров желудочков. Ремоделирование, индуцированное ФП, уменьшает амплитуду IKur и может изменить его чувствительность к

блокировке, ставя под сомнение полезность этого принципа.

Кроме того, выделены ионные каналы, которые присутствуют в двух камерах сердца, но ингибирование этих каналов преимущественно приводит к изменениям электрофизиологических свойств предсердий, а не желудочков. Эти мишени включают каналы натрия (Na⁺-каналы), ответственные за быстрый ток натрия (INa), и, возможно, IKr. Некоторые блокаторы раннего INa влияют на параметры, зависящие от Na⁺-каналов только в предсердиях: при длительном применении уменьшаются максимальная скорость нарастания потенциала действия – ПД (Vmax) и скорость проведения, увеличивается диастолический порог возбуждения и вызывается постреполяризационная рефрактерность (ПРР) преимущественно в предсердиях [10, 11].

Не исключено, что модуляция экспрессии белков ионных каналов предсердий может стать новой терапевтической концепцией. ААП, предназначенные для таких каналов/белков, получили название «предсердно-селективных» или «предоминантных». Следует еще раз подчеркнуть, что, в отличие от предсердно-специфических (изолированное действие только на активность предсердных каналов), эти препараты преимущественно ингибируют в большей степени предсердные токи, чем желудочковые. Следовательно, их применение должно сопровождаться меньшим риском желудочковых аритмий.

Потенциальный интерес представляет производное пиперазина – ранолазин, содержащий энантиомерные формы (S- и R-ранолазин) с молекулярной структурой, близкой к лидокаину (ААП IB-класса). Препарат был запатентован в 1986 г. и утвержден в начале 2006 г. для пациентов, у которых сохраняется симптоматика при стандартной антиангинальной терапии. Ранолазин пролонгированного действия разрешен к использованию Европейским агентством по оценке лекарственных средств в качестве симптоматического лечения пациентов с хронической стабильной стенокардией, резистентной к другой лекарственной терапии стенокардии [12].

Это стало возможным на основании ряда проведенных исследований [13–15], в которых ранолазин продемонстрировал антиишемический и антиангинальный эффекты. Высказано предположение, что ранолазин уменьшает ишемию миокарда путем воздействия на внутренний поздний Na⁺-ток (INaL), который увеличивался при сердечной недостаточности и ишемии миокарда [16].

Вместе с тем в исследовании MERLIN-TIMI 36 (Metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in NSTEMI ACS) не наблюдалось значимого улучшения относительно первичных конечных точек смерти и повторных ишемических событий в группе ранолазина, но при непрерывной амбулаторной записи электрокардиограмм в течение первых семи дней было отмечено сокращение количества некоторых аритмий, в том числе новых эпизодов ФП. По сравнению с плацебо терапия ранолазином приводила к уменьшению количества эпизодов желудочковой тахикардии (ЖТ) и впервые возникшей ФП [17].

Предпосылками к изучению антиаритмических свойств ингибитора I_{NaL} ранолазина явились полученные данные о важной роли Na^+ , кальция (Ca^{2+}), калия (K^+) и ионообменников в генерации аритмической деятельности. На сегодняшний день представлены доказательства гипотезы о различии некоторых биофизических свойств (например, состояния инактивации) Na^+ -каналов и морфологии ПД в предсердиях и желудочках, что позволяет за счет предсердно-селективной блокады каналов Na^+ эффективно подавлять ФП, не вызывая желудочковую аритмию [18, 19].

Представляется, что свойственные Na^+ -каналам функции необходимы для поддержания трансмембранного электрохимического градиента Na^+ и регулирования электрической активности сердца. В норме активация вольтажзависимых Na^+ -каналов формирует подъем (фаза 0) ПД. Во время этой фазы 0 (деполяризация) огромное количество ионов Na^+ входит в клетку через активированные Na^+ -каналы, создавая внутренний I_{Na} . Начальная активация является основным фактором, определяющим быстрое движение вверх и амплитуду ПД. Этот ток длится всего несколько миллисекунд, прежде чем происходит инактивация Na^+ -каналов. Конформационные изменения происходят в каждом канале от инактивированного состояния к состоянию покоя (закрытия) во время реполяризации. Таким образом, быстрые Na^+ -каналы закрываются и будут активны при следующей деполяризации мембраны в течение последующего ПД; затем открываются потенциалзависимые кальциевые каналы [20].

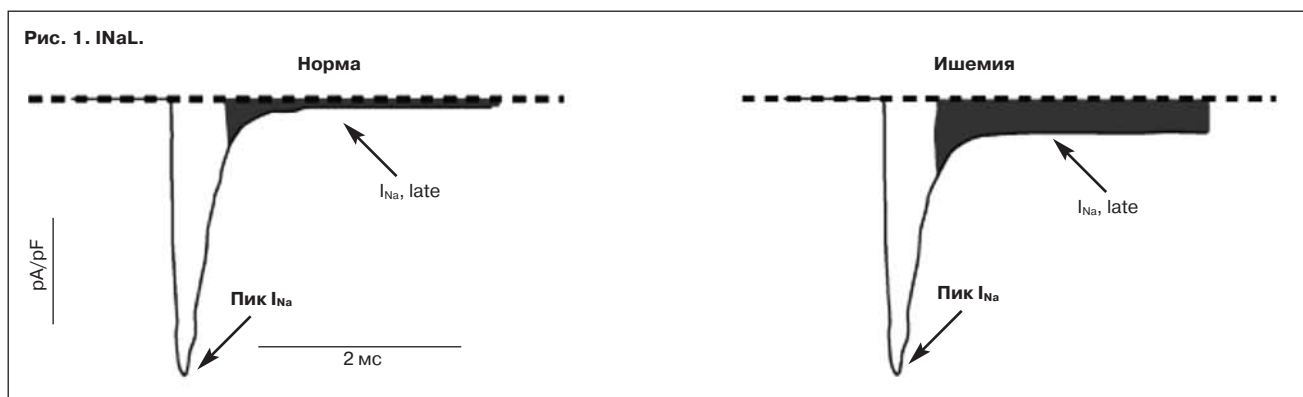
Тем не менее небольшой процент Na^+ -каналов остается незакрытым либо вновь открывается: открытие и закрытие происходит спонтанно во время фазы плато. В патологическом состоянии Na^+ -каналы или не могут закрыться, или вновь открываются слишком поздно, что обеспечивает устойчивый ток ионов Na^+ внутрь клетки в течение всей систолы. Этот ток называют «поздним», «устойчивым» или «постоянно-входящим» током Na^+ , чтобы отличить его от пика или переходного I_{Na} в фазе 0. Хотя I_{NaL} очень мал (1% от пика I_{Na}), его длительность в 50–100 раз больше, и сохраняется он в течение всей фазы плато ПД желудочков, а также волокон Пуркинью [21] (рис. 1).

Некоторые формы дисфункции кардиальных Na^+ -каналов являются непосредственными причинами увеличения I_{NaL} : а) задержка или отсутствие инактивации открытых каналов (например, длительное открытие); б) повторное или позднее открытие каналов, которые находились в нестабильном инактивированном состоянии; в) быстрое восстановление каналов из состояния инактивации [22]. Величина I_{NaL} в кардиомиоцитах может увеличиваться вследствие приобретенных заболеваний, таких как сердечная недостаточность, гипертрофия ЛЖ, гипоксия/ишемия, воспаление, окислительный стресс, влияние гормонов щитовидной железы или врожденные (наследственные) мутации в $SCN5A$ и канале взаимодействующих белков, что является причиной синдрома удлинения QT [3, 23].

В нормальном миокарде желудочков при частоте сердечных сокращений 60 уд/мин поздний I_{Na} -опосредованный приток Na^+ во время плато ПД составляет около 30% от общего притока Na^+ через натриевые каналы. Этот приток на II этапе может увеличиваться в несколько раз: так, повышение I_{NaL} в 5 раз в течение ПД плато может удвоить общий приток Na^+ в миоциты во время сердечного цикла. В этой ситуации Na^+ -приток на II этапе выше, чем во всех других фазах ПД, вместе взятых. Представляется, что количество внутриклеточного Na^+ возрастает в 2 этапа во время ПД: один из них продолжается в течение нескольких миллисекунд в фазе 0 ПД, другой продолжается сотни миллисекунд в течение фазы плато ПД [24].

Такое повышение Na^+ приводит к увеличению внутриклеточного Ca^{2+} через натрий-кальциевый обмен. Натрий-кальциевый обменник (Na^+/Ca^{2+}) является трансмембранным белком цитоплазматической мембраны, транспортирующей ионы Ca^{2+} из клетки в обмен на поступающие в клетку ионы Na^+ (механизм антипорта). Обменник использует энергию, накопленную в электрохимическом градиенте Na^+ , пропуская 3 иона Na^+ в клетку по градиенту концентрации и выводя 1 ион Ca^{2+} из клетки против градиента концентрации (вторично-активный транспорт). Na^+/Ca^{2+} -обменник может работать в двух разных направлениях. В своем прямом режиме он устраняет Ca^{2+} из клетки для достижения диастолического расслабления (в дополнение к обратному захвату Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум). В реверсивном режиме (как правило, во время ПД) он перемещает Ca^{2+} в клетку в обмен на элиминацию транссарколемного Na^+ [25].

Деятельность и направление транспорта Na^+/Ca^{2+} -обменника зависит от количества белка, мембранного потенциала и концентрации внутриклеточных Na^+ и Ca^{2+} . Накопление Na^+ через I_{NaL} способствует обратному режиму Na^+/Ca^{2+} -обменника и, следовательно, уменьшению общего количества клеток для устранения Ca^{2+} из цитозоля. В миоцитах существуют градиенты концентраций Na^+/Ca^{2+} , поддержка этих градиентов необходима для формирования ПД и реакции клетки на определенный стимул. Градиент концентрации Ca^{2+} поддерживается двумя транспортными белками цитоплазматической мембраны – Ca^{2+} -аденозинтрифосфатазой (Ca^{2+} -АТФаза) и Na^+/Ca^{2+} -обменником. Ca^{2+} -АТФаза имеет высокое сродство к ионам кальция, но относительно невысокую скорость работы, а Na^+/Ca^{2+} -обменник, наоборот, имеет невысокое сродство, но высокую скорость переноса Ca^{2+} (до 5 тыс. ионов Ca^{2+} в секунду). Поэтому эти два белка дополняют друг друга: при высоких концентрациях Ca^{2+} внутри клетки (деполяризация мембраны) обменник быстро выводит кальций, после чего Ca^{2+} -АТФаза еще больше понижает концентрацию Ca^{2+} до обычных значений. При натрий-кальциевом обмене вход одного иона Ca^{2+} снаружи внутрь клетки сопровождается выходом трех ионов Na^+ , и мембрана заряжается с внешней стороны положительно, а изнутри – отрица-



тельно. Другими словами, вход Ca^{2+} посредством обмена на Na^+ электрогенен и должен приводить к гиперполяризации мембраны [26].

Долгосрочная перегрузка Na^+ приводит к перегрузке Ca^{2+} и поздней постдеполяризации (ППД). Если перегрузка Na^+ превышает 12–15 ммоль/л (в 3 раза выше нормальной концентрации Na^+), рост Ca^{2+} вызывает повторное высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Физиологически при клеточном возбуждении Ca^{2+} освобождается из саркоплазматического ретикулума через специализированные Ca^{2+} -каналы (рианодиновые рецепторы) в ответ на трансмембранное поступление ионов Ca^{2+} . Во время диастолы рианодиновые рецепторы обычно закрыты, но при наличии в них функциональных дефектов или при избыточном содержании ионов Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме они могут открываться. Как уже отмечалось, при выведении одного иона Ca^{2+} во время диастолы он с помощью $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника замещается тремя ионами Na^+ из внеклеточного пространства, в результате происходит суммарная деполяризация с движением внутрь клетки положительно заряженных ионов – транзитный входящий ток ионов, лежащий в основе ППД [27, 28].

Таким образом, этот выброс Ca^{2+} может спровоцировать аритмию, поскольку каждое колебание Ca^{2+} активирует натрий-кальциевый обмен, который путем создания внутреннего тока Na^+ через этот обменник может привести к ППД. Если этот ток достаточно велик, он может спровоцировать дополнительный ПД и тем самым образовать механизм аритмии на основе эктопического сокращения. Этот процесс, способствуя возникновению ППД, проявляет триггерную активность и может приводить к увеличению вариабельности ПД (от сокращения к сокращению) и инициации ЖТ. Кроме того, ионные каналы распределены неравномерно по желудочкам: гетерогенное расположение ионных каналов приводит к трансмуральной неоднородности относительно величины I_{NaL} и, следовательно, ДПД, что может вызывать TdP [29].

Пагубные последствия патологических поздних I_{Na} включают:

- а) диастолическую деполяризацию в течение фазы 4 ПД, которая может привести к патологическому автоматизму;
- б) увеличение ДПД вследствие деполяризационного эффекта увеличения Na^+ -потока в фазе плато ПД, что может привести к ранней постдеполяризации (РПД) и триггерной активности;
- в) увеличение пространственно-временных различий реполяризации, способствующее re-entry;
- г) увеличение Na^+ -потока с изменением Ca^{2+} -гомеостаза, что может привести к Ca^{2+} -альтернации и ППД (рис. 2) [30].

Следовательно, патологические условия и препараты, приводящие к увеличению поздних I_{Na^+} -каналов, ассоциированы с активацией трех механизмов тахикардии: патологического автоматизма, постпотенциалов и re-entry. Как результат этой активации – ФП, желудочковые тахикардии, включая TdP.

Следует учитывать, что основным фактором, вызывающим РПД, является увеличение продолжительности ПД, в результате чего восстанавливается инaktivированный ток ионов Ca^{2+} через каналы L-типа (I_{CaL}), в результате чего происходит движение ионов Ca^{2+} внутрь клетки, что приводит к деполяризации. В желудочках РПД может привести к TdP или даже фибрилляции желудочков (ФЖ); в предсердиях РПД может служить триггером для начала re-entry [30].

Следовательно, экспериментально получены доказательства важной роли изменений ряда селективных трансмембранных токов в аритмогенезе. Некоторые доклинические исследования показали, что ранолазин

может иметь антиаритмический потенциал, ингибируя ряд ионных токов, важных для генеза трансмембранного сердечного ПД. Так, ранолазин в желудочках: а) ингибирует позднюю фазу I_{NaL} , ожидаемый эффект заключается в сокращении продолжительности ПД; б) уменьшает задержку активации I_{K} , ожидаемый эффект заключается в удлинении ППД. В предсердиях в дополнение к блокаде I_{NaL} и I_{K} ранолазин замедляет пик I_{Na} . Как и многие другие ААП, ранолазин может ингибировать другие ионные каналы. Было показано, что ранолазин ингибирует I_{K} , медленный компонент калиевого тока замедленного выпрямления (I_{Ks}) и Ca^{2+} токов ($\text{I}_{\text{K}} > \text{I}_{\text{Ca}} > \text{I}_{\text{Ks}}$) [31, 32].

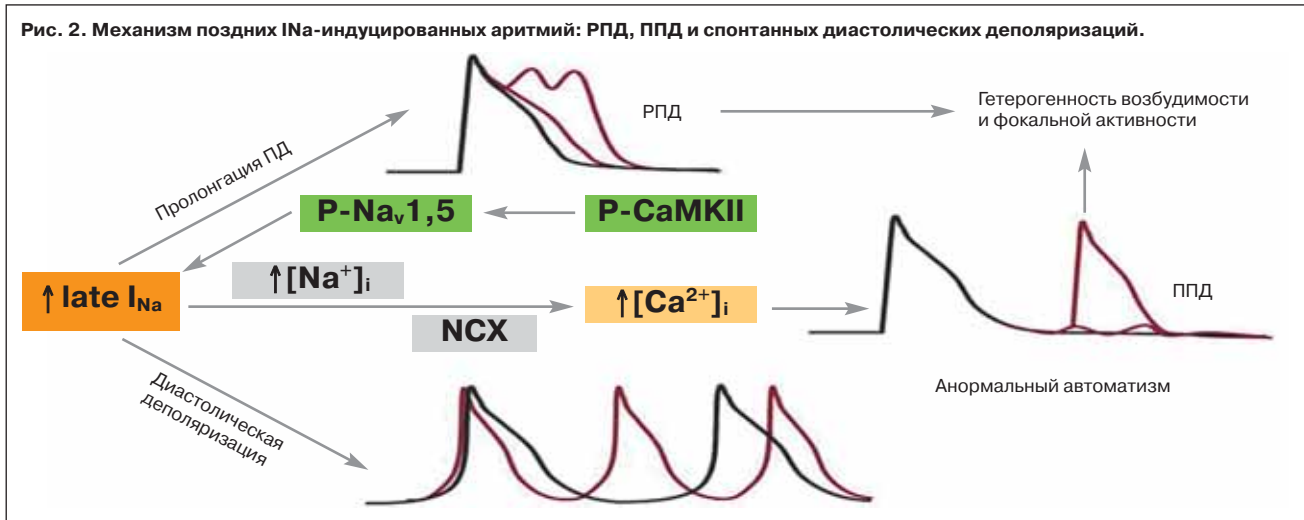
Таким образом, существуют доказательства в поддержку гипотезы о том, что предсердно-селективная блокада Na^+ -каналов может эффективно подавлять ФП, не вызывая желудочковую аритмию. Как уже отмечалось, эта концепция вытекает из вывода, что некоторые биофизические свойства (например, состояние инактивации) Na^+ -каналов и морфология ПД в предсердиях отличаются от желудочков. Ранолазин «пользуется» этими различиями, создавая значимое снижение параметров, связанных с Na^+ -каналами, в предсердии собак, но не в желудочках, что приводит к эффективному подавлению ФП в концентрациях, вызывающих минимальное или полное отсутствие влияния на электрофизиологию желудочков. Предсердная селективность ранолазина и его антифибрилляторная эффективность были продемонстрированы *in vitro* и *in vivo* на моделях животных [33, 34].

Учитывая особенности действия препарата на ионные составляющие электрической работы кардиомиоцита, представляется обоснованным определить возможную роль препарата в лечении аритмий, в частности у больных с ФП. Кроме того, обоснованием для использования ранолазина может служить следующее: помимо блокирования I_{NaL} ранолазин также является «предсердно-селективным» блокатором быстрых Na^+ -каналов. Блокаторы быстрых Na^+ -каналов будут проявлять селективность для предсердной, а не желудочковой ткани, когда соблюдены определенные условия: препараты должны связываться преимущественно с инактивированными, а не открытыми или закрытыми каналами и быстро диссоциироваться в покое. Ингибирование ранних I_{Na} ранолазином проявляется преимущественно в предсердиях и существенно зависит от частоты, что согласуется с дифференциальным эффектом (предсердия против желудочков) на V_{max} , длительностью P-волны и продолжительностью QRS. Различия в электрофизиологических свойствах предсердий и желудочков приводят к тому, что в предсердии мембранный потенциал покоя больше деполяризован, чем в желудочках, и потенциал полумаксимальной инактивации I_{Na} приблизительно на -10 мВ более отрицательный [32].

Следовательно, в предсердии меньше каналов полностью восстанавливаются, но остаются в инактивированном, препаратсвязанном состоянии. Так как сродство с препаратом ниже в покое, чем в инактивированном состоянии канала, ранолазин преимущественно «выходит» из каналов в состоянии покоя. Это условие выполняется в желудочке, когда большая часть Na^+ -каналов выходит из инактивации во время диастолы и, следовательно, это позволяет «выйти» препарату. Кроме того, есть компонент предсердной специфичности, обусловленный определенными состояниями благодаря высокой частоте предсердных сокращений при ФП, что еще больше усиливает блокаду Na^+ -каналов [33].

В терапевтических значимых концентрациях (1–10 μM) ранолазин проявляет антиаритмические свойства в желудочках, в первую очередь из-за своего мощного эффекта подавления I_{NaL} , в то время как в предсердии – в основном благодаря его эффекту по-

Рис. 2. Механизм поздних INa-индуцированных аритмий: РПД, ППД и спонтанных диастолических деполяризаций.



давления ранних I_{Na} . В отличие от блокады пика I_{Na} ингибирование I_{NaL} не влияет напрямую на пик I_{Na} -опосредованных параметров, таких как V_{max} , ПРП и диастолический порог возбуждения [32].

Было отмечено [11], что в миоцитах предсердий пациентов с персистирующей ФП ингибирующий эффект ранолозина на I_{NaL} был сильнее у больных с ФП по сравнению с пациентами на СР. Ранолозин также подавлял преждевременное сокращение в правом предсердии и снижал диастолическое напряжение. В эксперименте у собак ранолозин подавлял триггеры ФП, которые возникали в «муфтах» легочных вен [35]. Было также отмечено, что ранолозин купирует ФП в ацетилхолиноопосредованной модели *in vitro*, – в этом исследовании ранолозин был более эффективен, чем лидокаин в купировании персистирующей ФП и предотвращении индукции ФП. При сравнении с пропафеноном, который достаточно выраженно подавлял I_{Na} -опосредованные параметры как в предсердиях, так и в желудочках, ранолозин обладал способностью в создании мощного подавления I_{Na} -опосредованных параметров только в предсердиях. Функциональная активность этих препаратов в подавлении пика I_{Na} и I_{Kt} в решающей степени зависит от камер сердца, а также от частоты [36].

Таким образом, подводя итог роли сердечных натриевых каналов $NaV1.5$ поздних потоков в генерации аритмической деятельности, можно констатировать, что основными функциями Na^+ -каналов являются поддержание трансмембранного электрохимического градиента Na^+ и регулирование электрической активности сердца. Открытие Na^+ -каналов миоцитов в течение короткого хода вверх ПД способствует пику I_{Na} и инициирует связь между возбуждением и сокращением, а открытие Na^+ -каналов вне хода вверх ПД способствует I_{NaL} -деполяризующему току, сохраняющемуся на протяжении всего плато ПД. Представляется, что небольшой физиологический I_{NaL} не является критическим для нормальной электрической или сократительной функции сердца. Вместе с тем I_{NaL} снижает реполяризующий ток, продлевает ДПД и повышает клеточную нагрузку Na^+ . Усиление I_{NaL} в патологических условиях (хроническая сердечная недостаточность – ХСН, каналопатии и др.) способствует формированию РПА и ППА и вызывает аритмию, спонтанную диастолическую деполяризацию и клеточную Ca^{2+} -перегрузку. Это, в свою очередь, увеличивает пространственную и временную дисперсию реполяризации и может привести к re-entry-аритмии.

Следует учитывать, что экстраполяция полученных *in vitro* результатов в клиническую практику должна быть сделана с большой осторожностью. Отсутствие вегетативных и гормональных влияний, которые могут

существенно модулировать сердечную электрофизиологию и тем самым – фармакологические реакции на препараты, относится к числу ограничений *in vitro* препаратов. Кроме того, проведенные эксперименты проводились с использованием «здоровых» предсердий и желудочков, а ФП обычно развивается при наличии структурного и электрического ремоделирования, которое может существенно повлиять на фармакологический ответ.

Вместе с тем высока вероятность, что селективная блокада быстрых и медленных Na^+ -каналов может обеспечить купирование ФП без проаритмических осложнений, которые демонстрируют классические блокаторы быстрых Na^+ -каналов, поскольку установлено значимое снижение параметров, связанных с Na^+ -каналами в предсердии, при минимальном либо полном отсутствии влияния на электрофизиологию желудочков при использовании ранолозина. К сожалению, клинические исследования оценки купирующей антиаритмической активности ранолозина были малочисленными, а плацебо-контролируемые клинические исследования, специально проверяющие эту гипотезу, не проводились.

Клинические исследования с применением ранолозина

Недавние клинические исследования [37, 38] показали, что разовая доза 2000 мг ранолозина может быть эффективной **в качестве интермиттирующей терапии с конверсией ФП** у 77% пациентов, включая лиц со структурными заболеваниями сердца без существенных побочных реакций. Ранолозин давали внутрь 18 пациентам с впервые возникшей или пароксизмальной ФП длительностью не более 48 ч: 13 из 18 пациентов восстанавливали СР в течение 6 ч от начала введения. В другом исследовании [39] для определения купирующего эффекта ранолозина были обследованы 20 пациентов в возрасте от 45 до 73 лет (65% мужчин) с документированными эпизодами ФП длительностью менее 48 ч. Критериями включения в исследование являлись анамнез сердечных приступов с внезапным началом не чаще 1 раза в 2–3 мес. В 6 случаях была диагностирована ИБС, в 11 – ИБС и артериальная гипертензия, в 2 – умеренный митральный стеноз, в одном – дилатационная кардиомиопатия. У 1/3 пациентов основное заболевание сочеталось с обструктивным заболеванием легких, у 1/2 – с сахарным диабетом. Диаметр левого предсердия составил у 3 пациентов 40 мм, у остальных – более 45 мм, предсердный индекс объема превышал 28 мл/м². У 6 больных фракция выброса ЛЖ составила менее 40%, у остальных – сохранена. Лечение ранолозином представляло собой однократный прием внутрь 2000 мг. Эта доза была выбрана, поскольку она

составляла 100% максимальной рекомендуемой суточной дозы препарата аналогично применению высоких доз пропафенона или флекаинида при использовании стратегии интермиттирующей терапии [40, 41].

Лечение считалось успешным, если интервал между приемом препарата и трансформацией в СР составлял 6 ч и меньше при отсутствии побочных эффектов. В случаях успешного лечения ранолозином в стационаре, на амбулаторном этапе больные самостоятельно принимали препарат в подобранной дозе. Ранолозин рекомендовалось принимать в течение первых 10 мин после начала эпизода ФП. Из обследованных 20 пациентов с длительностью пароксизма ФП менее 48 ч купирующий эффект ранолозина отмечался у 14 (70%) больных. Они были выписаны с рекомендацией приема препарата для амбулаторного (самостоятельного) купирования рецидивирующей ФП. У этих больных продолжительность ФП до стационарного лечения была от 10 до 48 ч, временной интервал трансформации в СР не оценивался, поскольку все пациенты принимали разные ААП. Средний период наблюдения составил 16 ± 4 мес: из 14 пациентов один выбыл из исследования из-за отказа принимать препарат. Из оставшихся пациентов у двоих не отмечались рецидивы ФП за период наблюдения, что не позволяет исключить трансформацию симптомной формы в бессимптомную.

У 11 больных было отмечено 79 эпизодов ФП, препарат был эффективен в 58 (73%) случаях. Среднее время купирования пароксизмов ФП составило $5 \pm 2,7$ ч. В 2 случаях пароксизмы купировались через 10 ч после приема ранолозина, при этом за медицинской помощью пациенты не обращались. В 3 случаях, несмотря на развившийся пароксизм ФП, пациенты препарат не принимали. Большинство этих случаев объяснялось хорошей переносимостью эпизодов аритмии. Из общего количества (79 эпизодов) ФП в 3 случаях потребовалось обращение за медицинской помощью: у одного пациента пароксизм длился более 8 ч (купировался без дополнительного лечения в приемном отделении больницы), у двоих больных эпизод ФП был купирован в стационаре.

За время наблюдения на фоне приема пероральной купирующей терапии ранолозином не отмечено уменьшения числа пароксизмов по сравнению с началом исследования, хотя количество госпитализаций и обращений за медицинской помощью значительно уменьшилось. Изменения длительности интервалов *PQ*, *QRS*, *QTc* не регистрировались за весь период наблюдения. Побочные эффекты и проаритмические эффекты за время наблюдения не отмечались. К окончанию исследования из 11 пациентов двое выбыли из исследования: у одного из них ФП трансформировалась в постоянную форму, другому из-за возникновения частых эпизодов ФП потребовалось назначение протекторной антиаритмической терапии. Принимая во внимание безопасность ранолозина у пациентов со структурными заболеваниями сердца [38], интермиттирующая терапия с использованием ранолозина может иметь более широкое применение, нежели использование ААП IC-класса (пропафенон или флекаинид).

Плацебо-контролируемых клинических исследований, специально проверяющих гипотезу о возможном **протекторном эффекте** ранолозина, также пока не проводилось. Правда, в настоящее время заканчивается пилотное исследование RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An ELectrical Cardioversion) по оценке трех доз ранолозина (низкая, средняя и высокая) для профилактики ФП после эффективной электрической кардиоверсии (ЭКВ), срок наблюдения составил 16 нед, окончание исследования – ноябрь 2013 г. [42].

Представляется, что при назначении протекторной антиаритмической терапии пациентам с рецидивирующей

ФП следует ориентироваться на продолжительность и характер аритмии, тип и тяжесть симптомов, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, проводимости атриовентрикулярного узла и профиля безопасности лечения. Значительные сложности представляет собой выбор протекторной терапии при лечении ФП у пациентов с ХСН [43].

На сегодняшний день в литературе представлено одно небольшое исследование [44], в котором 7 пациентов получали ранолозин с целью **контроля ритма ФП после неэффективности ААП**. Каждый пациент ранее принимал хотя бы один стандартный ААП (дофетилид, соталол, пропафенон, флекаинид или амиодарон) в дозах, максимально переносимых или клинически безопасных. Два пациента перенесли катетерную абляцию: у каждого из этих пациентов развивался рецидив ФП в период от нескольких часов до 3 дней после восстановления СР. Авторы констатируют, что ранолозин оказался эффективным в поддержании СР у большинства пациентов, когда традиционные методы лечения оказались неэффективными.

В другом пилотном исследовании [45] были обследованы 18 пациентов в возрасте от 40 до 67 лет (10 мужчин и 8 женщин) с документированными рецидивирующими приступами **персистирующей ФП и ХСН I–III функционального класса (ФК)** с сохраненной систолической функцией по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца на фоне приема ранее назначенной антиаритмической терапии, требующей проведения ЭКВ. Из 18 включенных пациентов в 8 случаях была диагностирована стабильная ИБС, в 10 – ИБС и артериальная гипертензия. У 4 пациентов основное заболевание сочеталось с obstructивным заболеванием легких, у 7 – с сахарным диабетом. Диаметр левого предсердия у всех пациентов был более 40 мм, предсердный индекс объема превышал 30 мл/м², фракция выброса ЛЖ составила 45% и более. У 4 пациентов была диагностирована ХСН I ФК, у 11 – ХСН II ФК, у 3 больных – ХСН III ФК. Пациенты постоянно принимали стандартную терапию лечения ХСН. Длительность ФП составила в среднем $3,2 \pm 1,3$ года, все пациенты до включения в исследование принимали ААП: 5 пациентов – соталол (240–320 мг/сут), 7 – амиодарон (200 мг/сут), 2 – β -адреноблокаторы (метопролол суцинат 100 мг/сут), остальные – сочетание амиодарона и β -адреноблокатора. На фоне приема такой антиаритмической терапии рецидивирование эпизодов ФП сохранялось, и, несмотря на то что их количество несколько снизилось, почти каждый рецидив требовал проведения ЭКВ. Последний эпизод ФП длился от 2 нед до 5 мес. Пациенты получали антикоагулянтную терапию с достижением целевых значений международного нормализованного отношения. Все ААП отменяли за 5 периодов полувыведения до проведения ЭКВ, амиодарон – за 4 нед. Ранолозин назначали в дозе по 500 мг 2 раза в день за 3 дня до проведения ЭКВ, а при хорошей переносимости доза увеличивалась до 1000 мг 2 раза в день в течение всего периода наблюдения. Длительность наблюдения составила 1 год. К моменту проведения ЭКВ фармакологическое купирование ФП было отмечено в двух случаях. В первом случае эпизод ФП был длительностью 1,5 мес, в другом – 4 мес (у пациентов была ХСН I ФК). Этот факт представляется малообъяснимым, поскольку у этих больных никогда ранее не отмечалась спонтанная либо медикаментозная трансформация ФП, и СР восстанавливался только после проведения ЭКВ. Эти пациенты были выведены из исследования, хотя в дальнейшем принимали ранолозин с удовлетворительным эффектом (регистрировались редкие пароксизмы ФП, купирующиеся самопроизвольно). ЭКВ проведена 16 пациентам. Проведенный анализ показал, что из 16 пациентов в

одном случае отсутствовал эффект процедуры (больная относилась к ХСН III ФК), во всех остальных случаях проведение ЭКВ было успешным. В среднем требовалось $1,6 \pm 1,7$ разряда, а эффективным разряд был при 276 ± 79 Дж.

При контрольных осмотрах через 3 мес у двух пациентов были отмечены рецидивы ФП: в одном случае пароксизм купировался самопроизвольно через 5 ч, и был продолжен прием препарата (в дальнейшем за весь период наблюдения у этого больного отмечались редкие эпизоды ФП, купирующиеся самостоятельно). В другом случае эпизод был устойчивым, купирован ЭКВ, но пациент выведен из исследования из-за отказа принимать препарат. Через 6 мес из 14 пациентов у 11 (78%) регистрировался стойкий СР, у 3 (22%) отмечались рецидивы ФП: у одного спустя 3,5 мес отмечался устойчивый эпизод, у остальных – через 5 мес приема ранолазина (из этих двух пациентов у одного отмечался устойчивый эпизод, у другого – эпизод купировался самопроизвольно).

Таким образом, через 6 мес (первая промежуточная точка) эффект ранолазина был отмечен у 12 из 14 пациентов. К концу наблюдения стойкий СР отмечался у 10 (71%) пациентов, у одного – редкие эпизоды ФП со спонтанным купированием, у 3 человек возникли устойчивые рецидивы ФП. Можно сделать заключение, что через 1 год приема ранолазина протекторный эффект был отмечен у 11 (73%) из 15 пациентов, восстановивших СР после проведения ЭКВ.

Следует сразу оговориться, что, возможно, за время наблюдения возникали бессимптомные пароксизмы ФП, не отмеченные пациентами и не регистрируемые во время контрольных осмотров. В 3 случаях пациенты обращались с жалобами на перебои в области сердца, расцениваемые как эпизод ФП, но при осмотре в одном случае выявлена нечастая предсердная экстрасистолия, в двух других – умеренная синусовая тахикардия. Побочные эффекты отмечались в 3 случаях: у одного пациента отмечалась тошнота, у двух – запоры, ни в одном случае не потребовалось отмены препарата. Изменения длительности интервалов *PQ*, *QRS*, *QTc* не регистрировались за весь период наблюдения.

Оценивая протекторный эффект ранолазина у пациентов с персистирующей ФП и ХСН с сохраненной систолической функцией, следует отметить, что небольшое число пациентов требуют осторожности в экстраполяции полученных результатов, необходимы крупные контролируемые исследования для изучения возможной эффективности ранолазина в лечении этой сложной и масштабной проблемы. Тем не менее применение препарата представляется достаточно перспективным, учитывая его доказанный антиаритмический механизм действия.

Значительный интерес представляет потенциальная возможность применения ранолазина для **профилактики ФП после коронарного шунтирования** (КШ). R.Miles и соавт. [46] сравнили ранолазин и амиодарон в профилактике ФП после КШ в общей сложности у 393 пациентов, перенесших вмешательство (средний возраст 65 ± 10 лет, 72% – мужчины), которые получали либо амиодарон (400 мг до операции, затем по 200 мг 2 раза в день в течение 10–14 дней) или ранолазин (1500 мг до операции, затем 1000 мг 2 раза в день в течение 10–14 дней). ФП была зарегистрирована у 26,5% пациентов, получающих амиодарон, по сравнению с 17,5% пациентов, принимавших ранолазин ($p=0,035$). Было отмечено, что использование ранолазина было связано со значительным снижением эпизодов ФП по сравнению с использованием амиодарона после КШ, без значимой разницы в частоте развития побочных эффектов.

В декабре 2013 г. закончился набор пациентов в двойное слепое проспективное рандомизированное

исследование по оценке влияния ранолазина на **инцидентность ФП после проведенного КШ, клапанных операций либо сочетания КШ и клапанных операций** (Suppression Of Atrial Fibrillation With Ranolazine After Cardiac Surgery) [47]. Пациенты принимали ранолазин либо плацебо по 1000 мг 2 раза в день. Прием препарата начинался за 2 дня до операции и продолжался в течение всего периода госпитализации. Доза ранолазина (плацебо) была уменьшена до 500 мг 2 раза в день при возникновении побочных эффектов или в случаях начального приема изоптина (дилтиазема) после оперативного вмешательства.

На экспериментальной модели препаратов предсердий у собак продемонстрировано, что **подавления ФП** возможно достигнуть низкими дозами дронедарона и ранолазина в тех случаях, когда препараты использовались в комбинации. Авторы исследовали *in vitro* индивидуальный и комбинированный эффекты препаратов (дронедарон 10 мкмоль/л и ранолазин 5 мкмоль/л). Анализ полученных результатов показал, что ранолазин в большей степени увеличивал ЭРП правого предсердия и ПРР, чем дронедарон. Точно так же, ранолазин препятствовал индукции ФП чаще, чем дронедарон (29% против 17%). В комбинации дронедарон и ранолазин, вероятно, действуют синергически, значительно увеличивая ПРР. Показатель успешности предотвращения ФП также был увеличен (9 из 10). К тому же отмечалось купирование персистирующей ФП, а реиндукция была предотвращена в 6 из 10 случаев и в 6 из 6, когда препараты использовались в комбинации. Авторы заключают, что результаты этого исследования подтверждают гипотезу об эффективности комбинации преобладающих блокаторов открытых и инактивированных натриевых каналов, которые могут купировать и предупреждать индукцию и реиндукцию ФП [48].

Получены первые обнадеживающие результаты исследования HARMONY (A Study to Evaluate the Effect of Ranolazine and Dronedaron When Given Alone and in Combination in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation), в котором использовались фиксированные дозы ранолазина (750 мг) и дронедарона (150 мг) при совместном применении, для каждого препарата и плацебо раздельно. Анализ показал снижение бремени ФП при совместном приеме препаратов по сравнению с плацебо в целом на 59%, для 1/2 из них – на 70%, а при раздельном приеме ранолазина и дронедарона – только 17 и 9% соответственно. Можно надеяться, что, несмотря на небольшое исследование, полученные результаты могут изменить парадигму медикаментозного лечения ФП [49].

В экспериментах было показано [50, 51], что ранолазин удлиняет ЭРП желудочков в среднем на 40 мс в широком диапазоне стимуляции. Было отмечено умеренное увеличение ЭРП у собак как при низких, так и при высоких дозах ранолазина. Препарат вызывал существенное повышение величины пороговых деполяризационных токов, необходимых для индукции желудочковой экстрасистолии и ФЖ. Поскольку интенсивность стимула, необходимого для провоцирования экстрасистолии или ФЖ, обратно пропорциональна величине уровня кардиальной гетерогенности, эти измерения определяют индекс дисперсии рефрактерности. Как уже отмечалось, желудочковый уязвимый период коррелирует с дисперсией реполяризации. Соответственно, повышение ранолазином порогов желудочковой экстрасистолии/ФЖ и сокращение уязвимого периода могут указывать на потенциальный антиаритмический механизм, а именно снижение дисперсии реполяризации и рефрактерности. Эти изменения в миокардиальном субстрате могут служить дополнением к подавлению ранолазином триггерной активности вследствие РГД [52, 53].

В изолированном сердце морской свинки и кролика ранолазин, как было показано [54], подавляет РПД и ЖТ, индуцированную препаратами, блокируя ИКг. В другом исследовании [55] было отмечено, что ранолазин уменьшает **желудочковую аритмию** (например, желудочковую экстрасистолию, ЖТ и ФЖ), индуцированную ишемией и ишемией/реперфузией в моделях крыс при транзиторной (5 мин) перевязке коронарной артерии, а затем реперфузии. В частности, ранолазин значительно снижал частоту ФЖ (67% в контрольной группе против 42% – $p=0,414$; 30% – $p=0,198$ и 8% – $p=0,0094$ в группе ранолазина на 2, 4 и 8 ммоль/л соответственно).

Аналогичные результаты были получены в исследовании [56], в котором сравнивали ранолазин с другими ААП, такими как лидокаин и соталол, в терапевтических дозах в моделях ишемии/реперфузии. Установлено, что ранолазин был так же эффективен, как соталол или лидокаин, в снижении желудочковых аритмий, вызванных реперфузией. Частота желудочковых аритмий в группах соталола, лидокаина, ранолазина и контрольной группе была 7 из 20, 10 из 20, 9 из 20 и 16 из 20 соответственно ($p=0,01$ – контроль vs соталол, $p=0,1$ – лидокаин vs контроль и $p=0,048$ – ранолазин vs соталол).

Таким образом, можно надеяться, что в желудочках ранолазин будет эффективно подавлять аритмогенез, который связан со снижением резерва реполяризации, обусловленного увеличением INaL, снижением ИКг или их комбинацией. Предупреждение аритмий ранолазином возможно вследствие способности препарата подавлять РПД и ППД [53]. Как уже отмечалось, у больных, перенесших острый коронарный синдром, в исследовании MERLIN-TIMI 36 [17] применение ранолазина было связано со значительным сокращением предсердных и желудочковых аритмий, что зафиксировано по результатам холтеровского мониторирования электрокардиографии.

Клинических работ крайне мало, в основном это отдельные клинические случаи у пациентов с **имплантированными кардиодефибрилляторами** (ИКД) и «электрическим штормом» [57, 58]. В настоящее время продолжается рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование для оценки эффективности и безопасности ранолазина по сравнению с плацебо у пациентов с ИКД (RAID: Ranazine Implantable Cardioverter-Defibrillator Trial). В это исследование III фазы предполагается набрать 1440 пациентов с ишемической/неишемической кардиомиопатией и ИКД/имплантируемым устройством сердечной синхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора для оценки первичной и вторичной профилактики летальности. Окончание исследования планируется в октябре 2015 г. [59].

Еще одно перспективное направление использования ранолазина – **синдром удлиненного интервала QT**. Благодаря многоканальным блокирующим эффектам ранолазин способствует незначительному удлинению среднего интервала QT больше терапевтического диапазона. Как уже отмечалось, ранолазин ингибирует ИКг, который, как предполагается, удлиняет QT-интервал, и в то же время препарат подавляет INaL, который, как предполагается, сокращает интервал QT. В результате такого действия ранолазин вызывает лишь незначительное удлинение интервала QT, менее 10 мс. Считается, что назначения ранолазина следует избегать у пациентов с предшествующим удлинением QT и в сочетании с другими QT-удлиняющими препаратами [60]. Но на самом деле ни одно из четырех основных клинических исследований – MARISA, CARISA, ERICA и MERLIN-TIMI 36 – не представило доказательств этого явления.

Основным протекторным механизмом ранолазина относительно TdP является мощное ингибирование

INaL. Более того, представляется, что ранолазину удастся подавлять аритмогенный эффект, вызванный множеством других QT-удлиняющих препаратов. В моделях собак с острой полной атриовентрикулярной блокадой в дозах, удлиняющих интервал QT примерно на 5–11% выше группы контроля, ранолазин не вызывал спонтанной TdP или TdP, спровоцированной внутривенным болюсным введением фенилэфрина (увеличивает восприимчивость к TdP) у пяти собак, в то время как соталол индуцировал TdP у всех пяти собак [61].

Наконец, в соответствии с его действием по блокированию INaL в желудочке ранолазин вызывал дозозависимое сокращение интервала QT у больных с LQT3-типом, моногенным заболеванием, при котором электрофизиологический фенотип обусловлен увеличением позднего INaL. Было высказано предположение [62], что ранолазин может приводить к реверсии нарушенного диастолического расслабления и удлиненного интервала QT.

Пять взрослых пациентов с синдромом LQT3 и удлиненным интервалом QT получали внутривенно ранолазин в повышенной концентрации. Как и ожидалось, эхокардиограмма показала улучшение диастолической дисфункции, и длительность средних QT, QTc и QT-пика сокращалась во время инфузии: концентрация ранолазина в плазме 2074 нг/мл вызывала среднее сокращение QTc – от 22 до 40 мс в зависимости от базовых QTc значений K⁺.

Заключение

Ранолазин в настоящее время рекомендован для лечения стабильной стенокардии. Препарат уменьшает ишемию миокарда путем воздействия на INaL, поскольку при ишемии миокарда и ХСН происходит увеличение INaL, что приводит к усилению поступления Na⁺ через натриево-кальциевый обмен. Это, в свою очередь, приводит к повышению концентрации цитозольного Ca²⁺. Описанные изменения удлиняют ПД и повышают восприимчивость к РПД.

Ранолазин является блокатором инактивированных каналов Na⁺. При концентрации, близкой к терапевтической для стабильной стенокардии, ранолазин ингибирует INaL. При той же концентрации ранолазин подавляет пик INaL в предсердиях, но не в желудочках. Эффекты этих результатов заключаются в снижении возбудимости предсердий и частотно-зависимом увеличении ППР предсердий. Ранолазин также ингибирует ИКг. Незначительный проаритмический потенциал и антиаритмическая эффективность ранолазина как «быстрого» блокатора INa объясняются его способностью к блокаде INaL. Сбалансированное ингибирование выходящего ИКг и входящего INaL предотвращает повышенную дисперсию реполяризации, а также индукцию РПД, и таким образом воздействует как на субстрат, так и на триггер ЖТ типа TdP.

Ранолазин (ингибитор INaL) может играть ключевую роль в подавлении желудочковых аритмий при таких патологических состояниях, как удлинение интервала QT, острая ишемия миокарда. Этот препарат может быть полезным в снижении частоты аритмий у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ (ишемической и неишемической этиологии), когда наиболее широко применяются препараты (например, амиодарон, соталол), имеющие значимые побочные эффекты.

Получены начальные доказательства, что ранолазин может использоваться в качестве интермиттирующей терапии у пациентов с ФП. Эти первые многообещающие результаты требуют дальнейшего подтверждения.

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

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хем/АМенарини»

Фибрилляция предсердий в сочетании с артериальной гипертензией: польза и риск антитромботической терапии

К.В.Протасов

ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России

Взаимосвязи фибрилляции предсердий (ФП) и артериальной гипертензии (АГ) многогранны. Являясь фактором этиопатогенеза мерцательной аритмии, АГ часто ей сопутствует. При этом высокое артериальное давление (АД), с одной стороны, увеличивает риск тромбоэмболических осложнений ФП и тем самым определяет необходимость антикоагулянтной терапии, с другой – повышает частоту кровотечений на фоне приема антикоагулянтов и антиагрегантов. В этой связи у практикующего врача при выборе тактики лечения таких больных возникает ряд вопросов: есть ли особенности антитромботической терапии при наличии АГ? При каком уровне АД соотношение пользы и риска антитромботической терапии будет оптимальным? Насколько безопасны новые пероральные антикоагулянты (НОАК) при ФП в сочетании с АГ? Можно ли добиться снижения частоты геморрагических осложнений антитромботической терапии при активном лечении АГ? В предлагаемом обзоре с целью поиска ответов на поставленные вопросы проанализированы данные литературы о влиянии АГ на частоту и тяжесть тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов с ФП.

Взаимосвязи ФП и АГ

По данным эпидемиологических исследований, АГ обнаруживается более чем у 80% больных ФП, являясь наиболее частой сопутствующей патологией [1]. При анализе результатов Фремингемского исследования установлено, что повышенное АД относится к важнейшим факторам риска развития ФП [2, 3]. Роль АГ в формировании ФП подтверждена в ряде контролируемых клинических исследований: STOP-2, CAPPP, LIFE [4–6].

Возникновение ФП при АГ во многом обусловлено гипертрофией левого желудочка. Его стенки утолщаются, становятся более ригидными, что вызывает диастолическую дисфункцию и как следствие – повышение давления в левом предсердии. Объем левого предсердия увеличивается, одновременно нарастают фиброзные изменения в стенке, что играет решающую роль в формировании ФП [7]. Структурные изменения приводят к электрической диссоциации между мышечными пучками и локальной неоднородностью проведения, способствующей развитию ФП [8]. Длительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ассоциированная с АГ, усиливает структурное и электрическое ремоделирование миокарда [9].

АГ является не только причинным фактором мерцательной аритмии. Высокое АД ухудшает прогноз больного с уже установленной ФП, более чем в 2 раза увеличивая риск развития кардиоэмболического инсульта и других системных эмболий. Об этом свидетельствуют данные крупных проспективных исследований [10]. Тромбоэмболии ежегодно регистрируются у 4,0% женщин и 2,4% мужчин, больных ФП в сочетании с АГ [11]. Именно поэтому АГ наряду с такими факторами, как сердечная недостаточность, возраст 65 лет и старше, перенесенный инсульт/транзиторная ишемическая атака/системная эмболия, сахарный диабет, забо-

левание сосудов и женский пол, включена в современную систему стратификации риска тромбоэмболических осложнений CHA₂DS₂VASc. Наличие АГ соответствует одному баллу по данной шкале [12]. Это означает, что, во-первых, необходимо учитывать уровень АД у каждого больного с впервые выявленной мерцательной аритмией, и, во-вторых, практически все пациенты с ФП и АГ должны получать антикоагулянты с профилактической целью, даже если отсутствуют другие факторы риска системных эмболий [13].

С другой стороны, у больных ФП в сочетании с АГ увеличивается частота геморрагических осложнений антитромботической терапии [14, 15]. Результаты проспективного наблюдения за пациентами с ФП, получавшими антикоагулянты, показали, что частота АГ у больных с геморрагическими осложнениями была в 2 раза выше, чем в группе без осложнений (45 и 23% соответственно) [16]. По данным субанализа исследования ROCKET AF вероятность самого тяжелого осложнения при приеме антикоагулянтов – внутричерепного кровоизлияния – увеличивалась на 17% на каждые 10 мм рт. ст. прироста диастолического АД [17]. Риск геморрагического инсульта увеличивался по мере роста систолического АД (САД), начиная с уровня 140 мм рт. ст. [18].

Именно поэтому неконтролируемая АГ в настоящее время включена в качестве фактора риска в большинство современных шкал оценки риска кровотечений: HEMORR₂HAGES, ATRIA, HAS-BLED [19–21]. Предсказательная ценность последней оказалась наибольшей [22]. Поэтому оценка риска кровотечения по HAS-BLED рекомендуется у всех пациентов с ФП [13]. Помимо неконтролируемой АГ (САД > 160 мм рт. ст.) шкала включает такие факторы, как нарушение функции печени или почек, инсульт, кровотечение в анамнезе, лабильное международное нормализованное отношение при приеме варфарина, возраст старше 65 лет, прием антиагрегантов и нестероидных противовоспалительных препаратов, злоупотребление алкоголем. Количество баллов по шкале HAS-BLED 3 и более соответствует высокому риску геморрагических осложнений.

АГ и риск кровотечений при приеме варфарина

Антагонист витамина К варфарин на сегодняшний день остается основным пероральным антикоагулянтом для профилактики инсульта у больных ФП. Результаты крупных контролируемых исследований, проведенных на рубеже 1990-х годов, показали, что варфарин снижает риск возникновения инсульта у больных ФП на 65–68% в сравнении с плацебо и на 32–47% в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (АСК) [23]. При этом закономерно увеличивается риск геморрагических осложнений. Метаанализ 47 контролируемых рандомизированных и наблюдательных исследований последних 20 лет показал, что частота больших кровотечений при приеме варфарина составляла 2,0 случая на 100 пациенто-лет [24].

Как показывают результаты большинства работ на данную тему, АГ значительно увеличивает риск геморра-

гических осложнений, связанных с приемом варфарина [25, 26]. Так, при дополнительном анализе исследования ROCKET AF выяснилось, что диастолическое АД (ДАД) выше 90 мм рт. ст. является независимым предиктором больших кровотечений в группе варфарина [27]. У пациентов, включенных в исследования SPORTIF III и SPORTIF V, частота геморрагических исходов нарастала по мере увеличения САД. В группе больных с минимальным АД (1-й квартиль) зарегистрирован 1 инсульт (0,04% в год), с АД в пределах 2-го квартиля – 2 (0,07% в год), 3-го – 5 (0,17% в год), 4-го – 9 (0,32% в год). Однако общее количество геморрагических осложнений не зависело от уровня АД, а также от вида вмешательства (варфарин или ксимелагатран) [28].

По-видимому, наличие АГ утяжеляет уже имеющееся осложнение. При обследовании 315 пациентов, госпитализированных по поводу спонтанного внутримозгового кровоизлияния, выяснилось, что объем очага поражения по данным компьютерной томографии был почти в 1,5 раза больше у пациентов со средним гемодинамическим давлением выше 145 мм рт. ст. [29]. Вместе с тем приведенные факты не подтвердились в специально спланированном исследовании, включавшем 476 жителей Китая. Частота больших кровотечений на фоне приема варфарина в подгруппе ФП в сочетании с АГ составила 3,9% в год и достоверно не отличалась от результатов в подгруппе больных с нормальным АД (3,2% в год) [30]. Неоднозначными оказались результаты наблюдения за 402 пациентами, принимавшими варфарин. Оказалось, что АГ увеличивала в 3,3 раза частоту только малых кровотечений и только у больных старше 75 лет [31].

В целом, как было показано на большой когорте пациентов в исследовании ATRIA (2011 г.), наличие АГ на 38% увеличивает риск геморрагических осложнений терапии варфарином. Однако по значимости влияния на прогноз АГ уступает таким предикторам, как почечная недостаточность, старческий возраст, кровотечение в анамнезе (увеличение риска в 2,5; 2,0 и 1,5 раза соответственно) [20].

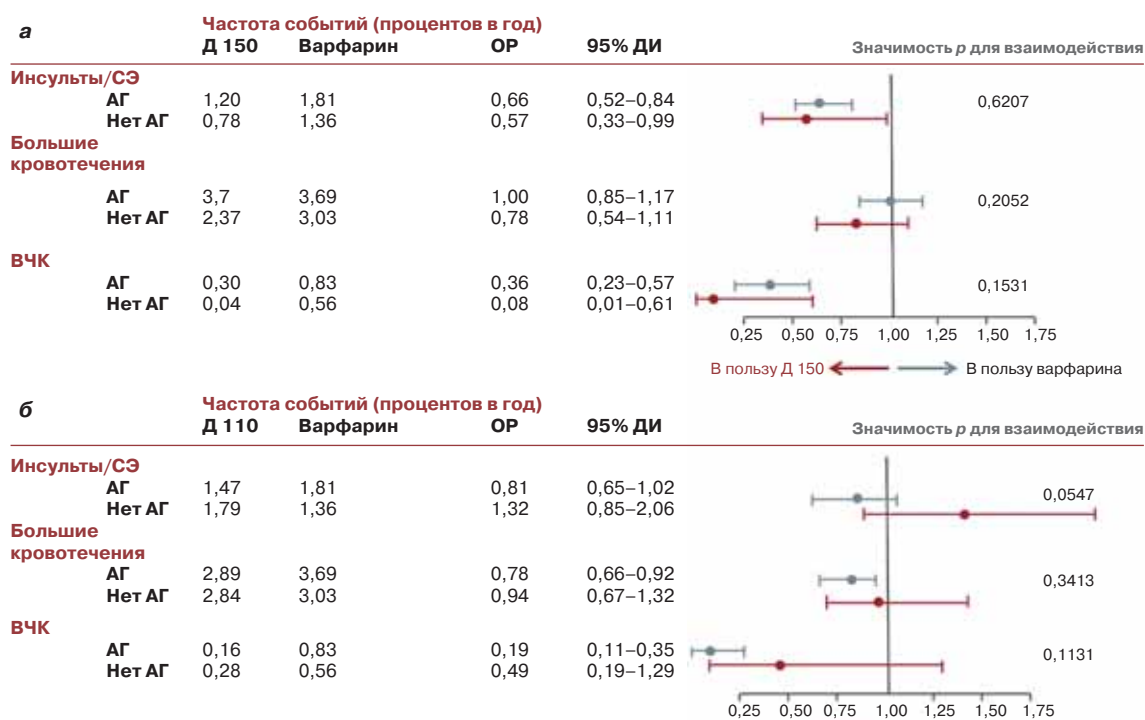
АГ и риск кровотечений при приеме НОАК

К настоящему времени накоплен большой клинический опыт использования НОАК – прямого ингибитора тромбина дабигатрана этексилата и ингибиторов фактора свертывания Ха ривароксабана и апиксабана. Широкое внедрение НОАК в практику лечения больных неклапанной ФП обусловлено тем, что все они по снижению риска кардиоэмболического инсульта и системных эмболий не уступают варфарину или даже превосходят его. Несомненным преимуществом НОАК является лучшая их безопасность по частоте внутричерепных кровоизлияний, которые при приеме дабигатрана этексилата в дозах 150 мг и 110 мг 2 раза в сутки, ривароксабана и апиксабана встречались реже, чем при приеме варфарина, на 59, 70, 33 и 58% соответственно. Однако крупные кровотечения из желудочно-кишечного тракта чаще отмечались в группах дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза в сутки и ривароксабана [32–34].

Данные о влиянии уровня АД на частоту геморрагических осложнений терапии НОАК ограничены. В японском исследовании J-ROCKET AF оценивалась эффективность и безопасность ривароксабана в подгруппах пациентов с АГ (среднее АД 130/77 мм рт. ст.) и нормотонзией (среднее АД 123/74 мм рт. ст.). При АГ частота любых побочных эффектов при приеме ривароксабана составила 18,4% в год, при приеме варфарина – 16,8%. У пациентов без АГ данный показатель равнялся 16,7 и 15,0% соответственно. Частота событий в подгруппах ривароксабана и варфарина, АГ и нормального АД не различалась, что позволило авторам сделать вывод об одинаковом профиле безопасности ривароксабана и варфарина независимо от уровня АД [35]. Субанализ исследования ROCKET AF показал, что относительный риск внутричерепных кровоизлияний увеличивался по мере роста ДАД в обеих группах (варфарина или ривароксабана). Однако при приеме НОАК был существенно меньшим абсолютный риск геморрагий [36].

В 2013 г. на ежегодной научной сессии Американской кардиологической ассоциации были представ-

Эффективность и безопасность дабигатрана этексилата у пациентов с АГ (подгрупповой анализ исследования RE-LY [37]):
а – для дозы дабигатрана этексилата 150 мг 2 раза в сутки; б – для дозы дабигатрана этексилата 110 мг 2 раза в сутки.



Примечание. Д – дабигатрана этексилат, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, СЭ – системные эмболии, ВЧК – внутричерепные кровоизлияния.

лены данные о результатах лечения дабигатрана этексилатом больных АГ в исследовании RE-LY (см. рисунок). Среди 18 113 включенных в исследование у 14 283 (78,9%) пациентов имелась АГ, среднее АД составляло 132,6/77,7 мм рт. ст., тогда как у лиц без АГ – 124,8/74,6 мм рт. ст.

Как видно на рисунке, АГ не увеличивала риск геморрагических осложнений. При этом польза от применения дабигатрана в снижении частоты инсультов/системных эмболий и внутричерепных кровоизлияний у больных АГ не снижалась [37].

Аналогичные результаты были получены в исследовании AVERROES при сравнении профиля безопасности НОАК апиксабана и АСК. Частота геморрагий в группе апиксабана была достоверно выше, чем в группе АСК (4,5 и 3,8% в год). При наличии АГ вероятность геморрагических осложнений не увеличивалась [38].

АГ и риск кровотечений при приеме антиагрегантов

АСК признана малоэффективной для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП и рекомендуется к применению (в комбинации с клопидогрелом) лишь у тех пациентов, которые отказываются принимать или не переносят любые непрямые антикоагулянты [13]. Известно, что при приеме АСК с целью профилактики сердечно-сосудистых событий частота больших кровотечений нарастает по мере повышения АД [39, 40]. В то же время лишь единичные работы посвящены безопасности аспирина у больных ФП и АГ. В одной из них прием АСК явился независимым предиктором кровотечений [30]. При обострении ишемической болезни сердца и/или после чрескожного коронарного вмешательства пациенты с ФП нуждаются в приеме пероральных антикоагулянтов в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией АСК и одним из блокаторов P₂Y₁₂-рецепторов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор). Риск кровотечений в таких случаях существенно увеличивается. Между тем, как показали небольшие наблюдательные исследования, АГ не влияла на частоту геморрагических осложнений тройной антитромботической терапии [41, 42].

Тактика антитромбоцитарной терапии при ФП и АГ

Итак, сведения о влиянии повышенного АД на выраженность и частоту кровотечений на фоне антитромботической терапии у больных ФП оказались весьма противоречивыми. По-видимому, АГ все же увеличивает вероятность кровотечений, но в значительно меньшей степени, чем, например, почечная недостаточность, высокое международное нормализованное отношение при приеме варфарина или старческий возраст. Поэтому, взвешивая риск и пользу от применения варфарина, можно сделать однозначный вывод о том, что АГ не является противопоказанием или причиной для отсрочки терапии. Согласно инструкции противопоказанием к назначению варфарина является только злокачественная гипертензия [43]. Однако, учитывая приведенные в обзоре данные, следует соблюдать осторожность при лечении варфарином больных с высоким АД – чаще контролировать и быстро добиваться стойкого его снижения. Остается неясным, какой уровень АД можно считать безопасным. Известно лишь, что у пациентов с установленным внутричерепным кровоизлиянием АД в среднем составляло 169/93 мм рт. ст., тогда как без кровоизлияния – 141/83 мм рт. ст. [44]. Здесь уместно подчеркнуть, что активное снижение АД может принести дополнительную пользу, уменьшая частоту внутричерепных кровоизлияний на 46% [45]. В литературе нет данных о том, каким должно быть оптимальное АД на фоне антикоагулянтной терапии при ФП. Разумно пред-

положить, что следует достигать целевого уровня АД для общей популяции больных АГ (<140/90 мм рт. ст.). Целесообразность более агрессивной гипотензивной терапии на сегодняшний день окончательно не доказана, хотя и имеются данные о минимальном риске внутричерепных кровоизлияний при среднем уровне САД в 113 мм рт. ст. [45].

Как было показано выше, эффективность и безопасность НОАК при АГ не уменьшаются. Очень важно, что в условиях повышенного АД сохраняются преимущества НОАК перед варфарином по снижению риска геморрагических инсультов. Справедливости ради необходимо заметить, что во всех испытаниях НОАК пациенты с уровнем АД выше 180 мм рт. ст. не включались в исследование. То есть профиль безопасности НОАК при АГ 3-й степени остается неизученным. Поэтому рекомендация в официальных инструкциях применять НОАК с осторожностью при тяжелой неконтролируемой АГ представляется оправданной [43]. Здесь рациональным будет быстрое снижение АД до целевых значений, особенно при наличии других факторов риска геморрагических осложнений.

Тактика применения АСК и других антиагрегантов при АГ изложена в рекомендациях Европейского общества гипертензии по лечению АГ 2007 г. и практически без изменений включена в рекомендации 2013 г. [46]. Аспирин и другие антиагреганты назначаются по показаниям пациентам с контролируемой АГ. Это означает, что сначала необходимо снизить АД до целевых значений, а затем назначить препарат. Отметим, что эта рекомендация основана на мнении экспертов и не имеет строгой доказательной базы, а упоминания об АГ в инструкциях к аспирину и клопидогрелу отсутствуют.

Заключение

АГ является основным фактором риска развития ФП, а у больных с уже установленным заболеванием увеличивает вероятность как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. АГ включена в современные системы стратификации риска данных осложнений.

Повышение АД ассоциировано с увеличением на 1/3 частоты кровотечений при приеме антагониста витамина К варфарина. При этом нарастает тяжесть геморрагических осложнений.

АГ не ослабляет положительный эффект НОАК по снижению риска кровотечений.

Безопасность антиагрегантов при ФП и АГ изучена недостаточно. Имеющиеся данные позволяют предположить нейтральный эффект повышенного АД на риск геморрагических осложнений.

Наличие гипертензии не является противопоказанием к началу антитромботической терапии, однако требует от врача тщательного контроля АД и назначения адекватной гипотензивной терапии.

Литература

1. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. JACC 2014; pii: S0735-1097(14)01740-9.
2. Баранова Е.И. Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2011; 17 (4): 293–304.
3. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA 1994; 271: 840–4.
4. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354 (9192): 1751–6.
5. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the

- Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353 (9153): 611–6.
6. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. 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 (9311): 995–1003.
 7. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1 (1): 62–73.
 8. Dobrev D. Electrical remodeling in atrial fibrillation. *Herz* 2006; 31 (2): 108–12.
 9. Mayyas F, Alzoubi KH, Van Wagoner DR. Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural/electrical remodeling. *Int J Cardiol* 2013; 168 (6): 5135–42.
 10. Pisters R, Lane DA, Marin F et al. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J* 2012; 76 (10): 2289–304.
 11. Fang MC, Singer DE, Chang Y et al. Gender differences in the risk of ischaemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005; 112: 1687–91.
 12. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–72.
 13. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ПКО, ВНОА и ACCX, 2012.
 14. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005; 36: 1588–93.
 15. Flaberty ML. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol* 2010; 30 (5): 565–72.
 16. Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Results of an open-label, prospective study of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in an outpatient anticoagulation clinic. *Clin Ther* 2004; 26: 1470–8.
 17. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* 2014; 45 (5): 1304–12.
 18. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy: Who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009; 102: 268–78.
 19. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151: 713–9.
 20. Fang MC, Go AS, Chang Y et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *JACC* 2011; 58: 395–401.
 21. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–100.
 22. Loewen P, Dabri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol* 2011; 90: 1191–200.
 23. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1 (8631): 175–9.
 24. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace* 2013; 15 (6): 787–97.
 25. Flaberty ML. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol* 2010; 30 (5): 565–72.
 26. Nekkanti H, Mateti UV, Vilakkathala R et al. Predictors of warfarin-induced bleeding in a South Indian cardiology unit. *Perspect Clin Res* 2012; 3 (1): 22–5.
 27. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP et al. ROCKET AF Investigators. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *JACC* 2014; 63 (9): 891–900.
 28. Lip GY, Frison L, Grind M. SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28 (6): 752–9.
 29. Fric-Shamji EC, Shamji MF, Cole J, Benoit BG. Modifiable risk factors for intracerebral hemorrhage: study of anticoagulated patients. *Can Fam Physician* 2008; 54 (8): 1138–9.

30. Ho LY, Siu CW, Yue WS et al. Safety and efficacy of oral anticoagulation therapy in Chinese patients with concomitant atrial fibrillation and hypertension. *J Hum Hypertens* 2011; 25 (5): 304–10.
31. Abdelbafiz AH, Wheeldon NM. Risk factors for bleeding during anticoagulation of atrial fibrillation in older and younger patients in clinical practice. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008; 6 (1): 1–11.
32. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2009; 361 (12): 1139–51.
33. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 365 (10): 883–91.
34. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 365 (11): 981–92.
35. Matsumoto M, Hori M, Tanabashi N et al. Rivaroxaban versus warfarin in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation in relation to hypertension: a subgroup analysis of the J-ROCKET AF trial. *Hypertens Res* 2014; 37 (5): 457–62.
36. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* 2014; 45 (5): 1304–12.
37. Nagarakanti R, Connolly S, Brueckmann M et al. Benefits of Dabigatran versus Warfarin in Hypertensive Patients With Atrial Fibrillation: Results From The Re-Ly Trial. Abstract N 11087 at AHA Scientific sessions 2013; 16–20 Nov; Dallas; Abstract available at <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&cKey=b2620b33-c62-48e6-b06b-03a168cf9e5e&sKey=03e02ca8-e8ef-4a74-bab2-80cbaeb12b43>
38. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakova O et al. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke* 2012; 43 (12): 3291–7.
39. Lip GY, Felmeden DC, Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD003186.
40. Ge L, Niu G, Han X et al. Aspirin treatment increases the risk of cerebral microbleeds. *Can J Neurol Sci* 2011; 38 (6): 863–8.
41. Jang SW, Rho TH, Kim DB et al. Optimal antithrombotic strategy in patients with atrial fibrillation after coronary stent implantation. *Korean Circ J* 2011; 41 (10): 578–82.
42. DeEugenio D, Kolman L, DeCaro M et al. Risk of major bleeding with concomitant dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients receiving long-term warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27 (5): 691–6.
43. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: ЮБМ Медицина Рус, 2014.
44. Laupacis A, Boysen G, Connolly S et al. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449–57.
45. Arima H, Anderson C, Omai T et al. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. *Stroke* 2012; 43 (6): 1675–7.
46. Mancina G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.

Вопросы безопасности антиаритмической терапии

А.В.Тарасов

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

Нарушения сердечного ритма в кардиологической практике встречаются часто и могут быть как первичным заболеванием проводящей системы сердца (например, пароксизмальные наджелудочковые реципрокные тахикардии), так и вторичным проявлением разных патологических состояний сердечно-сосудистой системы или других соматических заболеваний (например, желудочковые эктопии при миокардите или предсердные тахикардии при гипертиреозе) [1]. Несмотря на активное развитие разных методов инвазивного лечения нарушений ритма сердца – НРС (таких как катетерная радиочастотная или криобаллонная абляция), применение консервативной терапии антиаритмическими препаратами (ААП) остается основной и рутинной тактикой для купирования аритмий и профилактики ее рецидивов.

Считается, что НРС опосредованно одним или сочетанием нескольких механизмов развития аритмии: аномальным автоматизмом, микро- или макрорентри (обратным входом) и достаточно редким механизмом – триггерным (разные формы каналопатий) [2]. Все эти механизмы развиваются вследствие локального или генерализованного изменения сердечного потенциала действия (ПД), поэтому лекарственные средства (ЛС), оказывающие влияние на ПД и тем самым на НРС, будут определять сущность антиаритмического эффекта. Воздействие на ПД достигается за счет изменения состояния каналов, контролирующего поток ионов через мембраны сердечных клеток, поэтому в основе классификаций ААП лежит распределение ЛС с учетом их мембранного эффекта [3].

На сегодняшний день используют две основных классификации ААП – Vaughan–Williams, предложенную в 1971 г., и так называемый сицилианский гамбит (Sicilian Gambit), разработанный 20 лет спустя [2]. Но самую широкую популярность среди клиницистов приобрела классификация Vaughan–Williams, так как она группирует ААП по их основному механизму влияния на ПД в соответствии с локализацией связывания и блокирования каналов в мембранах сердечных клеток (табл. 1). Данная классификация облегчает использование ААП в соответствии с воздействием на основные электрофизиологические свойства сердечной ткани: автоматизм, скорость проведения и рефрактерность.

Однако есть ряд сложностей, связанных с использованием ААП в реальной клинической практике. С учетом данной классификации антиаритмические средства часто оказывают смешанное действие на сердечные клетки, так как в той или иной степени могут обладать свойствами разных классов, соответственно, препараты одной и той же группы могут проявлять себя различными электрофизиологическими эффектами. С другой стороны, воздействие одного и того же ААП на разные состояния миокарда с нормальным функционированием без органической патологии сердца или на миокард с патологическими нарушениями может приводить к противоположному эффекту и вызывать новые, порой опасные, аритмии, так называемые проаритмии, или другие гемодинамические осложнения.

Применение ААП всегда сопровождается, пусть даже в самой незначительной степени, риском возникновения побочных действий. Различают экстракардиаль-

ные или гемодинамические побочные эффекты, проаритмии и осложнения, вызванные взаимодействием лекарственных препаратов.

Наиболее часто встречаются разные экстракардиальные и гемодинамические побочные эффекты, которые не позволяют назначить адекватную терапевтическую дозу и тем самым добиться устойчивого антиаритмического эффекта, или больной отказывается от дальнейшего применения препарата, и суть лечебного процесса нарушается. Необходимо обсудить данные вопросы безопасности на примере часто назначаемых ААП: IA-класс – прокаинамид (новокаинамид), IC-класс – пропafenон, этализин, аллапинин, III класс – амиодарон, соталол.

Прокаинамид (новокаинамид) – это ААП IA-класса, используется в клинической практике с 1951 г. в основном для купирования пароксизма фибрилляции предсердий. Основным часто встречаемым гемодинамическим эффектом – гипотония – развивается при внутривенном введении препарата и зависит напрямую от скорости инфузии. Данный эффект возникает из-за блокады α -адренергических рецепторов, вызывая артериальную вазодилатацию. Много экстракардиальных побочных эффектов происходит при назначении внутрь прокаинамида, и самыми серьезными являются агранулоцитоз и волчаночный синдром, последний развивается у 20% пациентов, получающих данный препарат, проявляется лихорадкой, артритом, сыпью и перикардитом (табл. 2). В последнее время прокаинамид назначается внутрь достаточно редко, и связано это прежде всего с частыми побочными эффектами [2, 4].

Пропafenон – единственный представитель IC-класса ААП, который используется как в международной практике, так и в Российской Федерации, другие препараты IC-класса, такие как этализин и аллапинин, применяются только в нашей стране и некоторых странах СНГ, флекаинид не зарегистрирован и не раз-

решен к использованию на территории России. Пропafenон применяется для купирования и профилактики рецидивов наджелудочковых тахикардий у больных без органической патологии сердца и лечения желудочковой экстрасистолы (ЖЭ). Оказывает умеренное отрицательное инотропное действие, значительно более слабое, чем флекаинид, уменьшает прирост частоты сердечного ритма на нагрузке. Эти эффекты обусловлены его β -блокирующими свойствами. Из экстракардиальных эффектов в 10–12% могут встречаться диспептические расстройства и в 4–8% – металлический привкус во рту (табл. 3) [2, 5].

Этализин – ААП IC-класса, зарегистрирован только в России и некоторых странах СНГ, в основном применяется для профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий и лечения ЖЭ у больных без органических заболеваний сердца. Гемодинамические эффекты связаны прежде всего с отрицательным инотропным свойством препарата. Экстракардиальные побочные эффекты чаще встречаются со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головокружение, пошатывание при ходьбе и поворотах головы, в отдельных случаях – диплопия, парез аккомодации (табл. 4). Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): боли в эпигастриальной области и тошнота, особенно у больных с изначально существующими расстройствами ЖКТ [1, 4]. Например, у больных с рефлюкс-эзофагитом, недостаточностью кардии и грыжей диафрагмального отдела пищевода одним из симптомов может быть ЖЭ (висцерокардиальный рефлекс), после назначения этализина симптоматические проявления данных заболеваний усугубляются, поэтому, если на прием этализина появляются боли в эпигастриальной области, необходимо исключить указанные заболевания ЖКТ.

Аллапинин (лаппаконитина гидробромид) относят к ААП IC-класса, разрешен с 1989 г. только в России и некоторых странах СНГ. Область применения: профилактика рецидивов наджелудочковых тахикардий и ЖЭ у больных без органической патологии сердца. Гемодинамические эффекты аллапинина, такие как повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС), гипертензивные реакции, связаны с наличием β -адреностимулирующего действия препарата, поэтому в большинстве случаев приходится назначать данный препарат совместно с β -адреноблокаторами (β -АБ), не имеющими внутренней симпатомиметической активности. Лаппаконитина гидробромид – алкалоид, обладающий выраженной фармакологической активностью в отношении возбудимых тканей, в большей степени нервной. Поэтому основные экстракардиальные побочные действия аллапинина вызваны влиянием его на ЦНС (табл. 5) [4, 6].

Побочные эффекты, такие как сердцебиение, нарушение аккомодации и головокружение, напрямую зависят от концентрации препарата, поэтому для смягчения данных осложнений приходится уменьшать разовую дозу аллапинина или увеличивать интервалы меж-

Таблица 1. Классификация ААП Vaughan–Williams с изменениями

Класс I. Препараты, блокирующие натриевые каналы	
Класс IA. Умеренное замедление проведения, умеренное удлинение ПД	Хинидин
	Прокаинамид
	Дизопирамид**
Класс IB. Минимальное замедление проведения, укорочение ПД	Лидокаин
	Мексилетин
	Токаинид**
	Фенитоин**
Класс IC. Выраженное замедление проведения, минимальное удлинение ПД	Пропafenон
	Флекаинид**
	Энкаинид**
	Морицизин**
	Этализин*
	Аллапинин (лаппаконитина гидробромид)*
Класс II. β -АБ	Пропранолол
	Атенолол
	Метопролол
	Бисопролол
Класс III. Препараты, блокирующие калиевые каналы, удлиняющие ПД	Амиодарон
	Соталол
	Ибутилид**
	Дофетилид**
	Нибентан*
Класс IV. Препараты, блокирующие кальциевые каналы	Верапамил
	Дилтиазем

*Данные ЛС зарегистрированы только в России и странах СНГ;

**ЛС в России не зарегистрированы и аналогов нет.

Таблица 2. Гемодинамические и экстракардиальные побочные эффекты ААП IA-класса прокаинамида (новокаинамида) [2, 4]

Неблагоприятная реакция	Случаи, %
Гипотензия (при внутривенном введении)	25–39
Сердцебиение	8–12
Тошнота	24
Рвота	14
Диарея	8–12
Волчаночный синдром	20
Агранулоцитоз	4
Психоз	3
Астения	5

ду приемами, что существенно снижает антиаритмический эффект. При длительной терапии аллапинином могут развиваться диспептические явления (тошнота, боли в эпигастриальной области), связанные с действием препарата на моторику кишечника. Редкое, но неблагоприятное побочное свойство аллапинина, такое как синдром (состояние) отмены, последнее время стало чаще встречаться при длительном его применении, особенно у молодых пациентов. Синдром отмены – это группа симптомов различного сочетания и разной тяжести, возникающих при прекращении или уменьшении употребления психоактивного вещества, которое принималось многократно, обычно в течение длительного времени и/или в больших дозах. Известно, что аллапинин обладает центральным седативным и анальгезирующим действием, оказывает слабый серотонино-негативный и ГАМК-позитивный эффект, а у препаратов с такими свойствами на ЦНС нередко встречается синдром отмены, хотя не доказано влияние препарата на М- и Н-холино- и опиоидные рецепторы [6].

Известен клинический случай развития синдрома отмены аллапинина, который был отмечен в феврале 2014 г. у пациентки 46 лет, принимающей препарат в дозе 75 мг/сут в течение 2,5 года для лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Как минимум последний год пациентка использовала только монотерапию аллапинином. Отмена аллапинина у данной больной сопровождалась расстройствами психической сферы: раздражительностью, тревогой, ажитацией и тягой к приему препарата, а также соматоневрологической симптоматикой: мышечными болями, приступами озноба и потливости. Продолжался данный синдром отмены в течение 20 дней после прекращения приема препарата с постепенным уменьшением симптоматики. Данное побочное свойство препарата следует изучать и разбирать на более обширной группе случаев.

Амиодарон – ААП III класса широкого спектра действия, применяется для купирования и профилактики наджелудочковых и желудочковых тахикардий, лечения желудочковой эктопии в основном у больных с органической патологией сердца или аритмий высокой градации. Амиодарон – одно из самых эффективных антиаритмических средств, но и одно из самых небезопасных ЛС. Побочные эффекты развиваются у 20% пациентов в течение 1-го года, а при более длительном приеме – у 50% [2]. Большинство побочных свойств препарата обусловлено скорее его общей кумулятивной (накопительной) дозой, нежели суточной, поэто-

му риск развития осложнений возрастает по мере увеличения длительности приема препарата. Мы часто обсуждаем побочные действия амиодарона на щитовидную железу (даже называем их «типичными»), которые связаны с наличием в препарате атома йода, но самые опасные – легочные и печеночные осложнения – недооцениваются врачами, назначающими амиодарон как препарат 1-го выбора. Синдром острой легочной недостаточности в результате индуцированного амиодароном пневмонита или хронического интерстициального фиброза легких может развиваться в любое время на фоне терапии и может стать причиной развития летального исхода (табл. 6) [1, 2]. Все больше данных приходит о новых случаях индуцированного амиодароном гепатита и DRESS-синдрома [3, 7].

Относительно часто (около 20%) встречается неблагоприятное влияние амиодарона на кожные покровы, которое проявляется выраженной фоточувствительностью и/или появлением характерного серо-голубого оттенка кожи [2].

Соталол представляет собой смесь D-соталола, имеющего свойства ААП III класса и I-соталола с β -блокирующими свойствами. Соталол применяется для лечения наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца. Гемодинамические и экстракардиальные побочные эффекты в основном обусловлены некардиоселективными β -блокирующими свойствами препарата. Нередко встречаются побочные действия со стороны ЦНС, такие как головная боль, нарушения сна и депрессия (табл. 7) [1, 2].

Проаритмические осложнения

Проаритмические осложнения – появление новых и/или усугубление существующих нарушений ритма и проводимости сердца, вызванные антиаритмической терапией. Проаритмии относятся к самым опасным и неблагоприятным осложнениям ААП и вызваны они прежде всего воздействием лекарственного препарата на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца: процессы деполяризации и реполяризации, возбудимость и рефрактерные периоды миокарда. Но данные свойства являются сущностью антиаритмического эффекта препарата, т.е., подавляя одну аритмию, мы можем создать условия развития другого нарушения ритма или проводимости сердца.

Проаритмические осложнения разделяются на 3 основные группы [2, 3]:

- 1) нарушения проводимости (подавление автоматизма);
- 2) индукция или усугубление реинтри тахикардий;
- 3) замедление реполяризации миокарда (удлинение интервала Q–T), что способствует риску развития полиморфной желудочковой тахикардии.

1. Нарушение проводимости сердца на фоне использования ААП является самой распространенной проблемой из проаритмических осложнений. Влияние ААП на проводящую систему может быть на уровне синотриального (СА) узла, атриовентрикулярного (АВ) соединения и системы Гиса–Пуркинье, но значимые

Таблица 3. Гемодинамические и экстракардиальные побочные эффекты ААП IC-класса пропафенона [2, 4, 5]

Неблагоприятная реакция	Случаи, %
Незначимая брадикардия	2–4
Диспептические расстройства	10–12
Запор	4–6
Тошнота/рвота	4
Металлический привкус	4–8
Головокружение	3–9
Бронхоспастические симптомы	3

Таблица 4. Гемодинамические и экстракардиальные побочные эффекты ААП IC-класса этацизина [1, 4]

Неблагоприятная реакция	Случаи, %
Незначимая брадикардия	2
Головокружение	14–16
Нарушение аккомодации	6–10
Тошнота/рвота	8
Боли в эпигастриальной области	4–10
Онемение языка	6–9

Таблица 5. Гемодинамические и экстракардиальные побочные эффекты ААП IC-класса аллапинина (лаппаконитина гидробромида) [1, 4, 6]

Неблагоприятная реакция	Случаи, %
Сердцебиение	6–18
Артериальная гипертензия	3–5
Головокружение	23–42
Нарушение аккомодации	6,7–37
Головная боль	6–11
Астения	6
Тошнота	10
Диарея	6

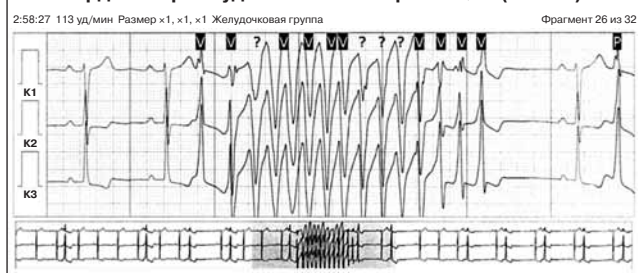
Таблица 6. Гемодинамические и экстракардиальные побочные эффекты ААП III класса амиодарона [1–5]

Неблагоприятная реакция	Случаи, %
Брадикардия	4–6
Гипотиреозидит	10
Гипертиреозидит	0,9–5
Легочная токсичность	2–17
Гепатотоксичность (гепатит, цирроз)	До 3
Корнеальные микродепозиты	30–46
Зрительная нейропатия/невриты	1–2
Серо-голубая окраска кожи	6–9
Фотосенсибилизация	20–25
Периферическая нейропатия	0,3
Общее количество побочных эффектов	25 – менее 1 года, 50 – более 1 года
Отмена препарата из-за побочных эффектов	23

Таблица 7. Гемодинамические и экстракардиальные побочные эффекты ААП III класса соталола [1, 2, 4]

Неблагоприятная реакция	Случаи, %
Брадикардия	10–14
Гипотония	18–20
Бронхоспазмы	7
Перебегающая хромота	3
Депрессия	4
Нарушения сна	9
Астения	5
Желудочно-кишечные осложнения	3–6

(симптоматические) брадиаритмии могут возникнуть только при наличии у больного изначально дисфункции того или иного звена проводящей системы сердца (табл. 8). Клинический пример: пациентке 67 лет с жалобами на повышенное сердцебиение был назначен β -АБ бисопрол в дозе 2,5 мг/сут, на исходной электрокардиограмме (ЭКГ) – синусовый ритм с ЧСС 89 уд/мин, нарушений ритма и проводимости нет. Через 7–10 дней больная стала отмечать выраженное головокружение и приступы предсинкопального состояния, на ЭКГ – синусовый ритм с ЧСС 61 уд/мин, без нарушений проводимости, на суточном мониторингиро-

Рис. 1. Фрагмент суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру больной на фоне приема бисопролола 2,5 мг/сут.**Рис. 2. Фрагмент мониторингирования ЭКГ по Холтеру. Неустойчивый пароксизм полиморфной желудочковой тахикардии на фоне удлинённого интервала Q–T (480 мс).**

нии ЭКГ по Холтеру выявлены частые СА-блокады 2-й степени и 19 периодов синус-ареста с максимальной паузой до 8 с (рис. 1). Через 7 дней после отмены бисопролола жалобы на головокружение прекратились, на повторном суточном мониторингировании ЭКГ значимых нарушений ритма и проводимости не обнаружено (максимальная СА-блокада – 1,6 с). Однако при проведении чреспищеводного электрофизиологического исследования диагностирована выраженная дисфункция синусового узла (время восстановления функции синусового узла – 2,6 с, скорректированное время восстановления функции синусового узла – 1,8 с). Данный клинический случай показывает необходимость контроля за пациентами, которым назначены новые ААП, с проведением суточного мониторингирования ЭКГ и стан-

дартной ЭКГ для определения эффективности и безопасности лечения.

На функцию синусового узла и СА-проведение больше влияют ААП II (β-АБ), III (соталол) и IV класса, на проводимость по АВ-соединению – ААП II (β-АБ), III (больше соталол, в меньшей степени амиодарон) и IV класса, на систему Гиса–Пуркинье – ААП IA- и IC-класса (больше аллапинин, этаизин, меньше пропafenон) [1, 4] (см. табл. 8).

2. Способность ЛС индуцировать или усугублять ринетри тахикардии является классическим примером проаритмогенного эффекта антиаритмической терапии, когда при назначении ААП для лечения или профилактики одной аритмии появляются новые тахикардии. Риск развития данного проаритмического осложнения максимален при использовании препаратов IC-класса (этаизин, пропafenон, аллапинин) и также значителен для препаратов IA-класса, реже для препаратов IB- и III класса [1–4]. ААП за счет изменения скорости проведения и укорочения рефрактерности одного из путей существующей петли ринетри создают условия для запуска новой аритмии. То есть обязательным условием для индукции проаритмогенной ринетри тахикардии необходимо существование недействующей цепи ринетри. Известно, например, что у 20% в общей популяции есть наличие двойной физиологии АВ-соединения, и только у 1–3% как минимум 1 раз в жизни может произойти пароксизм АВ-узловой тахикардии. Так же у 5% в общей популяции существует ринетри петля на уровне желудочков сердца, способная индуцировать идиопатические желудочковые тахикардии в любом возрасте при создании условий, провоцирующих аритмию [1]. Особые условия в миокарде возникают при органической патологии сердца или после инвазивных вмешательств (также после радиочастотной изоляции устья легочных вен) для образования множества вариантов развития функциональных

(острая ишемия миокарда) или анатомических (рубцовая ткань после инфаркта или операции) петель ринетри. Это подтверждено исследованием CAST, когда больным после острого инфаркта миокарда с низкой фракцией выброса назначали ААП IC-класса (энкаинид, флекаинид и морицизин) и сравнивали с группой плацебо [8]. Пациенты, получающие в данном исследовании ААП IC-класса, имели значимое увеличение риска внезапной смерти за счет фатальных аритмий по сравнению с группой плацебо. Именно из-за риска этого проаритмогенного эффекта препараты IC-класса не рекомендовано применять больным с органической патологией сердца (постинфарктный кардиосклероз, фракция выброса 40% и менее и гипертрофия межжелудочковой перегородки более 1,4 см).

3. Замедление реполяризации миокарда, приводящее к патологическому удлинению интервала Q–T, может быть следствием применения ААП (особенно III и IA-класса) или их сочетания с другими ЛС, способными усиливать данные процессы. Клиническим проявлением патологического удлинения Q–T будут пароксизмы полиморфной желудочковой тахикардии torsades de pointes (рис. 2). Данная тахикардия имеет триггерный механизм индукции аритмии за счет развития следовых деполяризаций (ранних постдеполяризаций) на фоне удлинения интервала Q–T. Встречаемость тахикардии torsades de pointes при терапии ААП IA- и III класса составляет 2–5% [9–11].

Нередко тахикардия протекает бессимптомно, но способна приводить к синкопальным состояниям или смерти. В случае применения соталола или амиодарона риск развития полиморфной желудочковой тахикардии напрямую зависит от величины интервала Q–T: чем длиннее интервал, тем выше риск (табл. 9) [2, 9]. Стоит отметить, что риск развития индуцированной ААП тахикардии типа torsades de pointes у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин. При низкой ЧСС увеличивается продолжительность реполяризации миокарда, что способствует увеличению риска развития проаритмогенной тахикардии (данную особенность нужно учитывать при выборе антиаритмической терапии в лечении больных с брадикардическими аритмиями или у спортсменов динамических видов нагрузки).

Выделяют и другие факторы риска развития удлиненного интервала Q–T: пожилой возраст, структурные заболевания сердца, электролитные и эндокринные нарушения, генетическая предрасположенность, но чаще всего в клинической практике удлинение интервала Q–T с риском развития проаритмий происходит при комбинации нескольких ЛС [9, 11]. Необходимо учитывать, что, кроме фармакодинамического межлекарственного взаимодействия, удлинение интервала Q–T может быть реализовано через фармакокинетический эффект. Процесс метаболизма ЛС осуществляется с помощью ферментов из группы цитохромов P-450-монооксигеназной системы. Совместное назначение ААП, удлиняющих интервал Q–T, с препаратами иного действия, но метаболизирующимися через ту же систему цитохромов и гликопротеинов, увеличивает концентрацию ААП в крови, что может повышать риск развития тахикардии torsades de pointes [9, 12]. Поэтому в послед-

Таблица 8. Подавление автоматизма (проводимости) ААП [1, 3]

Класс ААП	СА-проведение	АВ-соединение	Система Гиса–Пуркинье
IA (новокаиномид)	+	–	++
IC (пропafenон, этаизин, аллапинин)	+	+	++
II (β-АБ)	++	++	–
III (амиодарон, соталол)	++	+	+
IV (верапамил, дилтиазем)	+	++	–
Дигоксин	+	++	–

Таблица 9. Величина скорректированного интервала Q–T [9]

Q–T, мс	Дети 1–15 лет	Мужчины	Женщины
Норма	≤440	≤430	≤450
Пограничный	440–460	430–450	450–460
Удлиненный	≥460	≥450	≥460

Таблица 10. Лекарственные препараты, метаболизируемые через систему цитохромов и гликопротеинов [7, 9, 12]

CYP 3A4	CYP 2D6	CYP 2C9	P-гликопротеин
- Амиодарон - Верапамил - Хинидин - Статины - Циклоспорины - Эритромицин - Кларитромицин - Фенобарбитал	- Пропафенон - Хинидин - Кодеин - Тимолол - Флуоксетин - Пропранолол	- Варфарин - Амиодарон	- Дигоксин - Амиодарон - Верапамил - Циклоспорины - Эритромицин

них рекомендациях европейских и американских обществ кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий обязательно учитывается межлекарственное фармакокинетическое взаимодействие ААП для предупреждения развития проаритмических осложнений (табл. 10) [7].

Выбор ААП должен осуществляться взвешенно, с пониманием его эффективности, безопасности, с учетом наличия кардиальной и экстракардиальной патологии и сопутствующей терапии. Врач должен определять электрофизиологические механизмы нарушения ритма, диагностировать патологические состояния, способствующие развитию аритмии. На основе этого делать выбор ААП или другого метода лечения, учитывая возможные побочные эффекты в данном конкретном случае. Если течение и проявление аритмии позволяет, необходимо начинать лечение ААП с минимальными побочными эффектами и наименьшими терапевтическими дозами и обязательным контролем эффективности и безопасности ЛС.

Литература

1. Поздняков Ю.М., Тарасов А.В. *Нарушения ритма и проводимости сердца*. (Ч. I). М.: ВИНТИ, 2005; с. 36–43.

2. Ричард Н. Фогорос. *Антиаритмические средства*. Изд. 2-е. М.: БИНОМ, 2009; с. 24–147.
3. Wellens HJJ, Conover M. *The ESG in Emergency Decision Making*. 2nd ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, 2006; p. 178–85.
4. Метелица В.И. *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств*. М.: МИА, 2005; с. 22–36.
5. Levy S. *Classification system of atrial fibrillation*. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15 (1): 54–7.
6. Соколов С.Ф. *Аллатинин и современные подходы к лечению нарушений ритма сердца. Метод. рекомендации по применению препарата*. М., 2012; с. 4–31.
7. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients with Atrial Fibrillation: *J Am Coll Cardiol* 2014. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.021.
8. Echt DS, Liebson PR, Mitchell B et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. *N Engl J Med* 1991; 324: 781.
9. *Руководство по нарушениям ритма сердца*. Под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 136–43.
10. Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1952; 6: 378–88.
11. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. Long QT syndrome. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 3rd ed. Zipes DP, Jalife J eds. Philadelphia: WB Saunders, 2000; p. 615–40.
12. Rau T, Heide R, Bergmann K et al. Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 94 (10): 1319–21.



Профилактика мозгового инсульта у пациентов с артериальной гипертензией

С.Ю.Марцевич, Н.П.Кутишенко

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

Значимость мозгового инсульта

Мозговой инсульт (МИ) является одной из главных причин смерти и инвалидизации во всех развитых странах мира. Как непосредственная причина смерти МИ занимает в большинстве стран мира в последнее время 3-е место (после ишемической болезни сердца – ИБС – и онкологических заболеваний) [1]. Существуют страны (Япония, Южная Корея, Китай), где смертность от МИ превышает смертность от ИБС [2]. В нашей стране проблема МИ имеет особую значимость, так как по показателям смертности от этого заболевания Россия, к сожалению, стойко занимает печальное 1-е место среди развитых стран мира. Так, в 2010 г. смертность от МИ в России составила 299,2 на 100 тыс. населения, что более чем в 10 раз превышает аналогичные показатели смертности в таких странах, как, например, Швеция и Канада (26,3 и 19,2 соответственно) [2].

Определение МИ и основные факторы риска

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения под МИ понимают «клинический синдром с быстрым началом, который характеризуется локальным (или глобальным, как при субарахноидальном кровоизлиянии) дефицитом мозгового кровообращения, продолжается более 24 ч (или приводит к смерти в более ранний срок), и который не имеет никакой другой явной причины, кроме сосудистой» [1]. Различают три основных типа МИ: ишемический (частота среди белого населения – около 80%), первичный интрацеребральный геморрагический (около 15%) и субарахноидальный геморрагический (около 5%) [1]. Есть основания полагать, что доля ишемического МИ в последнее время еще более возросла.

Весьма печален прогноз у больных, выживших после МИ. Даже по западным данным, примерно 1/3 из них умирают в течение 1-го года после МИ, еще 1/3 после МИ становятся инвалидами. Качество жизни больных, перенесших МИ, существенно ухудшают такие типичные жалобы, как слабость, депрессия, нарушения когнитивной функции. Лечение больных, перенесших МИ, требует больших материальных затрат и привлечения многочисленного медицинского персонала [3]. Все сказанное свидетельствует не только об огромной медицинской, но и о социальной значимости проблемы МИ, и об актуальности его предупреждения.

Поскольку патогенез разных типов МИ различен, факторы риска (ФР) для этих типов МИ могут несколько отличаться. К неизменяемым ФР МИ относят возраст, пол, расовую принадлежность и наследственность. К изменяемым ФР – артериальную гипертензию (АГ), наличие других сердечно-сосудистых заболеваний, фибрилляцию предсердий, сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем [1].

АГ играет особую роль в патогенезе всех типов МИ. Считается, что она является основной причиной около 70% МИ. Во Фремингемском исследовании было продемонстрировано, что стандартизованный по возрасту риск МИ среди больных АГ (систолическое артериальное давление – САД > 160 мм рт. ст. и/или диастолическое АД – ДАД > 95 мм рт. ст.) составил 3,1 для мужчин и 2,9 для женщин [3]. Риск МИ прямо пропорционален степени повышения АД (в первую очередь САД). Не-

обходимо отметить, что данные ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении риска МИ и при относительно небольшом, но стойком повышении АД.

Возможность предупреждения МИ

Данные многочисленных исследований однозначно свидетельствуют о том, что МИ можно предотвратить. Для этого, в частности, в соответствии с международными рекомендациями, необходимо воздействие на все обратимые ФР, включая курение, дислипидемию или диабет, а также адекватное лечение всех ассоциированных клинических состояний, как и повышенного АД как такового [4]. Среди лекарственных препаратов строгие доказательства возможности предупреждения МИ существуют для антигипертензивных препаратов (АП), антиагрегантов, статинов. Еще одна группа препаратов – антикоагулянты – способны предупреждать МИ, вызванные наличием фибрилляции предсердий [5].

Выявление больных с риском МИ

Имеющиеся на сегодняшний день шкалы свидетельствуют о риске сердечно-сосудистых осложнений в целом и не позволяют четко идентифицировать больного, у которого существует риск развития именно МИ [6]. В значительной степени это связано с тем, что ФР МИ и инфаркта миокарда в значительной степени совпадают. Лишь такой фактор, как наличие фибрилляции предсердий, однозначно свидетельствует о риске развития именно МИ, что находит отражение в конкретных мерах лекарственной профилактики у таких больных.

Тем не менее, опираясь в первую очередь на данные регистров МИ и острого инфаркта миокарда, можно хотя бы приблизительно составить «портрет» больного с МИ: это в первую очередь люди старшего возраста, страдающие изолированной систолической АГ [1].

Лечение АГ – важнейший компонент первичной профилактики МИ

АГ является, по данным ряда исследований, наиболее значимым ФР МИ, связь между степенью повышения АД и риском МИ является тесной, находится в прямой зависимости от длительности существования АГ и независимой от других ФР. Учитывая высокую распространенность АГ во всем мире и в целом неадекватную степень ее контроля, воздействие на этот ФР МИ, по видимому, имеет важнейшее значение в первичной профилактике МИ. Значительную роль в этом процессе наряду с немедикаментозными мерами по коррекции ФР играет терапия АГП.

Практически первым контролируемым исследованием, продемонстрировавшим, что адекватное лечение АГ способно существенно снизить риск МИ, было исследование Администрации ветеранов (The Veterans Administration Study), результаты которого были опубликованы в 1967 г. [7]. В нем с помощью двойного слепого метода было показано, что лечение больных с достаточно тяжело протекавшей АГ (ДАД от 90 до 129 мм рт. ст.) комбинацией гидрохлоротиазида (ГХТ), резерпина и гидралазина существенно снижает вероятность сердечно-сосудистых осложнений, и в первую очередь – риск МИ. Многочисленные последующие исследования под-

твердили, что адекватное лечение как неосложненной АГ, так и АГ, уже осложнившейся развитием МИ, существенно предупреждает риск развития МИ [8–10].

Выбор препарата для первичной профилактики МИ – данные доказательной медицины

В арсенале современного врача имеется 5 основных и несколько дополнительных групп АГП. Считается, что в целом 5 основных групп АГП примерно одинаково способны предупреждать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшать прогноз жизни больных. Эти выводы делались на основании крупных метаанализов [11], в которые включалось множество рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), отличавшихся между собой по составу включенных в них больных, длительности лечения и множеству других показателей. Поэтому, несколько не сомневаясь в верности вывода о равенстве пяти групп АГП в целом, никак нельзя признать, что этот принцип будет в одинаковой степени применим к каждому больному АГ.

Рекомендации по лечению АГ Европейского общества кардиологов в течение длительного времени строят алгоритм выбора АГП на наличии дополнительных показаний и противопоказаний к каждой конкретной группе АГП, а не на выраженности самой АГ [4]. При этом учитывается степень доказанности действия разных АГП у больных с теми или иными особенностями течения АГ. В отношении возможности предупреждения с помощью АГП МИ четких предпочтений для какой-либо определенной группы АГП в настоящее время нет, в первую очередь из-за того, что не существует стандартного алгоритма предсказания МИ у больных АГ (см. ранее).

Тем не менее представляет интерес проанализировать, какие именно АГП, по данным крупных РКИ, имеют наибольшие доказательства в плане предупреждения именно МИ. Ранее отмечалось, что факт снижения частоты МИ под влиянием АГП был зарегистрирован в целом ряде РКИ. Необходимо указать, однако, что если строго следовать принципам доказательной медицины, то в такой анализ необходимо включать в первую очередь те РКИ, где основной целью изначально ставилось предупреждение именно МИ, а не вообще любых сердечно-сосудистых осложнений.

В табл. 1 приведены крупные РКИ (всего 5), выполненные у больных АГ, в которых первичной конечной точкой было развитие МИ. Во всех этих РКИ принимался в расчет МИ, как закончившийся смертью, так и нефатальным. В большинстве исследований участвовали больные пожилого возраста, страдающие систолической АГ. Характерно, что в четырех из пяти РКИ группе сравнения (контрольной) назначали плацебо, а в одном исследовании (FEVER) – минимальную дозу ГХТ, иными словами, контрольная группа (КГ) во всех этих исследованиях получала минимальную терапию. Поэтому полученный эффект в отношении снижения риска МИ мог быть четко оценен и столь же четко отнесен за счет действия препарата (препаратов), назначавшегося основной группе (ОГ).

Анализируя результаты этих РКИ в целом, отметим, что четыре из пяти (SHEP1 [12], SYST-EUR [13], SYST-CHINA [14] и FEVER [15]) дали однозначно положительный результат в отношении снижения риска МИ; исследование HYVET [16] выявило эффект лишь по вторичным конечным точкам, снижение риска МИ оказалось статистически незначимым ($p=0,06$). Из четырех успешных в отношении снижения риска МИ РКИ в трех основным препаратом был дигидропиридиновый антагонист кальция – АК (в двух РКИ – нитрендипин, в одном – фелодипин), в одном – диуретик (хлорталидон).

Прямое сравнение четырех успешных в отношении снижения риска МИ РКИ вряд ли возможно и целесообразно из-за различий в составе больных, протоколе РКИ и длительности наблюдения. Можно лишь утверждать, что использованные в них препараты, назначаемые больным АГ (в трех исследованиях это были пожилые больные с систолической АГ), способны существенно (примерно на 40%) снизить риск возникновения МИ.

Два РКИ (SYST-EUR и SYST-CHINA) примечательны тем, что их результаты стали известны во время протекавшей активной дискуссии о безопасности всей группы АК. В этих РКИ основным препаратом был АК пролонгированного действия нитрендипин (период полувыведения – 8–12 ч). Важно, что на фоне применения этого препарата не было зарегистрировано серьезных нежелательных эффектов (в том числе в отношении прогрессирования ИБС), это еще раз доказало, что опасность (в отношении развития осложнений ИБС) представляют не сами АК, а их короткодействующие формы.

Исследование SYST-EUR представляет интерес для нашей страны с той точки зрения, что часть больных были набраны в России. Специальный анализ показал, что эффективность активной терапии в отношении снижения риска МИ была одинаковой в странах Западной и Восточной Европы, иными словами, результаты этого исследования вполне применимы к тем больным, с которыми сталкивается российский практикующий врач. Расчет, проведенный на основании результатов исследования SYST-EUR, показал, что схема лечения, использованная в этом исследовании, способна предупредить 29 инсультов у 1 тыс. пролеченных пожилых больных систолической АГ. Интересно, что положительный результат в отношении риска МИ достигался в достаточно ранние сроки после рандомизации, когда большинство больных еще получали монотерапию нитрендипином [13]. Достойно удивления, что российский врач, несмотря на столь впечатляющие результаты исследования SYST-EUR, до сих пор лишен возможности использовать нитрендипин, так как этот препарат никогда не был зарегистрирован в нашей стране.

Определенный интерес в отношении сравнения эффективности разных АГП в первичной профилактике МИ представляют результаты крупных метаанализов. Следует оговориться, что в эти метаанализы включались очень разнородные исследования, большинство из которых не ставило специальной целью изучение влияния АГП на вероятность возникновения именно МИ. Результаты этих метаанализов не всегда совпадали между собой, тем не менее один из последних [17] явно выделяет диуретики и АК среди других классов АГП в отношении способности предупреждать МИ, что вполне согласуется с результатами приведенных ранее РКИ.

Реальная ситуация с профилактикой МИ

Как уже многократно отмечалось, реальная клиническая практика в отношении лечения АГ очень отличается от того, что изложено в современных клинических рекомендациях. Это четко зафиксировало международное фармакоэпидемиологическое исследование PURE [18], продемонстрировавшее, что среди больных, уже перенесших МИ, АГП в среднем принимали менее 40% больных.

В рамках недавно проведенного регистра мозгового инсульта (ЛИС-2) была поставлена задача изучить, какую медикаментозную терапию принимали больные незадолго до перенесенного МИ [19].

В регистр ЛИС-2 были включены все пациенты, последовательно поступавшие в неврологическое отделение Люберецкой районной больницы №2 за период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2011 г. с диагно-

Таблица 1. Крупные контролируемые исследования, в которых целенаправленно изучалось влияние антигипертензивной терапии на вероятность возникновения МИ (первичная профилактика)

Исследование	Характеристика больных	Всего больных	Основной изучаемый препарат(ы)	Препарат сравнения	Средняя длительность наблюдения	Первичная конечная точка	Результат
SHEP*	Систолическая АГ, старше 60 лет	4636	Хлорталидон ± атенолол**	Плацебо	4,5 года	Фатальный и нефатальный МИ	Риск инсульта – 5,2% в ОГ, 8,2% в КГ; ↓ риска на 36%; $p=0,0003$
SYST-EUR*	Систолическая АГ, старше 60 лет	4695	Нитрендипин ± эналаприл ± ГХТ	Плацебо	2 года	Фатальный и нефатальный МИ	Риск инсульта – 7,9 на 1 тыс. человеко-лет в ОГ, 13,7 на 1 тыс. человеко-лет в КГ; ↓ риска на 42%; $p=0,003$
SYST-CHINA*	Систолическая АГ	2394	Нитрендипин ± каптоприл ± ГХТ	Плацебо	2 года	Фатальный и нефатальный МИ	↓ риска на 38%; $p=0,01$
FEVER*	АГ	9711	ГХТ + фелодипин	ГХТ	40 мес	Фатальный и нефатальный МИ	↓ риска на 27%; $p=0,001$
HYVET*	АГ, старше 80 лет	3845	Индапамид ± периндоприл	Плацебо	1,8 года	Фатальный и нефатальный МИ	↓ риска на 38%; $p=0,06$ (!)

*SHEP – Systolic Hypertension in the Elderly Program; SYST-EUR – Systolic Hypertension in Europe Trial;

SYST-CHINA – Systolic Hypertension in China; FEVER – Felodipine Event Reduction; HYVET – Hypertension in the Very Elderly Trial.

**При наличии противопоказаний к назначению атенолола использовался резерпин.

Таблица 2. Частота назначения лекарственных препаратов у 960 пациентов перед госпитализацией в связи с референсным МИ

Препарат	Назначения		Частота назначений у умерших пациентов		Частота назначений у выживших пациентов		p (χ^2)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ИАПФ	257	26,8	30	3,1	227	23,7	0,001
β-Адреноблокаторы	98	10,2	10	1,0	88	9,2	0,004
АК	73	7,6	9	0,9	64	6,7	0,046
БРА	17	1,8	2	0,2	15	1,6	0,322
Диуретики	95	9,9	14	1,5	81	8,4	0,088
Антиагреганты	55	5,7	7	0,7	48	5,0	0,101
Статины	7	0,7	0	0	0	0,7	0,164

зом МИ (ишемического или геморрагического) или транзиторной ишемической атаки. Пациенты, у которых эти диагнозы при поступлении не подтвердились, в регистр не включались. За обозначенный период в ЛИС-2 вошли 960 пациентов, из них 356 (37,1%) мужчин и 604 (62,9%) женщины. Средний возраст пациентов составил $71,1 \pm 9,7$ года (от 25 до 99 лет), медиана – 72,0 года (64,0; 78,0). В стационаре умерли 207 человек – таким образом, летальность составила 21,6%. До поступления в стационар с референсным МИ 355 (40,0%) пациентов получали антигипертензивную терапию, из них ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – 257 (26,8%) пациентов, β-адреноблокаторы – 98 (10,2%), АК – 73 (7,6%), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – 17 (1,8%), диуретики – 95 (9,9%) пациентов. Очень небольшая часть из всех госпитализированных пациентов исходно получали антиагреганты – всего 55 (5,7%) человек. Также отмечена низкая частота назначения гиполипидемических препаратов у госпитализированных с МИ пациентов: статины получали до поступления в стационар всего 7 (0,7%) человек. В табл. 2 приведены основные сведения о терапии, которую получали больные до развития МИ.

Заключение

Таким образом, МИ – заболевание, играющее весьма значимую роль в смертности населения во всех странах мира. Современная эпидемиология, выявив основные ФР МИ, наметила и весьма четкие пути предупреждения этого заболевания. Реальная возможность профилакти-

ки МИ была доказана в многочисленных клинических исследованиях. Ведущую роль в первичной профилактике МИ играет адекватная медикаментозная терапия, в первую очередь АГП. Охват такой терапией все большего числа больных с высоким сердечно-сосудистым риском, повышение ее качества путем приведения в соответствие с современными клиническими рекомендациями и данными доказательной медицины – реальный путь к снижению смертности населения.

Литература

- Warlow C, Sudlow C, Dennis M et al. Stroke. Lancet 2003; 362: 1211–24.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger V et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2013.
- D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study. Stroke 1994; 25: 40–3.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013. Doi: 10.1093/eurheartj/ehb151.
- Camm J, Lip G, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2012. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.
- Veterans Administration Co-operative Study Group. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. JAMA 1967; 202: 1028–34.
- Coope J, Warrender T. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. BMJ 1986; 293: 1145–8.
- MRC Working Party. Medical Research Council trial of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992; 304: 405–12.

10. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
11. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
12. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older patients with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
13. Staessen J, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension in Europe. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
14. Liu L, Wang JG, Celis H, Staessen JA. Implications of Systolic Hypertension in China trial. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 499–505.
15. Liu L, Zhang Y, Liu G, Zhang X, Zanchetti A; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-

- term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 2157–72.
16. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
17. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
18. Yusuf S, Islam S, Chow CK et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378: 1231–43.
19. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (2): 114–22.

Профилактика первичных и повторных ишемических инсультов: роль антиагрегантной терапии

А.С.Кадыков, Н.В.Шахпаронова
ФГБУ Научный центр неврологии РАМН, Москва

Инсульт – одно из самых распространенных заболеваний в мире. В России заболеваемость инсультом оценивается как 450–500 человек на 100 тыс. населения. Преобладают ишемические инсульты, доля которых достигает 80%. Повторный инсульт развивается у 2% пациентов к концу первого года и в 30% случаев – к концу пятого года с момента инсульта [1]. При повторном инсульте смертность повышается в 1,5 раза. Повторные инсульты углубляют имеющуюся неврологическую симптоматику и значительно уменьшают функциональные возможности пациента. Решающее значение в снижении заболеваемости, смертности и инвалидизации вследствие инсульта принадлежит профилактике [2].

Факторы риска развития инсульта: профилактика первичного инсульта

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования выявили факторы риска развития инсульта, на их основе разработали профилактические программы, позволившие уменьшить заболеваемость инсультом.

Резко повышается опасность развития инсульта у тех людей, у которых одновременно имеется несколько факторов риска. Снижение факторов риска является важным шагом в профилактике инсульта.

Все факторы риска можно разделить на 2 группы:

- 1) нерегулируемые: возраст (риск развития инсульта у людей старше 65 лет составляет 1:6) [3], женский пол (женщины имеют большую продолжительность жизни, поэтому заболеваемость у них выше), раса (в США у афроамериканцев риск заболеть инсультом выше, чем у представителей европеоидной расы того же возраста);
- 2) регулируемые (поддающиеся воздействию): артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), гиперлипидемия, сахарный диабет (СД), курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, оральные контрацептивы.

Артериальная гипертензия. Высокое артериальное давление (АД) – один из самых главных факторов риска развития инсульта. АГ наблюдается у 80% больных с ишемическими инсультами. Риск заболеть инсультом у больных АГ на 50% выше по сравнению с людьми того же возраста с нормальным давлением [4].

Среди больных АГ выделяют группы пациентов высокого и очень высокого риска. К группе высокого риска относят пациентов с АГ, имеющих поражение органов-мишеней. К группе очень высокого риска относят пациентов с ассоциируемыми заболеваниями (инфаркт миокарда, перенесенный инсульт и т.д.) [4].

Только лечение АГ существенно снижает риск развития инсульта. Эффективными методами снижения АД зачастую являются модификация образа жизни, изменение характера питания, назначение гипотензивных препаратов.

В результате проспективных исследований показано, что снижение диастолического АД на 5 мм и систолического АД на 12 мм уменьшает риск развития инсульта на 34%, длительное понижение диастолического АД на 10 мм приводит к снижению частоты инсульта на 50% [5].

Фибрилляция предсердий. На первом месте среди причин кардиогенной эмболии стоит ФП. По данным международных исследований, ФП увеличивает риск развития инсульта в 5 раз. Для профилактики развития инсульта всем больным назначаются оральные антикоагулянты (под контролем международного нормализованного отношения – МНО).

Гиперлипидемия, гиперхолестеринемия. Гиперхолестеринемия и другие нарушения липидного обмена способствуют развитию атеросклероза, являющегося одним из главных причин развития инсульта. На первом этапе борьбы с нарушением липидного обмена главной является диета, близкая к средиземноморской. Если в течение полугода диеты не удается

нормализовать содержание липидов крови, к диетотерапии следует добавить препараты, снижающие уровень холестерина. Средствами выбора являются статины [6, 7].

Курение. Доказано, что курение ускоряет развитие атеросклероза сосудов сердца и мозга и в 2 раза увеличивает риск возникновения инсульта. У курящих чаще, чем у некурящих, повышается АД, увеличивается частота сердечных сокращений, изменяются функция и активность тромбоцитов, что приводит к нарушениям свертываемости и развитию тромбозов, снижается содержание липопротеидов высокой плотности [8]. Через 2 года после прекращения курения риск развития инсульта снижается в 2 раза [9].

Сахарный диабет. Установлено, что риск инсульта у мужчин, страдающих СД типа 2, в 3 раза, а у женщин – в 5 раз выше, чем у людей того же возраста без диабета [10]. Атеросклеротические изменения в сосудах у больных СД возникают на 10–12 лет раньше, чем у людей с нормальными показателями сахара в крови.

Лечение СД предусматривает строгое соблюдение диеты и систематический прием сахароснижающих средств.

Малоподвижный образ жизни. Многочисленными исследованиями было установлено, что у физически активных лиц риск развития ишемического инсульта ниже, чем у лиц с низкой физической активностью. Лечебная физкультура способствует снижению уровня АД, улучшает сердечную деятельность, кровообращение мозга, повышает физическую работоспособность, уменьшает проявления заболевания и улучшает качество жизни [11].

Злоупотребление алкоголем. Показано, что среди лиц, злоупотребляющих алкоголем, риск развития субарахноидального и внутримозгового кровоизлияния в 3 раза выше, чем у непьющих [12].

Оральные контрацептивы. Регулярный прием оральных контрацептивов с высоким содержанием эстрогенов представляет определенный риск развития ишемического инсульта у женщин. Повышает риск инсульта и заместительная гормональная терапия в постменопаузе.

Профилактика повторных инсультов

В течение первого года повторный инсульт развивается у 5–25% больных [13]. Смертность при повторных инсультах значительно выше, чем при первичных [13]. В большинстве случаев повторный инсульт развивается по тому же патогенетическому механизму, что и первичный инсульт.

Все перечисленные меры профилактики первичного инсульта с учетом факторов риска необходимо проводить и для профилактики повторных инсультов. В основе профилактики повторных инсультов лежит учение о гетерогенности ишемического инсульта, сформулированное учеными Научного центра неврологии РАМН [14].

Различают следующие подтипы ишемического инсульта:

- атеротромботический;
- гемодинамический;
- кардиоэмболический;
- лакунарный;
- гемореологическая микроокклюзия.

Атеротромботический инсульт. В основе атеротромботического инсульта лежит развитие тромба в месте расположения атеросклеротической бляшки. Как правило, одних местных условий для развития тромба бывает недостаточно, и возникновению тромбоза способствуют такие дополнительные факторы, как гиперагрегация тромбоцитов и гиперкоагуляция. В основе профилактического лечения больных, перенесших атеротромботический инсульт, должны ле-

жать постоянный прием антиагрегантов и антисклеротическая терапия.

Гемодинамический инсульт. Возникает при наличии двух неблагоприятных факторов:

- 1) стеноза магистрального сосуда головы, или клинически немой его закупорки, или эшелонированного стеноза магистрального сосуда на шее и стеноза мозгового сосуда;
- 2) резкого (часто кратковременного) падения АД. Для профилактики повторных гемодинамических инсультов проводятся реконструктивные операции на магистральных артериях головы, из медикаментозных средств применяются антиагреганты и кардиотонические средства. Для профилактики повторных нарушений мозгового кровообращения при гемодинамических инсультах проводятся следующие виды операций: эндалтерэктомия, транслуминальная ангиопластика со стентированием, экстраинтракраниальное микрошунтирование.

Кардиоэмболический инсульт. Кардиоэмболический инсульт является одной из основных причин ишемического инсульта. На первом месте среди причин кардиогенной эмболии стоит ФП (мерцательная аритмия). Помимо нарушений ритма причиной кардиоэмболии могут быть и другие заболевания сердца, способствующие образованию тромба в полостях сердца: острый инфаркт миокарда, постинфарктная аневризма сердца, ревматическое поражение клапанов сердца и т.д. Если среди больных с мерцательной аритмией ежегодный риск развития инсульта составляет 5%, то у больных, перенесших кардиоэмболический инсульт, он повышается до 12%. Больным с кардиоэмболическим инсультом необходимо назначение оральных антикоагулянтов. Препаратом выбора является варфарин. Доза варфарина подбирается под контролем МНО, целевое значение 2–3. Доказано, что прием варфарина у больных с мерцательной аритмией снижает риск развития инсульта на 70%, в то время как прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) – только на 20% [8]. Комбинированное назначение варфарина и АСК допускается при остром инфаркте миокарда, повторных эмболических событиях на фоне адекватной терапии варфарином. В последние годы для профилактики повторных инсультов широко применяется дабигатран. В отличие от варфарина при лечении этим препаратом не требуется подбор дозы, контроль МНО, нет ограничений в приеме пищевых продуктов [15]. Препарат назначается в фиксированной дозе по 150 или 110 мг 2 раза в день.

Лакунарный инсульт. Основной причиной лакунарных инсультов являются характерные для длительно существующей АГ с резкими колебаниями АД деструктивные изменения стенок мелких сосудов с сужением, а иногда и с полной закупоркой их просвета. Лакунарные инфаркты имеют небольшой размер и обычно располагаются в глубоких отделах полушарий большого мозга. Основой профилактики лакунарных инфарктов являются нормализация АД, постоянный прием антиагрегантов и препаратов, улучшающих мозговой кровоток.

Гемореологический инсульт. Гемореологические инсульты возникают на фоне заболеваний, которые сопровождаются нарушением гемореологических свойств крови: ангиокоагулопатии, ассоциируемые с антифосфолипидным синдромом, эритремия, врожденная недостаточность ряда противосвертывающих факторов и т.д. В эту группу включают те случаи, когда отсутствуют признаки основного сосудистого заболевания, например атеросклероза, АГ, но имеются выраженные изменения гемореологических свойств крови. Основу профилактики гемореологического инсульта составляет постоянный прием антиагрегантов и антикоагулянтов.

Антиагрегантная терапия

Повышение агрегации тромбоцитов (гиперагрегация) наблюдается в той или иной степени при всех видах ишемического инсульта. Поэтому снижение вероятности развития повторных ишемических инсультов должно предусматривать снижение агрегации тромбоцитов – постоянный прием антиагрегантов.

Впервые антиагрегационный эффект был обнаружен у АСК, которая необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез тромбоксана A_2 , который обладает агрегационными свойствами.

По данным многочисленных плацебо-контролируемых исследований (AICLA, 1983; CAPRIE, 1996; ESPS-2, 1996; ATC, 2002; AA-ASPS, 2003 и др.), назначение АСК уменьшает риск инсульта, инфаркта, сосудистой смерти на 25% независимо от дозы.

Ученые Научного центра неврологии РАМН доказали эффективность малых доз АСК (в среднем 1 мг на 1 кг массы тела больного) [16]. То есть в профилактических целях больные в зависимости от массы тела должны принимать от 50 до 150 мг АСК в день. Принимать АСК следует 1 раз в день, лучше утром. Антиагрегационный эффект АСК развивается уже в первые часы после приема препарата. Однако длительный прием АСК у некоторых больных угрожает развитию язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, эрозивному гастриту, в связи с чем лучше его принимать в виде препаратов, которые проходят через желудок и двенадцатиперстную кишку и растворяются в кишечнике. Препаратом выбора является Тромбо АСС – специально созданная кишечнорастворимая лекарственная форма АСК. За счет кишечнорастворимой оболочки АСК не взаимодействует со слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

У 20% больных АСК не оказывает необходимого антиагрегационного эффекта, что можно установить при проведении определенных тестов (проводятся в Научном центре неврологии РАМН). Желательно определение агрегации тромбоцитов до начала и через несколько дней после проведения антиагрегационной терапии. Определение агрегации тромбоцитов в динамике позволит установить индивидуальную чувствительность пациента к тому или иному лекарственному средству, вовремя заменить лекарственный препарат на более эффективный.

При недостаточной эффективности или непереносимости АСК рекомендуется прием клопидогрела или дипиридамола. Клопидогрел быстро метаболизируется в печени, а его активные метаболиты связываются с молекулой цистеина рецептора аденозиндифосфата, подавляя активность тромбоцитов. Средняя доза клопидогрела составляет 75 мг/сут.

Дипиридамол медленного высвобождения представляет собой производное пиридопиримидина. Известны два механизма действия дипиридамола: первый – повышение содержания в тромбоцитах циклического аденозинмонофосфата за счет ингибирования фосфодиэстеразы – фермента, превращающего циклический аденозинмонофосфат в 5-аденозинмонофосфат; второй – блокада захвата аденозина и стимуляция аденилатциклазного механизма. Суточная доза дипиридамола – 400 мг/сут в два приема. При приеме дипиридамола встречаются такие побочные действия, как головная боль и головокружение.

Общие принципы антикоагулянтной терапии при сосудистых заболеваниях головного мозга [17]:

- постоянный, практически пожизненный прием;
- индивидуальный выбор антиагреганта с учетом его эффективности (желательно исследовать чувствительность по методике, предложенной в Научном центре неврологии РАМН) и переносимости препарата;

- динамическое наблюдение за больным: исследование в динамике эффективности (чувствительности) и переносимости;
- при необходимости для повышения эффективности комбинация антиагрегантов: например, АСК и дигидроэргонина, АСК и пентоксифиллин, клопидогрел и пентоксифиллин.

Литература

1. Скворцова В.И. Медицинская и социальная значимость проблемы ишемического инсульта. *Качество жизни. Медицина*. 2004; 4 (7): 2–6.
2. Spieler JF, Lanoe JL et al. Costs of stroke care according to handicap levels and stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (2–3): 134–42.
3. Sesbadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham study. *Stroke* 2006; 37 (2): 345–50.
4. Парфенов В.А. Одиннадцатое Европейское совещание по артериальной гипертензии. *Неврол. журн.* 2001; 6 (6): 60–1.
5. Кистенев БА., Манвелов Л.С., Смирнов В.Е. и др. Профилактика сосудистых заболеваний головного мозга при артериальной гипертензии в условиях промышленного предприятия. *Сов.мед.* 1987; 5: 52–4.
6. Аронов Д.М. Статины снижают смертность и улучшают течение атеросклеротических заболеваний. *Cons. Med.* 2001; 3 (10): 456–63.
7. Fisher M, Davalos AE. Emerging therapies for cerebrovascular disorders. *Stroke* 2004; 35 (2): 367–9.
8. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker BHA et al. Short-and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1881–6.
9. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312–8.
10. Goldstein LD, Adams R, Becker K et al. Primary prevention of ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32: 280–99.
11. Lee IM, Hennekens CY, Berger K et al. Exercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke* 1999; 30: 1–6.
12. Donabue RP, Abbott RD, Dwayne MR, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke: the Honolulu heart program. *JAMA* 1986; 255: 2311–4.
13. Гехт А.Б. Ишемический инсульт: вторичная профилактика и основные направления фармакотерапии в восстановительном периоде. *Cons. Med.* 2001; 3 (5): 227–32.
14. Суслина З.А., Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение. *Cons. Med.* 2001; 3 (5): 218–21.
15. Reddy P, Atay JK et al. Dabigatran: a review of clinical and pharmacoeconomic evidence. *Crit Pathw Cardiol* 2011; 10: 117–27.
16. Суслина З.А., Танаиан М.М. Антитромботическая терапия в ангионеврологии. *Медицина*. 2004; с. 108.
17. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Максимова М.Ю., Ощепкова М.Ю. Концептуальные основы профилактики сосудистых заболеваний головного мозга. *Клин. фармакология и терапия*. 2005; 5: 35–43.



Возможность расширения применения представителя группы сартанов олмесартана в амбулаторной практике

И.И. Чукаева, М.В. Соловьева, Н.В. Орлова, Я.Г. Спирыкина

Кафедра поликлинической терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Здоровье до того перевешивает все остальные блага жизни, что поистине здоровый нищий счастливее больного короля.
А. Шопенгауэр

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди населения велика и составляет 30–45% в общей популяции, прогрессивно увеличиваясь с возрастом [1]. Это означает, что на приеме у врача поликлиники по меньшей мере каждый второй пациент имеет АГ.

Первоначально врач рекомендует пациенту мероприятия по изменению образа жизни, затем осуществляется выбор медикаментозной терапии. Что должен учитывать врач, выбирая препарат для лечения? В первую очередь, это эффективность и профиль безопасности препарата. Основная цель терапии состоит в максимальном снижении риска развития осложнений АГ и защите органов-мишеней. Так же, как индивидуален клинический профиль пациента, и лечение должно быть индивидуально. Заповедь М.Я. Мудрова «Лечить не болезнь, а больного» особенно актуальна сегодня, когда с увеличением продолжительности жизни пациента растет и число сопутствующих заболеваний.

Согласно последним рекомендациям Европейского общества по изучению гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. в распоряжении врача имеется большое количество препаратов: диуретики, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Рекомендации подтверждают, что все группы препаратов могут использоваться для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии как в виде монотерапии, так и в виде комбинаций. Однако некоторые классы лекарственных препаратов показали большую эффективность в определенных клинических ситуациях и при разных поражениях органов-мишеней.

ИАПФ и БРА – наиболее широко применяемые классы для лечения АГ. Это вполне объяснимо с точки зрения патогенеза АГ. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – один из ключевых механизмов АГ, тесно связанный с эндотелиальной дисфункцией, атерогенезом, ремоделированием сердца и сосудов.

Основным звеном, обеспечивающим практически все известные влияния РААС, является ангиотензин II (АТ II), реализующий свое действие посредством стимуляции специфических рецепторов. АТ II участвует в процессах формирования гипертрофии левого желудочка, которая связана не только с увеличением массы миокарда, но и с накоплением внеклеточного коллагенового матрикса, что приводит к нарушению сначала релаксационной, а затем и глобальной сократительной способности сердца [2]. АТ II может играть ключевую роль в процессах ремоделирования артерий, оксидантного стресса и апоптоза. Он также принимает участие в формировании и прогрессировании АГ, сердечной недостаточности, атеросклеротического повреж-

дения сосудов, диабетической и недиабетической нефропатии, ангиопатии при сахарном диабете (СД), болезни Альцгеймера. При этом неблагоприятное влияние АТ II в отношении прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний осуществляется независимо от его вазопрессорного эффекта [3]. Соответственно, патогенетическое лечение АГ предполагает не только снижение артериального давления (АД), но и блокаду РААС, которая обеспечивается назначением препаратов групп ИАПФ или БРА.

Достаточно долгое время ИАПФ оставались более изученной группой препаратов по сравнению с сартанами. Но продолжающиеся многочисленные рандомизированные клинические исследования (РКИ) значительно расширили показания к применению БРА за последние годы. Так, если в рекомендациях ESC 2003 г. БРА были показаны при АГ, нефропатии при СД типа 2, диабетической микроальбуминурии (МАУ), гипертрофии левого желудочка и непереносимости ИАПФ, то к настоящему времени в рекомендациях ESC 2013 г. эти показания дополнены хронической сердечной недостаточностью, перенесенным инфарктом миокарда, фибрилляцией предсердий, метаболическим синдромом и СД [1].

Препараты группы БРА обеспечивают свое антигипертензивное действие независимо от активности РААС, пола и возраста пациентов, а также обладают очень хорошей переносимостью, сопоставимой с плацебо [3].

Олмесартан

С точки зрения патогенеза уникальным механизмом связывания с АТ₁-рецепторами обладает олмесартан. Препарат осуществляет контакт с двумя сайтами специфического рецептора, содержащего ОН- и α -COOH-группы, в то время как остальные представители класса сартанов обычно связываются исключительно с доменом рецептора, содержащим ОН-группу. Такой механизм позволяет олмесартану реализовывать более пролонгированное ингибирующее влияние в отношении прессорных эффектов АТ II, в том числе даже у нормотензивных пациентов, что отличает препарат от других представителей этого класса лекарственных средств [4]. Высокий и продолжительный уровень АТ-блокады обеспечивает 24-часовое действие, позволяющее принимать препарат 1 раз в сутки.

Олмесартан обладает высокой антигипертензивной эффективностью в широком диапазоне суточных доз. Результаты метаанализа 47 рандомизированных исследований, оценивавших антигипертензивное действие сартанов не только путем амбулаторного измерения АД, но и методом суточного мониторирования, показали, что по эффективности снижения как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД) олмесар-

тан превосходит все остальные БРА – лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан и эпросартан [5].

Результаты метаанализа РКИ, включавшего 7280 пациентов, показали высокую гипотензивную активность олмесартана при сравнении с другими представителями этой группы [6].

Кроме того, отмечена ярко выраженная способность олмесартана к сохранению физиологического суточного профиля АД. Олмесартан лучше других БРА снижает ночное САД и ДАД. В исследовании P.Smith и соавт. у 534 больных в течение 8 нед оценивалась гипотензивная активность олмесартана медоксомила 20 мг, лозартана 50 мг, валсартана 80 мг и ирбесартана 150 мг/сут [7]. В результате среднее снижение АД было более выражено у пациентов, получавших олмесартан, как в течение суток, так и в дневное, и ночное время, а также в ранние утренние, наиболее опасные осложнениями, часы (рис. 1). Это важное преимущество, так как в настоящее время доказана прямая связь между повышением риска развития инсульта и повышенной суточной вариабельностью АД [8].

Олмесартан не метаболизируется системой цитохрома P-450, поэтому не взаимодействует с влияющими на этот механизм такими препаратами, как амиодарон, варфарин, статины, омепразол, ципрофлоксацин, кларитромицин, глюкокортикоиды и др.

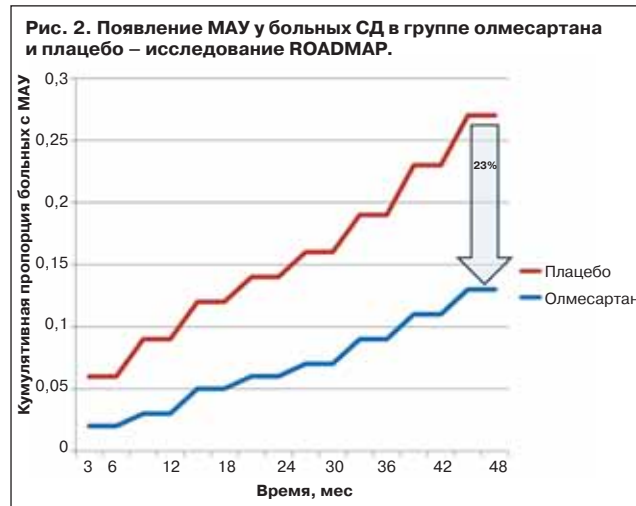
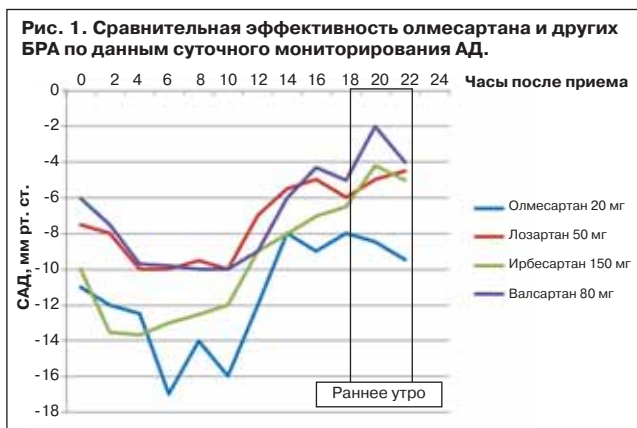
Концепция лечения АГ на современном этапе наряду с достижением целевого АД включает защиту органов-мишеней, поэтому при выборе антигипертензивных препаратов (АП) всегда следует отдавать предпочтение тем из них, которые обеспечивают максимальное органопротективное действие. Анализ данных РКИ показывает, что протеинурия является предиктором неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий [9, 10]. Блокаторы РААС эффективнее уменьшают альбуминурию, чем другие АП [11], а также эффективно предотвращают первое появление МАУ [12]. Сартаны признаны в качестве ведущей группы ренопротекторных препаратов экспертами ведущих нефрологических ассоциаций мира (в первую очередь National Kidney Foundation, США, 2010), они рекомендуются к применению, начиная с ранних этапов (МАУ), вплоть до развернутых стадий хронической болезни почек – II–III и в части случаев IV стадии. Олмесартан занимает в этом ряду особое место.

Нефропротективное действие олмесартана подтвердили результаты клинического исследования ROADMAP (Randomised Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention), опубликованные в 2011 г. [13]. Исследование было рандомизированным двойным слепым, включало 4447 больных СД типа 2 без МАУ, т.е. на самых ранних этапах нефропатии. Предыдущие исследования (RENAAL, IRMA, IDNT) проводились на фоне уже имеющейся альбуминурии или выраженной диабетической нефропатии. Пациентам, получавшим

стандартное лечение, добавляли к терапии олмесартан в дозе 40 мг/сут или плацебо. Планировалось достижение целевого (на тот период времени) уровня АД <130/80 мм рт. ст. (ниже, чем в современных рекомендациях). Первичной конечной точкой исследования было время до первого появления МАУ. Период наблюдения продолжался до 4 лет. Олмесартан показал хорошее антигипертензивное действие: целевой уровень АД был достигнут у 80% больных, получавших олмесартан. Частота развития МАУ в группе олмесартана оказалась на 23% ниже ($p=0,01$), чем в группе плацебо (рис. 2). При этом данный эффект препарата значимо не зависел от исходных уровней АД, степени компенсации СД и исходного состояния функции почек. Олмесартан показал очень хорошую переносимость.

Дискутабельной оставалась выявленная в группе олмесартана несколько более высокая в сравнении с группой плацебо частота сердечно-сосудистых конечных точек: 4,3% у больных, принимавших олмесартан, и 4,2% у больных в группе плацебо [14]. Исследователи связывают данный результат с наличием в группе олмесартана более тяжелых больных, а также с чрезмерным снижением АД (менее 120 мм рт. ст.) в группе пациентов с ишемической болезнью сердца. Согласно гипотезе J-образной связи преимущества от снижения САД или ДАД до явно низких значений меньше, чем от их снижения до средних значений. По-видимому, существует некое пороговое значение АД, ниже которого выживаемость ухудшается в связи с ухудшением органного кровотока [15]. Недавно проведенный метаанализ 18 исследований показал, что избыточное снижение АД устойчиво влияет на смертность, и данный эффект не зависит от получаемого препарата (ИАПФ, диуретик или β -адреноблокатор) [15].

Таким образом, исследование ROADMAP показало значимое снижение частоты впервые возникшей МАУ у больных СД на фоне более интенсивной терапии. По завершении ROADMAP пациентам было предложено продолжить участие в наблюдательном (обсервационном) исследовании ROADMAP OFU (Randomised Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention – Observational Follow Up study), целью которого было определить, является ли успех лечения препаратом группы БРА олмесартаном в плане предотвращения развития МАУ длительным. Исследователи ввели понятие «наследуемого» эффекта, т.е. сохраняющегося после отмены препарата (больной не получает препарат в данный момент, но получал его в прошлом). В исследование были включены 1758 пациентов (группа плацебо и группа, которая в исследовании ROADMAP получала олмесартан). Пациенты, ранее участвовавшие в исследовании ROADMAP, получали стандартную медицинскую помощь и лечение, назначаемое лечащим врачом.



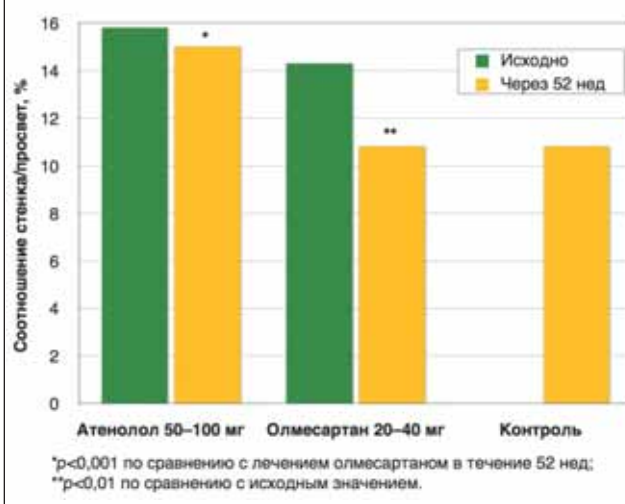
Определены конечные точки: возникновение МАУ, контроль АД, сердечно-сосудистые и почечные осложнения. Данные показателя исследовались в течение продолжительного периода времени наблюдения, который составил в среднем 3,3 года (до 6–7 лет). За период наблюдения в исследовании ROADMAP OFU САД увеличилось до средних значений 135 мм рт. ст. в двух группах. Предотвращение развития МАУ, сохраняющееся даже после отмены ольмесартана, способствовало уменьшению сердечно-сосудистых событий. Пациенты, у которых развилась МАУ, в исследовании ROADMAP имели более высокую частоту сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (относительный риск – ОР 1,77; доверительный интервал – ДИ 1,03–3,03; $p=0,039$) [13].

Диабетическая ретинопатия была значительно меньше в группе ольмесартана: 8 (0,9%) и 23 (2,6%), ОР 0,34; ДИ 0,15–0,78 ($p=0,011$) либо ОР 0,34; ДИ 0,15–0,78 ($p=0,011$), а уровень МАУ численно уменьшался. Снизилось число госпитализаций в связи с застойной сердечной недостаточностью: 3 (0,3%) и 12 (1,4%), ОР 0,23; ДИ 0,06–0,85 ($p=0,027$), и была тенденция к снижению сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий: ольмесартан против плацебо – 73 (8,3%) и 86 (9,8%) больных. Семь (0,8%) случаев смерти (из них 2 – сосудистые события) было зарегистрировано в группе плацебо по сравнению с тремя (0,3%) – несосудистые события – в группе ольмесартана [16]. Исследователи сделали выводы, что блокада РААС препаратом ольмесартан может вызвать устойчивое сокращение микро- и макрососудистых осложнений, даже после отмены препарата (эффект «наследия»). В отношении ольмесартана 40 мг до 3,2 года наблюдали снижение макрососудистых осложнений (инсульта и застойной сердечной недостаточности), а также снижение микрососудистых событий (возникновение диабетической ретинопатии) и уменьшение МАУ. Эти результаты фиксировались в течение длительного времени именно в группе ольмесартана, хотя использование блокирующих РААС препаратов было сопоставимо в группах в течение периода наблюдения. Также сделан вывод, что развитие МАУ является маркером будущих сердечно-сосудистых событий [13].

На сегодняшний день АГ рассматривается как фактор риска деменции любой этиологии. В крупных эпидемиологических исследованиях (Framingham, EVA Gotthenburg, Honolulu-Asia Aging Study) была показана роль АГ в формировании деменции [16–18]. Наблюдается прямая связь между уровнем АД в 50 лет и состоянием мышления в 70 лет: чем ниже АД, тем лучше когнитивная функция [18]. По данным эпидемиологического популяционного исследования Научного центра психического здоровья РАМН, 4,5% населения Москвы в возрасте старше 60 лет страдают деменцией, причем в 1/2 случаев заболевание впервые выявлено уже в тяжелой стадии [19, 20]. Для практикующего врача важно знать, что в своем развитии сосудистые когнитивные нарушения проходят стадии от клинически бессимптомных и умеренных сосудистых поражений головного мозга до тяжелой клинически выраженной сосудистой деменции. И именно действия врачей первичного звена могут повлиять на прогноз развития деменции: выявления ранних форм и своевременного адекватного лечения сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь АГ, часто вполне достаточно, чтобы выраженность когнитивных нарушений у пациента значительно уменьшилась, а деменция никогда не наступила [19].

Учитывая результаты исследований, лидерами среди современных АГП в лечении нарушений когнитивной функции признаны БРА, способные значимо замедлять прогрессирование нарушений когнитивной деятельности и развитие деменции. Существует гипотеза A.Fournier и соавт., подтвержденная в ряде экспериментов,

Рис. 3. Влияние ольмесартана 20–40 мг в день и атенолола 50–100 мг в день на структуру артерий резистивного типа у больных АГ.



что стимуляция AT_2 -рецепторов способствует образованию коллатералей и повышает устойчивость нейронов к аноксии при ишемии мозга [21]. К препаратам, повышающим концентрацию АТ II в крови, относятся БРА, диуретики, антагонисты кальция. Исследование LIFE доказало преимущества БРА в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с β -адреноблокаторами. По данным этого исследования, при одинаковом снижении АД лозартан уменьшает риск развития инсульта на 25%, а всех сердечно-сосудистых заболеваний – на 13% эффективнее, чем атенолол [22]. Ольмесартан, обладающий уникальным механизмом связывания с AT_1 -рецепторами АТ II, по-видимому, должен оказывать не меньший эффект. И действительно, изучение влияния АГП, относящихся к разным классам, в условиях *in vivo* показало, что только при применении ольмесартана (БРА, который не тормозит активность АПФ, а препятствует связыванию АТ II с рецепторами) в дозах, которые значительно ниже гипотензивных, наблюдается положительное влияние на когнитивную функцию [23–25].

Процессы локального и системного воспаления играют важную роль как в прогрессировании атерогенеза, так и в целом в течении и развитии неинфекционных заболеваний. Прогностическое значение терапии таких заболеваний, как АГ, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, связано с влиянием на процессы воспаления [26]. Ольмесартан обладает уникальными плеiotропными эффектами, к которым относится влияние на маркеры воспаления и эндотелиальную дисфункцию. Согласно результатам исследования EUTOPIA, уже через 12 нед терапии ольмесартаном в дозе 20 мг/сут произошло значительное снижение концентрации маркеров воспаления: С-реактивного протеина, фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6 и моноцитарного хемоаттрактантного белка [27]. В исследовании VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan medoxomil Study) ольмесартан достоверно улучшал соотношение «стенка/просвет сосуда» вследствие уменьшения толщины комплекса интима–медиа до практически нормальных показателей, чего не отмечалось в группе лечения атенололом (рис. 3) [28]. Исследование MORE подтвердило уменьшение толщины комплекса интима–медиа и объема крупных атером сонных артерий на фоне двухлетней терапии ольмесартаном.

Согласно современным рекомендациям, комбинированная терапия уже на старте лечения требуется всем пациентам высокого и очень высокого риска, а также всем пациентам низкого и среднего риска при

неэффективности монотерапии. Олмесартан может комбинироваться практически с любыми другими АГП, рациональной и хорошо себя зарекомендовавшей в РКИ считается комбинация с диуретиками или антагонистами кальция [29].

Подбор АГП в современных условиях – задача и легкая, и сложная одновременно. С одной стороны, медицина располагает множеством эффективных АГП, зачастую не уступающих друг другу по силе гипотензивного действия. С другой же стороны, сложность состоит в индивидуальном подборе конкретных препаратов для пациента с учетом его сопутствующих заболеваний, индивидуальных особенностей и предпочтений. Подобранная терапия должна не только эффективно контролировать АД, но и обеспечивать максимальную защиту органов-мишеней, быть удобной в применении, не вызывать побочных эффектов. Представитель группы БРА олмесартан является эффективным, хорошо переносимым препаратом, сохраняющим свое действие на протяжении 24 ч, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Улучшая показатели суточной вариабельности АД, препарат обеспечивает профилактику инсульта. Уникально его нефропротективное действие, особенно эффект «наследования» – сохраняющееся положительное действие на микро- и макроциркуляцию даже после отмены препарата в течение длительного времени – до трех лет. Органопротективные свойства препарата позволяют замедлить прогрессирование АГ и улучшить прогноз пациентов с АГ. Положительное влияние на когнитивные функции, удобство применения, хорошая переносимость способствуют улучшению качества жизни пациентов и повышению комплаентности.

Литература

1. 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.
2. Березин А.Е. Клиническая эффективность и безопасность применения олмесартана – нового антагониста рецепторов к ангиотензину II – у пациентов с артериальной гипертензией. <http://www.umj.com.ua>
3. Aoki H, Izumo S, Sadoshima J. Angiotensin II activates RhoA in cardiac myocytes: A critical role of RhoA in angiotensin II-induced premyofibril formation. *Circ Res* 1998; 82: 666–76.
4. Miura S, Kiya Y, Kanazawa T et al. Differential bonding interactions of inverse agonists of angiotensin II type 1 receptor in stabilizing the inactive state. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 139–46.
5. Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R et al. Antihypertensive activity of angiotensin II AT 1 receptor antagonists: a systematic review of studies with 24h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2007; 25: 1327–36.
6. Zannad F, Fay R. Blood pressure-lowering efficacy of olmesartan relative to other angiotensin II receptor antagonists: an overview of randomized controlled studies. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21 (2): 181–90.
7. Smith DH, Dubiel R, Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan, and irbesartan. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5 (1): 41–50. Erratum in: *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5 (3): 209.
8. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 938–48.
9. Lea J, Greene T, Hebert L et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results

of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005; 165: 947–53.

10. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921–7.
11. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1353–64.
12. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30–48.
13. Menne J, Ritz E, Ruilope LM. The Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) Observational Follow-Up Study: Benefits of RAS Blockade With Olmesartan Treatment Are Sustained After Study Discontinuation. *J Am Heart Assoc* 2014.
14. Haller H, Ito S, Jr Izzo JL 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.
15. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J* 2010; 31: 2837–40.
16. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138 (6): 353–64.
17. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 1999; 53 (9): 1948–52.
18. Ruitenberg A, Schoog I, Ott A et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001.
19. Шишкова В.Н. Профилактика деменции у пациентов с артериальной гипертензией. *Трудный пациент*. 2014; 4: 26–32.
20. Гаврилова С.И., Калын Я.Б. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения. *Вестн. ПАМН*. 2002; 9: 15–20.
21. Ruitenberg A, Schoog I, Ott A et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001.
22. Fournier A. Cerebroprotection Mediated by Angiotensin II. A Hypothesis Supported by Recent Randomized Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (8): 1343–8.
23. Danlof B, Devereux RB, Kjekshus 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.
24. Pelisch N, Hosomi N, Ueno M. Blockade of AT1 Receptors Protects the Blood-Brain Barrier and Improves Cognition in Dahl Salt-Sensitive Hypertensive Rats. *Am J Hypertens* 2011; 24: 362–8.
25. Mogi M, Tsukuda K. Inhibition of cognitive decline in mice fed a high-salt and cholesterol diet by the angiotensin receptor blocker, olmesartan. *Neuropharmacology* 2007; 53 (8): 899–905.
26. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Спирыкина Я.Г. и др. Особенности динамики С-реактивного белка и цитокиновой активности у больных инфарктом миокарда и ее влияние на исход и прогноз заболевания. *Вестн. РГМУ*. 2013; 2: 14–9.
27. Inaba S, Iwai M, Furuno M et al. Continuous activation of renin-angiotensin system impairs cognitive function in renin/angiotensinogen transgenic mice. *Hypertension* 2009; 53: 356–62.
28. Fliser D, Buchholz K, Haller H et al. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004; 110: 1103–7.
29. Smith RD, Yokoyama H, Levy PJ et al. Non-invasive hemodynamic data reflect treatment effects on vascular remodeling. *J Clin Hypertens* 2007; 9: A145.

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хеми/АМенарини»



Эффективность применения ИАПФ у больных с ИБС и АГ, основанная на принципах доказательной медицины (фокус на зофеноприл)

А.Г.Евдокимова, В.В.Евдокимов, А.В.Сметанин, Н.А.Кожина

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России; ГБУЗ Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения остаются основной причиной сердечно-сосудистой смертности и в странах Европейского союза составляют более 1,9 млн смертей в год. Смертность от болезней кровообращения в Российской Федерации в 2006 г. составила 56,5% в общей структуре смертности. Из них около 1/2 приходится на смертность от ИБС [1].

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) рассматривается как основное ключевое звено в патогенезе сердечно-сосудистого континуума, а этапы континуума предопределяют поражение органов-мишеней (ПОМ). При этом развиваются эндотелиальная дисфункция (ЭД) сосудов, артериальная гипертензия (АГ), стабильная ИБС, инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт, вплоть до терминального ПОМ с формированием сердечно-сосудистой и почечной недостаточности.

Гиперактивность РААС способствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы (ССС) и прогрессированию любого из кардиоваскулярных заболеваний, в первую очередь – ИБС.

По статистике в Европе ИБС и инсульт головного мозга определяют 90% всех заболеваний СССР [1].

АГ и ИБС

Еще в XX в. клиницисты отмечали, что у одного и того же пациента одновременно могут наблюдаться два заболевания: АГ и ИБС. Между ними существует как прямая, так и непрямая причинная связь. С одной стороны, АГ напрямую способствует прогрессированию атеросклеротического поражения коронарных артерий, с другой – неблагоприятное влияние АГ опосредуется через развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Подобная ситуация хорошо иллюстрируется словами А.Л.Мясникова: «...в общепатологическом, эпидемиологическом, этиологическом отношении обе формы (гипертоническая болезнь и атеросклероз) настолько близки друг другу, что создается убеждение в их близости, если не единстве» [2]. Связь АГ и ИБС очень четко иллюстрируется результатами многоцентрового исследования Syst-Eur, в котором продемонстрировано отчетливое снижение частоты возникновения фатального и нефатального острого инфаркта миокарда (ОИМ) на фоне снижения АГ.

Естественно, возникает вопрос: что же объединяет АГ и ИБС? Согласно современным представлениям таким моментом является дисфункция эндотелия. Еще Virchow в середине XIX в. говорил о значении поражения интимы в развитии артериолосклероза, это положение в 1903 г. повторил Jones, а Thoma обратил внимание на утолщение средней оболочки артерий при атеросклерозе (при сохранении внешнего диаметра сосуда). По существу, высказывания видных патологов прошлого обращают внимание на изменения сосудов при АГ, что в настоящее время интерпретируется как ЭД, а также как «ремоделирование артерий» у больных, имеющих АГ.

Согласно современным воззрениям нарушение соотношения прессорных, пролиферативных и антидиуретических систем, с одной стороны, и вазодилатирующих, антипролиферативных и диуретических систем – с другой, обуславливает развитие и нарушение функции эндотелия, так называемую ЭД. При этом, вероятно, наибольшее значение в развитии ЭД имеет нарушение соотношения «ангиотензин II/оксид азота» (АТ II/NO). Как известно, АТ II обуславливает ряд процессов, каждый из которых является составным компонентом ЭД и ее следствием [3, 4].

К этим процессам можно отнести:

- рост (пролиферацию и гипертрофию) гладкомышечных клеток сосудистой стенки;
- миграцию гладкомышечных клеток в очаг атеросклеротического поражения;
- образование супероксидного радикала;
- активацию молекул адгезии и медиаторов воспаления;
- активацию моноцитов/макрофагов;
- влияние АТ II на тромбоциты;
- стимуляцию выработки ингибитора активатора плазминогена.

Повышение активации плазменной, и в особенности тканевой, РААС можно выявить уже на ранних стадиях как АГ, так и атеросклеротического процесса. РААС, по существу, играет исключительно важную роль в следующей цепи событий: повреждающие факторы – оксидативный стресс – ЭД – активация РААС – нарушение баланса NO и АТ II – усиление оксидативных реакций – дальнейшее усугубление дисфункции эндотелия – дальнейшие патологические процессы, затрагивающие органы-мишени.

Таким образом, сходство патогенеза ИБС и АГ позволяет подходить к их лечению с весьма сходных позиций.

ССС находится в непрерывном состоянии вазодилатации, поддерживая локальный кровоток. Вазодилатация осуществляется за счет продукции эндотелиального расслабляющего фактора (ЭРФ), идентифицированного как NO. Открытие ключевой роли NO в сердечно-сосудистом гемостазе было удостоено Нобелевской премии в 1998 г. Нормально функционирующий эндотелий отличается непрерывной базальной выработкой NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы из L-аргинина [4, 5]. ЭРФ формируется спонтанно и после стимуляции рецепторов на эндотелиальных клетках. Наличие NO поддерживает нормальный базальный тонус сосудов и смягчает влияние вазоконстрикторных веществ разной природы. В то же время NO обладает ангиопротективными свойствами, подавляя пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов и предотвращая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование), прогрессирование атеросклероза.

В артериях здоровых людей агрегация тромбоцитов вызывает эндотелийзависимую релаксацию. Эта релаксация является следствием действия выделяющихся из

тромбоцитов аденозиндифосфата и аденозинтрифосфата (АТФ) на рецепторы эндотелиальных клеток, связанных с формированием NO, обеспечивающим вазодилатацию (увеличение местного тока крови), а также ингибирование тромбоцитов в участках их активации. NO является мощным ингибитором адгезии и агрегации тромбоцитов. Это предотвращает сосудистый спазм и формирование тромба и, очевидно, играет важную защитную роль. Простациклин и NO потенцируют антиагрегантное действие на тромбоциты.

NO (ЭРФ), высвобождаемый эндотелиальными клетками, – химически нестабильное соединение с периодом полужизни в несколько секунд. Оно проникает внутрь сосудистой гладкой мышцы посредством диффузии и в тромбоциты, которые находятся в тесном контакте с эндотелием, поскольку они циркулируют на периферии потока крови в просвете кровеносных сосудов. Производимый эндотелием расслабляющий фактор стимулирует растворимую гуанилатциклазу в близлежащих клетках гладких мышц, благодаря чему повышается внутриклеточная концентрация циклического гуанозинмонофосфата, – вследствие этого происходит расслабление клетки гладкой мышцы и расширение сосуда. В просвете сосуда NO быстро инактивируется растворенным кислородом и бисупероксидными анионами. Когда NO достигает эритроцитов и диффундирует в них, он также инактивируется гемоглобином.

Эти эффекты предотвращают действие NO на расстоянии от места его высвобождения и объясняют, почему он в первую очередь является важным регулятором локального сосудистого тонуса и функции тромбоцитов. Следовательно, нарушение или отсутствие продукции NO вследствие дисфункции эндотелия не может быть компенсировано высвобождением NO из здоровых эндотелиальных клеток пограничной области.

В атеросклеротически измененных коронарных артериях повреждение эндотелийзависимых механизмов расширения может увеличить вазоконстрикторные реакции, уменьшить локальный ток крови и вести к преактивации циркулирующих тромбоцитов.

Идентифицировано множество факторов сердечно-сосудистого риска, которые нарушают функцию эндотелия, снижая образование NO и усиливая его разрушение. Среди них – АГ, дислипидемия, сахарный диабет (СД), курение и другие, менее изученные факторы.

Учитывая изложенное, долговременная программа лечения стенокардии не может быть сведена только к антиангинальной терапии, включающей применение нитратов, β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, цитопротекторов. Необходимо назначать препараты, которые могут воздействовать на факторы сердечно-сосудистого риска и улучшать не только качество жизни, но и прогноз пациентов. Поэтому с новых позиций может быть рассмотрена роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в лечении АГ и ИБС.

ИАПФ в лечении ИБС и АГ

Как уже было сказано, ИБС и АГ этиологически неразрывно связаны между собой, причем огромную роль в их прогрессировании играет активация РААС. Естественно, что в воздействии на эту патологическую цепь могут иметь существенное значение ИАПФ. Следует отметить, что по числу назначений антигипертензивных препаратов на 1-м месте находятся ИАПФ, которые обладают свойствами, необходимыми при лечении АГ на современном уровне: эффективно снижают артериальное давление (АД), уменьшают ПОМ (сердце, сосуды, головной мозг, почки), улучшают качество жизни, хорошо переносятся и редко вызывают серьез-

ные побочные реакции [6–10]. В самом деле, эти препараты обладают широким спектром действия, потенциально полезным при нарушениях нейрогормональной регуляции не только при АГ, но и при ИБС, и хронической сердечной недостаточности (ХСН). По современным представлениям, ИАПФ не только вызывают снижение тканевого и плазменного АТ II, но также снижают активность симпатoadреналовой системы и увеличивают продукцию брадикинина [10]. Снижение деградации брадикинина обуславливает вазодилататорный эффект; повышение продукции NO, простациклина, тканевого активатора плазминогена. NO, кроме мощной вазодилатации, предупреждает агрегацию тромбоцитов и активацию ряда клеток (особенно моноцитов, способных трансформироваться в липидсодержащие макрофаги), а также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток – неотъемлемых компонентов атеросклеротического поражения артерий. Предполагается, что повреждение эндотелия прежде всего влияет на продукцию эндотелиальной синтазы, ответственной за синтез NO. Вазопротективный эффект ИАПФ способствует уменьшению дисфункции эндотелия, тем самым создавая дополнительные антиишемические эффекты.

При АГ ИАПФ (на органном уровне) прежде всего влияют на выраженность ГЛЖ, являющейся, как известно, независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [11]. Механизмы действия ИАПФ, обуславливающие регрессию гипертрофии миокарда, весьма многообразны и могут быть сведены к следующему:

- снижение АД (ведущее к снижению внутрисосудистого давления);
- уменьшение ростового влияния АТ II на разные структуры миокарда;
- снижение адренергической стимуляции, обусловленной АТ II;
- снижение уровня эндотелина-1;
- увеличение продукции брадикинина.

Так, по данным наблюдения за 1893 больными АГ в течение 6 лет было показано, что увеличение толщины задней стенки левого желудочка (ЛЖ) всего на 1 мм увеличивает риск смертельных осложнений в 7 раз. Применение ИАПФ резко меняло данную ситуацию. Так, по результатам исследования TROFNI, 12-недельное применение лизиноприла достоверно снижало толщину задней стенки и межжелудочковой перегородки ЛЖ. В другом исследовании ELVERA двухгодичное применение лизиноприла также достоверно уменьшало индекс массы миокарда ЛЖ, причем эти сдвиги были уже статистически достоверны после 1 года лечения. Применение лизиноприла у больных АГ (исследование SAMPLE) нормализует концентрацию маркеров фиброза, объемную фракцию коллагена и концентрацию гидроксипролина в миокарде. В этом же исследовании показано благоприятное влияние лизиноприла на показатели диастолической функции сердца и диаметр кардиомиоцитов.

Влиянию ИАПФ на проявления ИБС посвящено достаточно большое количество исследований. Прежде всего, следует сказать, что широта многообразного механизма действия ИАПФ позволяет с успехом использовать эти препараты при самых разных формах ИБС [8, 10, 11]. Механизм антиишемического действия ИАПФ может быть сведен к следующим положениям:

- Нормализация функции эндотелия и усиление эндотелийзависимой коронарной вазодилатации.
- Новообразование капилляров в миокарде.
- Стимуляция высвобождения NO и простациклина.
- Цитопротективный эффект, опосредуемый брадикинином через V₂-рецепторы.
- Уменьшение потребности миокарда в O₂ в результате обратного развития ГЛЖ у больных АГ.

- Нормализация показателей внутрисердечной гемодинамики.
- Торможение агрегации тромбоцитов и усиление фибринолитической активности плазмы крови.

Эти механизмы отражены в результатах ряда исследований, свидетельствующих о значимости ИАПФ при разных формах ИБС. Условно все эти исследования можно разделить на ряд групп. Так, в исследованиях AIRE, SAVE и TRACE назначение ИАПФ (рамиприла, каптоприла, трандолаприла) в период спустя 3–9 дней после перенесенного ОИМ и продолжавшееся в течение 1–3 лет (при этом больные были достаточно тяжелыми, так как имели клинически выраженную сердечную недостаточность или фракцию выброса менее 35%), показало снижение смертности в пределах 19–27%, внезапной смерти – на 22%.

В другой группе исследований ИАПФ назначался в пределах первых 24 ч после начала ОИМ. Так, в исследовании GISSI-3 лизиноприл, назначаемый в первые часы болезни (19 394 больных) в дозе 5 мг/сут (затем доза увеличивалась до 10 мг, при этом лечение продолжалось 6 нед), приводил к достоверному снижению смертности на 11%; анализ состояния больных старше 70 лет спустя 6 мес показал снижение на 9,5% комбинированной точки (смертность, дисфункция ЛЖ, сердечная недостаточность). В другом исследовании – SMILE [12] – зофеноприл назначался 1556 больным с ОИМ также в пределах 24 ч от начала болезни в начальной дозе 7,5 мг (дальнейшее повышение – до 30 мг/сут), лечение продолжалось также 6 нед. Спустя 1 год были получены удивительные результаты: отмечено снижение смертности на 29%.

Особенно интересными представляются исследования, в которых ИАПФ назначался с профилактической целью больным, имеющим высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. В наиболее убедительном исследовании HOPE больные с высоким риском заболеваний ССС принимали рамиприл в течение 4,5 года. Результаты были впечатляющие: риск развития ОИМ, инсультов и сердечно-сосудистой смерти снижался на 22% с высокой степенью достоверности, общая смертность также снизилась на 16%.

Закончившееся в 2003 г. исследование EUROPA показало, что назначение периндоприла в дозе 8 мг/сут пациентам со стабильной формой ИБС приводило к снижению первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть + нефатальный ИМ + реваскуляризация миокарда) на 20%, вероятность развития фатального и нефатального ОИМ снизилась на 24%. В отечественных исследованиях было показано, что назначение эналаприла или лизиноприла достоверно снижало частоту ангинозных приступов (клинически манифест-

ных и выявлявшихся только при Холтеровском мониторинговании) [1].

Классификация ИАПФ

В настоящее время существует много классификаций ИАПФ, из которых чаще используется основанная на химическом строении (табл. 1). Наиболее широко представлены препараты, которые содержат карбоксильную группу (CO₂); кроме того, в качестве радикала используются сульфгидрильная (SH) и фосфорильная (PO₃) группы.

Существует классификация, основанная на степени липофильности разных ИАПФ. Со степенью липофильности связана способность преодолевать гематоэнцефалический барьер и возможно большее воздействие на тканевые АПФ. Данная классификация также учитывает, содержит ли препарат действующее вещество или является пролекарством (табл. 2).

Зофеноприл – оптимальный ИАПФ для лечения стенокардии в сочетании с АГ. Существует мнение, что для предупреждения и снятия толерантности к нитратам возможно назначение донаторов SH-групп. В связи с этим особый интерес представляет зофеноприл (Зокардис®, «Берлин-Хеми/А.Менарини») – сульфгидрильный (SH-содержащий) ИАПФ, который обладает кардиопротективным, вазопротективным и антиоксидантными эффектами, возможностью активировать АТФ-зависимые калиевые каналы и тормозить активность тканевой сердечной РААС. Молекула зофеноприла имеет одну SH-группу. На рис. 1 представлена формула зофеноприла: C₂₂H₂₃NO₄S₂.

Однако, в отличие от каптоприла, активный диацидный метаболит зофеноприлат прочно связывается с АПФ и ингибирует его плазме крови в течение более 24 ч.

Индекс липофильности зофеноприла составляет 3,5 и свидетельствует о том, что он более липофилен, чем большинство других ИАПФ. После метаболической трансформации липофильность зофеноприла, как и других ИАПФ, уменьшается. Тем не менее активный диацидный метаболит зофеноприла зофеноприлат по липофильности значительно превосходит каптоприл, лизиноприл, эналаприлат.

Napoli и соавт. не так давно обнаружили, что у больных АГ атерогенные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) более легко окисляются по сравнению со здоровыми лицами. А как известно, окисленные ЛПНП обладают более выраженной атерогенной активностью, чем неокисленные. Способность ЛПНП окисляться у больных АГ значительно уменьшалась или нормализовывалась после 12-недельной терапии зофеноприлом, но не изменялась при лечении эналаприлом. Косвенным образом, с использованием конкурентного ингибитора нитрооксидсинтазы получены доказательства, что у больных АГ ИАПФ увеличивают синтез NO эндотелиальными клетками, причем эффект зофеноприла значительно более выражен, чем эффект эналаприла.

Кардиопротективное действие зофеноприла связано не только с его антиоксидантной активностью, но и со способностью активировать АТФ-зависимые калиевые каналы и тормозить активность внутрисердеч-

Таблица 1. Классификация ИАПФ, основанная на химическом строении

SH	Каптоприл, зофеноприл
CO ₂	Эналаприл, спираприл, рамиприл, лизиноприл, квинаприл, периндоприл, цилазаприл, трандолаприл
PO ₃	Фозиноприл

Таблица 2. Классификация ИАПФ по липофильным свойствам (L. Orie, 1994)

Класс I	Липофильные лекарства	Каптоприл
Класс II	Липофильные пролекарства	
Подкласс IIA	Препараты, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки	Эналаприл, периндоприл, зофеноприл
Подкласс IIB	Препараты, активные метаболиты которых имеют два основных пути элиминации (почки, печень)	Рамиприл, трандолаприл, фозиноприл, квадроприл
Класс III	Гидрофильные лекарства	Лизиноприл

ной РААС. В экспериментальных исследованиях было показано, что зофеноприлат предотвращает апоптоз эндотелиальных клеток и способствует коронарному ангиогенезу. На модели ГЛЖ продемонстрирована способность зофеноприла уменьшать образование коллагена и развитие фиброза в миокарде ЛЖ [10, 11].

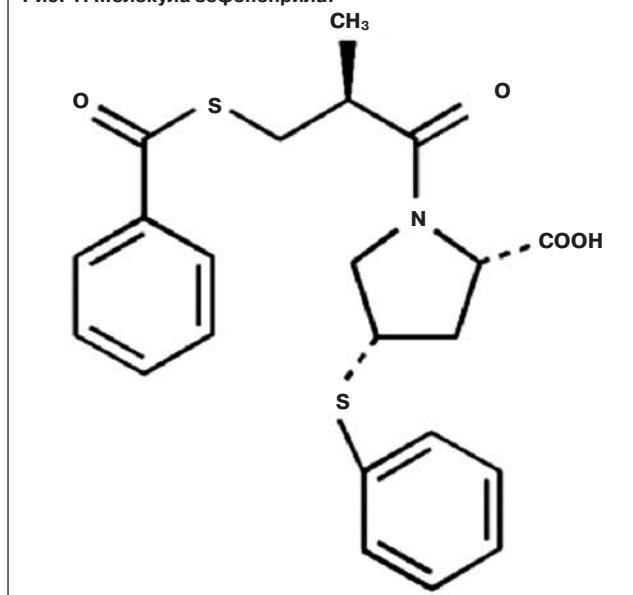
Зофеноприл (зофеноприлат) отличается от других ИАПФ более избирательным действием в отношении сердечной АПФ. Хотя период полужизни зофеноприлата в плазме крови довольно короткий (около 5 ч), в сердце он подавляет активность АПФ в течение более 24 ч. В сердце накапливаются как зофеноприл, так и активный метаболит зофеноприлат. Накопление наиболее липофильного ИАПФ фозиноприла в сердце примерно в 1,5 раза больше, чем накопление зофеноприла. Что касается активных метаболитов этих ИАПФ, то захват зофеноприлата сердечной мышцей более чем в 30 раз превышает захват фозиноприлата, не говоря уже об активных метаболитах других ИАПФ.

Предполагают, что избирательное накопление зофеноприлата в сердце связано с тем, что, в отличие от рамиприла и фозиноприла, гидролиз зофеноприла с образованием активного метаболита может происходить в сердечной ткани. Так или иначе, но после назначения зофеноприла (зофеноприлата) активность сердечной АПФ снижается в значительно большей степени, чем после назначения фозиноприла (фозиноприлата), рамиприла (рамиприлата) и других доступных ИАПФ. Это означает, что зофеноприлат способен не только тормозить активность циркулирующей и тканевых РААС, но и действовать на внутриклеточном уровне и, в частности, внутри кардиомиоцитов.

Итак, большая распространенность ИБС в сочетании с АГ (82%) и их инициальное место в развитии таких фатальных осложнений, как ИМ, сердечная недостаточность, диктуют необходимость выбора оптимального ИАПФ, обладающего не только органопротективным действием, но и возможным антиинтерлейкиновым действием при длительной терапии нитратами [8]. Как и другие ИАПФ, зофеноприл ослабляет ЭД, что проявляется вазодилатацией в ответ на введение ацетилхолина и брадикинина. Однако лишь зофеноприл потенцирует сосудорасширяющее действие NO, причем как эндогенного, высвобождаемого из эндотелия, так и экзогенного, который высвобождается, например, из нитроглицерина. Этот потенцирующий эффект связывают с антиоксидантными свойствами сульфгидрильных ИАПФ, которые нейтрализуют свободные радикалы кислорода и супероксид-анион, инактивирующие NO. Потенцирующим влиянием сульфгидрильных ИАПФ на активность NO объясняется, почему только зофеноприл потенцирует антиишемическое действие нитроглицерина и предотвращает развитие толерантности к нитратам [13, 14].

Для зофеноприла характерен двойной путь элиминации, т.е. препарат выводится из организма как с мочой (на 60%), так и с желчью и калом (примерно на 36%), что облегчает его применение у пациентов с хронической почечной недостаточностью и у лиц с поражениями печени. Рассматриваемый препарат также отличается хорошей переносимостью у разных категорий больных. Проведенные исследования показали, что по характеру и частоте возникновения побочных эффектов зофеноприл существенно не отличается от других ИАПФ. Наконец, следует отметить, что зофеноприл не вступает в клинически значимые лекарственные взаимодействия с большинством кардиотропных лекарственных средств [14]. Более того, зофеноприл повышает чувствительность к инсулину и может защитить больных с эссенциальной АГ от возникновения СД 2-го типа и ПОМ. У больных с уже имеющимся СД 2-го типа, ПОМ или двумя этими состояниями зофеноприл обеспечивает достижение хо-

Рис. 1. Молекула зофеноприла.



рошего контроля метаболических показателей и/или замедляет прогрессирование сосудистых, тканевых или органных поражений.

Зофеноприл в клинических исследованиях

Зофеноприл отличается от других ИАПФ высокой липофильностью, обуславливающей высокое сродство к тканевой РААС, выраженной кардиоселективностью, благодаря тому (как вытекает из многочисленных экспериментальных и клинических исследований), что он содержит SH-группу, обладающую прямым антиоксидантным действием. Наличие SH-групп представляет уникальным свойством зофеноприла как ИАПФ, сочетающего ингибирование АПФ и антиоксидантную активность в сердечной ткани. Эти качества зофеноприла и его уникальный антиишемический механизм действия могут объяснять ряд положительных эффектов в клинических испытаниях [4, 15].

Было продемонстрировано, что у структурно близких препаратов ИАПФ ингибирующая активность *in vivo* возрастает при увеличении липофильности. Именно поэтому в последнее время повышенное внимание уделяется ИАПФ с высокой аффинностью к тканевому АПФ и продолжительным действием [16].

В недавно вышедшем совместном докладе о патофизиологической и терапевтической важности тканевого АПФ Рабочая группа по тканевому АПФ Международного общества кардиоваскулярной фармакотерапии предложила следующую последовательность ИАПФ по выраженности тканевого сродства: зофеноприлат > квинаприлат = беназеприлат > рамиприлат > периндоприлат > лизиноприл > эналаприлат > фозиноприлат > каптоприл. Обобщенные результаты подобных исследований, как правило, подтверждают возможность ИАПФ с высоким тканевым сродством ингибировать синтез АТ II *de novo* и усиливать биодоступность NO, подчеркивая возможную клиническую значимость последних. Это может объяснять тот факт, что за последние годы все крупные клинические испытания ИАПФ были выполнены для препаратов с высоким тканевым сродством – например, PROGRESS с периндоприлом, HOPE с рамиприлом, EUROPA с периндоприлом, QUIET с квинаприлом, PEACE с трандолаприлом. Тем не менее вопрос о том, обуславливает ли высокое тканевое сродство ИАПФ их клинические преимущества, должен продолжать изучаться в крупных клинических исследованиях.

Проект SMILE (the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) явился самой крупной исследова-

тельской программой по определению роли ИАПФ, в частности зофеноприла, в лечении разных групп пациентов с ОИМ. На основании теоретических данных, а также результатов исследований на животных гипотеза о том, что особые свойства зофеноприла как ИАПФ могут предоставлять дополнительное преимущество, была учтена в дизайне исследований. Первый клинический опыт применения зофеноприла у больных с ОИМ был получен в 1991 г. в пилотном испытании SMILE-P, в основном направленном на изучение профиля безопасности препарата, выполненном на 200 пациентах с ОИМ в первые сутки заболевания, которым не проводился тромболизис. Применение данного ИАПФ достоверно снизило на 40% первичную конечную точку, включавшую случаи смертельных исходов, несмертельных сердечно-сосудистых событий и частоту серьезных побочных эффектов [17]. Это исследование продемонстрировало высокий профиль безопасности перорального назначения ИАПФ в острой фазе ИМ. Положительные результаты пилотного исследования SMILE-P сделали возможным проведение более крупных исследований по оценке влияния зофеноприла на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Исследование SMILE-I было выполнено с целью изучить эффективность зофеноприла у пациентов с ОИМ [12]. Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включило 1556 пациентов высокого риска с ОИМ передней локализации, которым не был показан тромболизис. Женщины и мужчины в возрасте 18–80 лет считались соответствующими критериям включения, если они поступали в отделение неотложной терапии в первые 24 ч от развития ангинозного приступа, ассоциируемого с четкими электрокардиографическими (ЭКГ) признаками переднего инфаркта, и не подлежали тромболизису из-за поздней госпитализации или индивидуальных противопоказаний к его проведению. Самыми важными критериями исключения были клинические признаки ХСН, предшествующий прием ИАПФ или противопоказания к назначению ИАПФ. Пациенты рандомизировались относительно приема зофеноприла (7,5 мг/сут, $n=772$) либо плацебо ($n=784$) в первые 24 ч от развития симптомов. Доза препарата постепенно увеличивалась каждые 48 ч до 15–30 мг 2 раза в сутки при условии, что уровень систолического АД (САД) не превышал 100 мм рт.ст. и отсутствовали признаки гипотензии. Пациенты с непереносимостью дозы 7,5 мг исключались из исследования. Терапия длилась 6 нед, после чего пациенты прекращали прием препарата, но продолжали сопутствующую терапию в среднем еще 48 ± 4 нед. После этого слепым методом оценивалось наличие ХСН.

Основной целью исследования SMILE-I было изучение 6-недельной комбинированной терапии на частоту смерти при тяжелой ХСН. Проспективно определяемой вторичной конечной точкой была общая смертность через 12 мес. Частота основных сердечно-сосудистых событий (смерть или тяжелая ХСН) через 6 нед после ИМ достоверно различалась в группах плацебо и зофеноприла (10,6% против 7,1% соответственно; $p=0,018$), что приводило к снижению относительного риска (ОР) на 34% при приеме зофеноприла. Это было в основном обусловлено снижением частоты тяжелой ХСН (снижение ОР 46%; $p=0,018$). Значительное снижение смертности у принимавших зофеноприл пациентов отмечалось в I фазу после рандомизации, а не распределялось равномерно в течение всего периода лечения. В первые 24 ч после рандомизации умер 1 пациент в группе зофеноприла и 8 больных в группе плацебо (снижение риска смерти на 90%). Через 48 ч после рандомизации умерли 9 пациентов против 21 пациента соответственно (снижение риска смерти

на 56%). В отношении вторичной конечной точки, годичной смертности пациенты, получавшие зофеноприл в течение 6 нед, выживали достоверно чаще, чем больные, принимавшие плацебо. Показатели смертности достигали 14,1% в группе плацебо и 10,0% в группе зофеноприла: достоверное снижение риска смерти на 29%.

Таким образом, терапия зофеноприлом достоверно улучшала как кратко-, так и долгосрочные исходы при начале терапии в первые 24 ч от развития переднего ОИМ и продолжении приема препарата в течение 6 нед.

В подисследовании SMILE-I основной целью была регистрация частоты ХСН – от слабо выраженной до тяжелой. В это подисследование вошли 1146 пациентов с ОИМ, которым не выполнялся тромболизис, с исключением лиц с ХСН в анамнезе или клиническими признаками ХСН при поступлении. Пациенты рандомизировались относительно 6-недельного лечения зофеноприлом либо плацебо, как описано ранее. Через 6 нед и 1 год от развития ОИМ определялась частота ХСН – от слабо и умеренно выраженной до тяжелой. Общая распространенность ХСН не снижалась на фоне приема плацебо как через 6 нед, так и через 12 мес. Напротив, частота тяжелой ХСН (1,6% против 2,6%, снижение ОР 55,5%; $p=0,0325$) и комбинированной частоты смерти или тяжелой ХСН (4,8% против 8,2%, снижение ОР 59%; $p=0,024$) уменьшалась при 6-недельном приеме зофеноприла. Более того, доля больных, у которых ХСН прогрессировала до тяжелой в течение 1 года, достоверно уменьшалась в группе зофеноприла (11,0% против 24,3%; $p=0,001$) [12].

Таким образом, раннее назначение зофеноприла пациентам с ОИМ ослабляет прогрессирование клинических симптомов ХСН и ее клинических последствий.

Упомянутые эффекты зофеноприла также были проанализированы и подтверждены в ряде подгрупп пациентов высокого риска, в частности у лиц с АГ, СД, ИМ в анамнезе или стенокардией. Так, положительный эффект терапии зофеноприлом был достоверно выше у пациентов с АГ по сравнению с лицами с нормальным АД. Среди больных, включенных в SMILE и знавших о своем контроле АД, у 39,2% имелось повышение АД в анамнезе. После 6 нед лечения ОР смерти или тяжелой ХСН снижался на 40% ($2p<0,05$) в группе гипертоников, принимавших зофеноприл. В той же популяции больных годичный риск смерти снижался на 39% ($2p<0,05$). Более того, 6-недельная частота слабо и умеренно выраженной ХСН среди больных АГ достоверно уменьшалась на фоне приема зофеноприла (14,1% против 9,4% соответственно; $2p<0,05$) [12].

Эффект лечения в когорте пациентов с СД (20%) также был лучше, чем в популяции пациентов без диабета. Абсолютное снижение частоты событий, наблюдавшееся в исследовании SMILE, было сопоставимо с таковым в более крупной популяции таких больных из исследования GISSI-3, где различия достигали статистической значимости. Аналогичным образом, клиническая польза зофеноприла достоверно увеличивалась у больных со стенокардией или ИМ в анамнезе.

В исследовании SMILE-I частота прекращения приема препарата из-за тяжелой гипотензии (САД <90 мм рт.ст.), гипотензии с клиническими симптомами, а также частота гипотензии после приема 1-й дозы была сходной в группах зофеноприла (3,8% против 2,7%) и плацебо (0,6% против 0,3%) соответственно. Среди других серьезных побочных эффектов тяжелая почечная недостаточность была зарегистрирована у 1 больного (против 0), и тяжелый кашель – у 3 пациентов против 1 пациента соответственно.

Чему же учат полученные результаты исследования в проекте SMILE-I? Следует подчеркнуть, что эти данные в первую очередь очень важны для отечественных вра-

чей и больных, так как своевременное проведение тромболитической терапии и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в России остается достаточно низким. Поэтому, если пациент своевременно не получил адекватную терапию по восстановлению кровотока в инфарктобусовывающей коронарной артерии, то назначение зофеноприла приведет как к значительному уменьшению развития сердечной недостаточности и смертности через 6 нед, так и к снижению смертности в последующий год. Известно, что смертность при ИМ максимальна в 1-ю неделю заболевания, а применение зофеноприла уже через 24 ч снизило риск развития смерти на 90%, через 48 ч – на 56% (рис. 2).

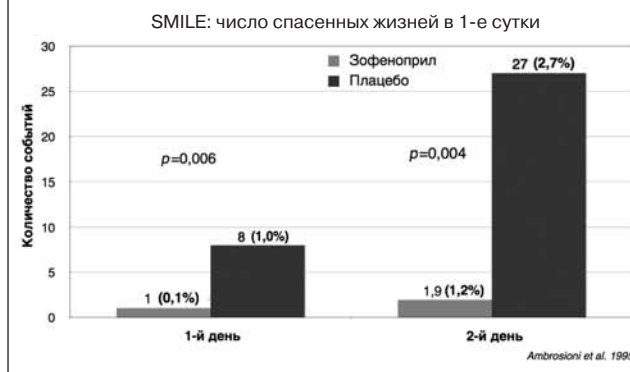
Какой ИАПФ имеет предпочтение в назначении его в острую стадию ИМ? На этот вопрос ответ был получен в 2003 г. в исследовании SMILE-II. Основная цель последнего заключалась в сравнении двух ИАПФ (зофеноприла и лизиноприла), а также оценке их профиля безопасности и эффективности у больных с ИМ, перенесших тромбоз.

В исследование SMILE-II вошли 1024 больных с ИМ, перенесших тромбоз (менее 12 ч от развития симптомов). Основной целью было сравнение частоты, связанной с лекарственной терапией тяжелой гипотензии (САД < 90 мм рт. ст.) у пациентов, получающих зофеноприл и лизиноприл. В соответствии с дизайном исследования (рандомизированное двойное слепое) либо зофеноприл (начиная с дозы 7,5 мг 2 раза в сутки), либо лизиноприл (начиная с дозы 2,5 мг + 1 таблетка плацебо) назначались в первые 90 мин – 12 ч от выполнения тромболитика. Через 2 дня дозы увеличивались (зофеноприл – 15 мг 2 раза в сутки; лизиноприл – 10 мг + 1 таблетка плацебо). С 5 по 42-й день назначались окончательные дозы (зофеноприл – 30 мг 2 раза в сутки, лизиноприл – 10 мг + 1 таблетка плацебо). Период наблюдения составлял 6 нед. По истечении этого времени общая частота тяжелой гипотензии была несколько ниже в группе зофеноприла, чем в группе лизиноприла (10,9% против 11,7% соответственно; $p=0,38$), как и частота связанной с лекарственной терапией тяжелой гипотензии (первичная конечная точка): 6,7% против 9,8% соответственно ($2p=0,048$). Не отмечалось достоверных различий между двумя группами лечения по вторичным показателям профиля безопасности или эффективности (смерть, частота тяжелой ХСН, 6-недельная фракция выброса ЛЖ, необходимость экстренной реваскуляризации, доля лиц с нарушением функции почек).

Следовательно, как зофеноприл, так и лизиноприл обладали достаточным профилем безопасности при назначении по схеме титрации дозы пациентам с ОИМ, перенесшим тромбоз.

Интересно, что в исследовании SMILE-II снижение исходного САД и диастолического АД (1-й день) было более интенсивным у больных с ОИМ, получавших лизиноприл, по сравнению с получавшими зофеноприл, 6-недельная смертность была несколько выше в группе лизиноприла (4,0% против 3,2% соответственно; $p=0,38$) [18]. Хотя эти различия были небольшими и обладали лишь пограничной статистической значимостью, это подчеркивает важность контроля АД в острой фазе заболевания. Различия между двумя видами терапии могут объясняться скоростью начала действия: превращение пролекарства в активный препарат отражает различия фармакологических профилей двух ИАПФ (лизиноприл – активный препарат, зофеноприл – пролекарство, активный метаболит которого – зофеноприлат). Кроме того, как обсуждалось ранее, зофеноприл (с выраженной липофильностью) в основном действует на уровне сердечно-сосудистой ткани (с относительно мягким гемодинамическим эффектом), а лизиноприл (с выраженной гидрофиль-

Рис. 2. Влияние зофеноприла на смертность при ОИМ.



ностью) больше влияет на РААС на уровне циркуляции. Тем не менее в целом частота тяжелой гипотензии после назначения ИАПФ у пациентов с ИМ, перенесших тромбоз, остается поводом для беспокойства – с учетом риска реокклюзии артерий и повторного инфаркта.

Клинические испытания зофеноприла продолжаются. Не так давно были представлены результаты исследования SMILE-Ishemia, которое было начато с целью изучения возможной роли зофеноприла как антиишемического препарата. Это многоцентровое исследование выполнялось с участием 349 больных с ОИМ и фракцией выброса ЛЖ > 40%. Пациенты рандомизировались относительно приема зофеноприла (30–60 мг/сут; $n=177$) либо плацебо ($n=172$) дополнительно к рекомендованной терапии в течение 6 мес от развития ОИМ и выполнения тромболитика в соответствии с двойным слепым дизайном исследования. Основной целью было изучение возможного снижения общего ишемического риска при приеме ИАПФ зофеноприла у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Первичными конечными точками были 6-месячная комбинированная частота впервые зарегистрированных изменений на ЭКГ, изменений со стороны ST-T при 48-часовом амбулаторном мониторинге ЭКГ, повторный ИМ, потребность в васкуляризации по поводу стенокардии. Вторичными конечными точками были 6-месячная сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, первичное возникновение постинфарктной стенокардии, клинический и ЭКГ-ответ на пробу с нагрузкой, частота ХСН (функциональный класс II–IV по классификации New York Heart Association) [19]. В целом 15 пациентов были исключены из-за нарушения протокола либо невозможности продолжения наблюдения. В анализ вошли данные 167 участников из двух групп лечения.

В группе зофеноприла первичная конечная точка регистрировалась в 20,3% случаев по сравнению с 35,9% в группе плацебо ($2p=0,001$), несмотря на отсутствие различий в контроле АД, функции ЛЖ и терапии. Депрессия ST при амбулаторной записи ЭКГ отмечалась у 10,7% больных в группах зофеноприла против 22,2% ($2p=0,027$) в группе плацебо с достоверным уменьшением пиковой депрессии ST и ее средней продолжительности в группе зофеноприла. У достоверно меньшего числа больных в группе зофеноприла отмечались ангинозные боли (4,7% против 14,3%; $2p=0,024$) и аритмии ишемического генеза (3,8% против 10,5%; $p=0,048$) при пробе с нагрузкой с достоверным увеличением времени до появления депрессии ST и уменьшением пиковой депрессии ST. Основные сердечно-сосудистые события были равномерно распределены между группами с меньшей частотой прогрессирования ХСН в группе зофеноприла. Результаты этого клинического испытания поддерживают гипотезу об антиишемическом эффекте зофеноприла при

назначении пациентам с нормальной функцией ЛЖ после ОИМ.

И наконец, выполнено исследование SMILE-IV, призванное сравнить влияние комбинаций зофеноприла (30–60 мг/сут) с ацетилсалициловой кислотой – АСК (100 мг) и рамиприла (5–10 мг/сут) с АСК (100 мг) на течение болезни у пациентов, перенесших ИМ и имеющих сниженную фракцию выброса [20]. Целью исследования явилась оценка влияния этих препаратов на показатели летальности и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в течение 1 года у больных с дисфункцией ЛЖ после ОИМ. В ходе исследования было выявлено, что показатель смертности и частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений за 1 год был ниже в группе зофеноприла, кроме того, в этой группе была выше выживаемость больных с ХСН. Таким образом, зофеноприл оказался эффективнее рамиприла у постинфарктных больных с дисфункцией ЛЖ. Кроме того, сочетанное применение зофеноприла и АСК не привело к их отрицательному взаимодействию. Отмечено, что зофеноприл повышает антитромбоцитарную активность АСК, усиливая и другие его эффекты. Частота сердечно-сосудистых событий на фоне применения зофеноприла в проекте SMILE представлена на рис. 3.

Антиишемическая роль зофеноприла изучается и в продолжающемся исследовании ZAAMIS. Это рандомизированное двойное слепое исследование дизайна «2х2», в котором пациенты после первичного ЧКВ по поводу впервые развившегося переднего ИМ получают лизиноприл либо зофеноприл, начиная в первые 6 ч либо через 24–48 ч после ЧКВ с учетом важной роли оксидативного стресса в развитии реперфузионного и ишемического повреждения при восстановлении кровотока в ишемизированном миокарде у пациентов с ОИМ. Первичной целью исследования ZAAMIS является сравнительная оценка влияния зофеноприла и лизиноприла на параметры оксидативного стресса у таких больных. Вторичными целями являются сравнение эффектов раннего и позднего начала терапии ИАПФ на нейрогормоны и маркеры оксидативного стресса, а также сравнение влияния зофеноприла и лизиноприла на функцию ЛЖ и ремоделирование.

Таким образом, ZAAMIS является одним из немногих исследований, напрямую сравнивающих два ИАПФ с разными фармакологическими профилями. Результаты этого исследования могут предоставить клиническую поддержку гипотезы о том, что разная тканевая доступность у отдельных ИАПФ может объяснять различную выраженность благоприятного эффекта терапии.

Заключение

За последние 30 лет крупные клинические испытания ИАПФ продемонстрировали, что эта группа препаратов обладает важными кардиопротективными свойствами и позволила изменить концепцию понимания эффектов ингибирования АПФ. Результаты ис-

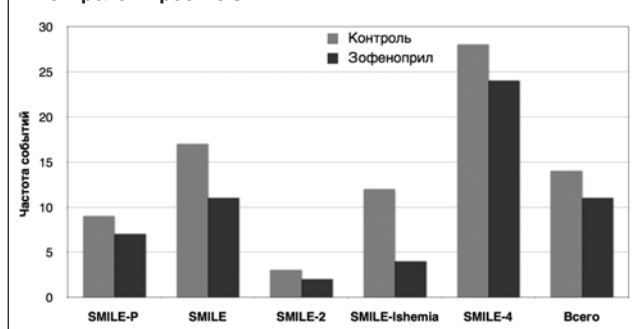
следований демонстрируют эффективность терапии ИАПФ на разных этапах патофизиологического континуума сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС и ОИМ. В этом спектре клинических испытаний исследования SMILE с использованием зофеноприла (Зокардис®), в частности, показали кратко- и долгосрочные преимущества раннего начала (менее 24 ч) терапии ИАПФ у больных с ОИМ и хорошим профилем безопасности. Эти результаты были подтверждены в подгруппах больных высокого риска, в том числе у лиц с АГ или СД.

Таким образом, уникальные свойства препарата зофеноприла (Зокардис®) – высокая антигипертензивная эффективность, органопротективные свойства, выраженная способность к накоплению в сердечной мышце и более чем 24-часовое ингибирование АПФ в сердце и сосудах, обеспечивающее регресс ГЛЖ, метаболическая нейтральность, антиоксидантный и антиатеросклеротический эффекты позволяют рекомендовать его для широкого клинического применения у лиц с ИБС и АГ: острым инфарктом миокарда, постинфарктным кардиосклерозом как с сохранной, так и сниженной систолической функцией ЛЖ, стабильной стенокардией, другими коморбидными заболеваниями (СД, метаболическим синдромом, нарушением липидного обмена, хронической болезнью почек, хронической обструктивной болезнью легких).

Литература

1. Национальные клинические рекомендации ВНОК. Раздел IX. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. М., 2010; с. 464–500.
2. Чазова ИЕ. Артериальная гипертензия. Стандарты сегодняшнего дня и нерешенные проблемы. Сердце. 2002; 5: 217–9.
3. Кириченко АА. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: значимы ли имеющиеся различия для клиники? Системные гипертензии. 2010; 3: 50–4.
4. Borghi C, Baccelli S, Degli Esposti D et al. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. Expert Opin Pharmacother 2004; 5 (9): 1965–77.
5. Мазур НА. Ишемическая болезнь сердца, дисфункция эндотелия и роль нитратов в лечении больных. Болезни сердца и сосудов. 2006; 1: 25–32.
6. Арутюнов Г.П., Розанов А.В., Дайтер И.И. и др. Сравнение эффективности и безопасности раннего применения зофеноприла и каптоприла в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда (СОФОКИ-1). Первые результаты исследования. Системные гипертензии. 2008; 4: 15–8.
7. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ et al. Long-term treatment with sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. Am Heart J 2008; 156 (6): 1154e1–8.
8. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Леоненко Н.В., Сметанин А.В. Современные возможности оптимизации лечения больных ИБС и АГ при применении зофеноприла. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2012; 11 (4): 85–92.
9. Evangelista S. Антиатеросклеротическое действие ингибиторов АПФ. Cons. Med. 2007; 5: 24–6. (По мат. конгресса 1–2 июля 2005 г., Афины, Греция).
10. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Место зофеноприла в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Рус. мед. журн. 2007; 15 (20) [301]: 1472–5.
11. Преображенский Д.Б., Сидоренко Б.А., Бугримов А.А. и др. Зофеноприл (Зокардис) – кардиоселективный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Рус. мед. журн. 2007; 4: 3–10.
12. Borghi C, Baccelli S, Esposti DD et al. SMILE Study. Effects of the early ACE inhibition in diabetic nontrombolysed patients with anterior acute myocardial infarction. Diabetes Care 2003; 26 (6): 1862–8.
13. Плисюк А.Г., Арзамасцева Н.Е., Кулев Б.Д. и др. Влияние ингибиторов АПФ зофеноприла и периндоприла на показатели окислительного стресса и эндотелиальную функцию у пациентов со стабильной ишемической болезнью

Рис. 3. Частота основных сердечно-сосудистых событий у больных с ОИМ на фоне раннего применения зофеноприла и в контроле в проекте SMILE.



сердца и артериальной гипертензией. Сердце. Пленум. (Прил.). 2008; 7 (6) [44]: 369–72.

14. Данковьева Е.Н., Затеищников Д.А. Применение зофеноприла при артериальной гипертензии. Cons. Med. 2010; 10: 3–6.

15. Napoli C, Sica V, de Nigris F et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. Am Heart J 2004; 148 (1): 148–53.

16. Pasini AF, Garbin U, Nova MC et al. Effect of sulfhydryl and non-sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. Am J Hypertens 2007; 20 (4): 443–50.

17. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with ACE inhibition: safety considerations. SMILE-P. Am J Cardiol 1991; 18 (68) [14]: 101D–10D.

18. Borghi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. Am Heart J 2003; 145 (1): 80–7.

19. Borghi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)–ISCHEMIA study. Am Heart J 2007; 153 (3): 445.e7–14.

20. Borghi C, Ambrosioni E. Double-blind, Randomized Comparison of Zofenopril vs. Ramipril in MI Patients Treated With ASA: The SMILE 4 Study and Subgroup Analysis. Circulation 2011; 124: A14717.

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при ишемической болезни сердца: важно ли правильно выбрать препарат?

О.Д.Остроумова, В.М.Фомина

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

Пациенты со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС) – стенокардией и/или постинфарктным кардиосклерозом – имеют высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и нуждаются в комплексной терапии, направленной на снижение сердечно-сосудистого риска [1]. В состав терапии входят дезагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β-адреноблокаторы [1]. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) служит основной мишенью для воздействия у пациентов с ИБС, особенно при сочетании с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), сердечной недостаточностью (СН) [1]. С теоретических позиций, когда мы назначаем ИАПФ при ИБС, то рассчитываем не столько на быстрый гипотензивный эффект, который достигают при блокаде плазменной РААС, сколько на органопротективные свойства ИАПФ, связанные с блокадой РААС на тканевом уровне, проявляющиеся при их длительном применении, т.е. начиная с 3–4-й недели лечения [2]. Именно органопротективные эффекты, обусловленные блокадой тканевого звена РААС, позволяют снизить опасность развития инсульта, инфаркта, замедлить развитие АГ, хронической СН и хронической почечной недостаточности, иными словами, надеяться на улучшение прогноза пациентов с разными ССЗ [2].

Являясь, по данным российских фармакоэпидемиологических исследований, самым назначаемым классом препаратов для лечения ССЗ, ИАПФ при этом также могут считаться одними из самых многочисленных по количеству представителей. К ИАПФ относят каптоприл, эналаприл, периндоприл, рамиприл, беназеприл, цилазаприл, квинаприл, лизиноприл, фозиноприл, спираприл, трандолаприл, зофеноприл и др. [2]. Поэтому перед практикующим врачом стоит нелегкая задача выбора препарата внутри класса. Все ли ИАПФ имеют одинаковую (или примерно одинаковую) эффективность при ИБС?

Вначале необходимо отметить, что в крупных рандомизированных клинических исследованиях по применению ИАПФ у больных с ИБС без хронической СН и дисфункции левого желудочка (при отсутствии или наличии АГ) изучали только эналаприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, трандолаприл, цилазаприл (см. таблицу). Однако положительное влияние на вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) было доказано только в двух исследованиях: это исследование EUROPA с использованием периндоприла и исследование HOPE с использованием рамиприла [3, 4]. В иных исследованиях, в которых применяли другие ИАПФ, четкого влияния этих препаратов на течение ИБС и степень сердечно-сосудистого риска доказать не удалось (см. таблицу).

Клинические исследования по оценке влияния ИАПФ на течение стабильной ИБС

QUIET, 2001 SCAT, 2000 MERCATOR, 1994 PEACE, 2004	Квинаприл Эналаприл Цилазаприл Трандолаприл	Не выявлено достоверного влияния на: • ССС • ангиографические изменения в коронарных артериях
SECURE, 2001	Трандолаприл	↓ роста толщины интима-медиа на 37%
HOPE, 2000	Рамиприл	↓ сердечно-сосудистого риска на 22%; ↓ реваскуляризации миокарда на 15%; ↓ случаев СН на 23%; ↓ прогрессирования стенокардии на 11%
PROGRESS, 2001	Периндоприл	↓ частоты повторного инсульта на 28%; ↓ частоты СС исходов на 26%
EUROPA, 2003	Периндоприл	↓ ССС на 14%; ↓ общего сердечно-сосудистого риска на 20%

Так, при лечении эналаприлом в течение четырех лет изменений в коронарных артериях по данным ангиографии не было выявлено (исследование SCAT, 2000) [5]. Лечение квинаприлом в течение трех лет не привело к различиям во времени появления первого кардиального осложнения или в темпах прогрессирования коронарного атеросклероза по данным коронарографии (исследование QUIET) [6]. Также не было выявлено снижения смертности и частоты реваскуляризации, инфаркта миокарда (ИМ) [5]. Использование цилазаприла (MERCATOR, 1994) тоже не привело к уменьшению частоты рестенозов после коронарной ангиопластики [7].

В исследовании **PEACE** оценивали влияние ИАПФ трандолаприла на течение заболевания у больных со стабильной стенокардией [8]. В этом многоцентровом исследовании приняли участие более 8 тыс. больных с верифицированным диагнозом стабильной ИБС и нормальной либо незначительно сниженной функцией левого желудочка. Все участники исследования получали стандартную терапию, к которой был добавлен либо трандолаприл в дозе 4 мг/сут, либо плацебо, срок наблюдения составил 4,8 года. К сожалению, длительный прием трандолаприла не привел к снижению риска ССО и потребности в хирургическом лечении у больных со стабильной ИБС, ни по одному из изученных показателей эффективность этого препарата не отличалась от плацебо. Основной вывод исследования PEACE таков, что добавление трандолаприла к стандартному лечению у больных со стабильной ИБС не приводит к дополнительному снижению риска осложнений [8].

В то же время применение в течение 4,5 года рамиприла у больных с ИБС с высоким риском (перенесенный ИМ, инсульт, сопутствующий СД, атеросклероз периферических артерий и один из факторов риска: АГ, курение, микроальбуминурия или дислипидемия) привело к достоверному уменьшению частоты ИМ, инсультов, реваскуляризации и смертности на 16% (**HOPE**, 2000) [4]. Причем эти эффекты не были связаны с гипотензивным действием рамиприла.

Исследование **EUROPA** (the European trial on Reduction Of cardiac events with stable coronary Artery disease study) – самый большой и длительный проект у больных со стабильной ИБС с низким риском ССО, подтвердивший эффективность периндоприла в предупреждении неблагоприятных исходов заболевания [3]. Исследование проходило в 24 европейских странах, в него включали пациентов мужского и женского пола старше 18 лет без клинических признаков СН с подтвержденным диагнозом ИБС стабильного течения. Диагноз ИБС подтверждался наличием ИМ в анамнезе или хирургической реваскуляризацией коронарных артерий не менее чем за 6 мес до скрининга, или

наличием стенозирующего атеросклероза по данным коронарографии, или положительным тестом на нагрузку у мужчин.

В исследовании были рандомизированы 12 218 пациентов. Все больные в течение 2 нед получали 4 мг/сут периндоприла, затем следующие 2 нед дозу увеличивали до 8 мг/сут. У пациентов старше 70 лет стартовая доза была 2 мг и далее в течение месяца титровалась до 8 мг. В дальнейшем все пациенты были рандомизированы, одна группа получала 8 мг/сут периндоприла (n=6110), другая – плацебо (n=6108). Минимальная длительность наблюдения составила 3 года, средний срок наблюдения – 4,2 года, среднее время приема препарата – 3,7 года. Периндоприл назначался дополнительно к другим лекарственным препаратам: 92% пациентов принимали антитромбоцитарные препараты, 63% – β -адреноблокаторы, 56% – липидоснижающие средства, 44% – нитраты, 32% – антагонисты кальция.

Первичная конечная точка представляла собой комбинацию сердечно-сосудистой смертности (ССС), несмертельного ИМ и остановки сердца с успешными реанимационными мероприятиями. Вторичными конечными точками являлись: общая смертность, несмертельный ИМ, нестабильная стенокардия, остановка сердца с успешными реанимационными мероприятиями, сумма ССС и несмертельного ИМ, отдельные компоненты последней суммы, необходимость в проведении реваскуляризационных процедур, развитие инсульта, госпитализация в связи с СН.

Периндоприл достоверно снизил риск первичной конечной точки на 20% ($p=0,0003$) (рис. 1) [3]. Кроме того, согласно результатам этого исследования у пациентов, принимавших периндоприл в течение 4,2 года, в сравнении с группой плацебо риск фатального и нефатального ИМ снизился на 22%, значительно (на 39%) снизилась необходимость госпитализации больных в связи с развитием СН (см. рис. 1). Благоприятный эффект периндоприла на первичную конечную точку выявлен в разных подгруппах больных. Исход улучшился во всех возрастных группах независимо от наличия в анамнезе АГ, СД, ИМ.

В ходе исследования была также продемонстрирована хорошая переносимость 8 мг периндоприла. Специфические побочные действия, такие как кашель, гипотензия, повышение уровня креатинина, регистрировались редко и были сопоставимы с плацебо.

Таким образом, исследование EUROPA открыло новые горизонты для применения периндоприла, поскольку были получены четкие доказательства необходимости его использования у пациентов со стабильной ИБС.

Подводя итоги, можно заключить, что из указанных исследований только исследование EUROPA с периндоприлом, так же как и HOPE с рамиприлом, проде-

Рис. 1. Снижение риска ССО у пациентов с ИБС.

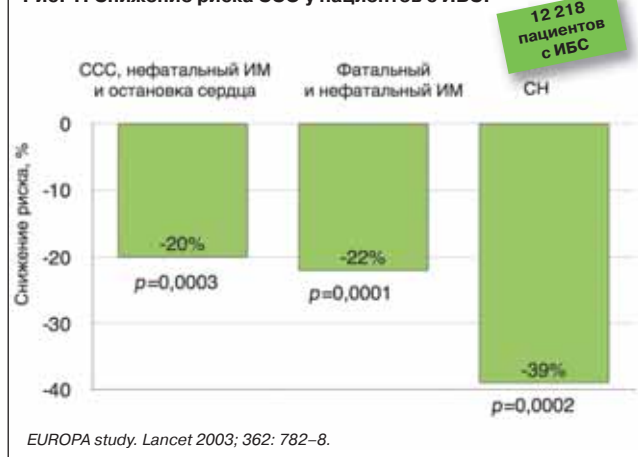


Рис. 2. Аффинность ИАПФ к тканевому АПФ.

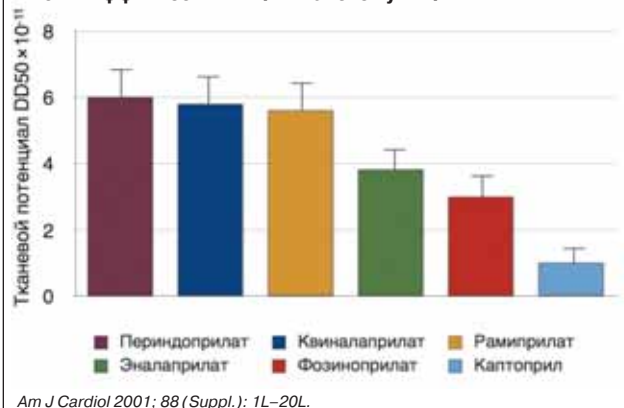
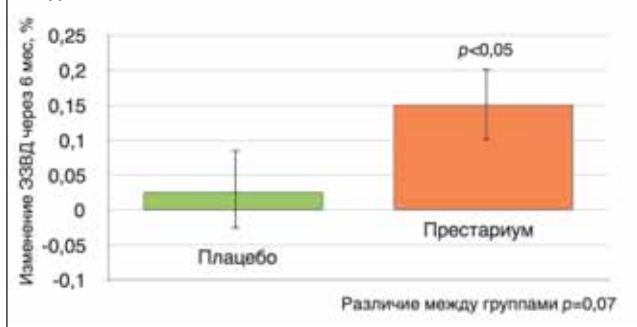


Рис. 3. Скорость изменений ЭЗВД плечевой артерии по данным УЗИ.

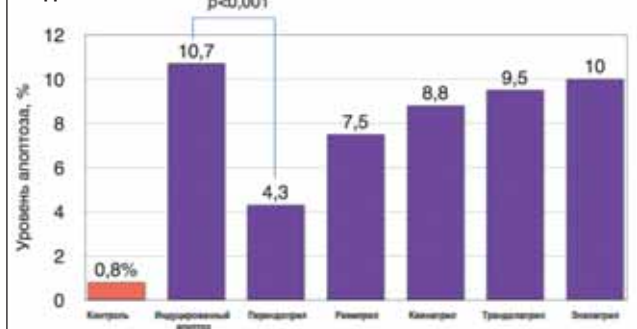
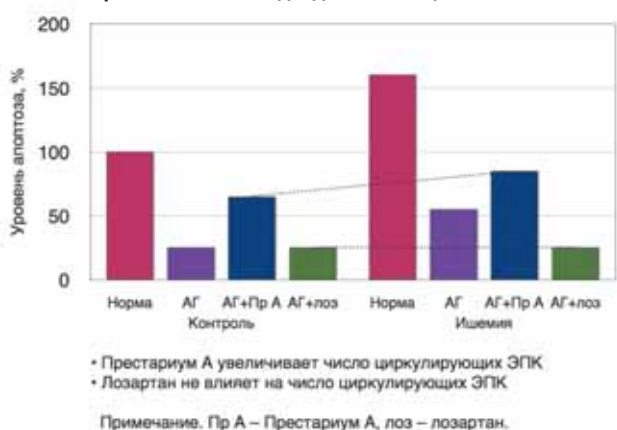
модернизировало благоприятные последствия ингибирования РААС у больных со стабильной ИБС. Поэтому выбор ИАПФ для лечения таких пациентов принципиально важен, и назначение периндоприла позволит улучшить течение заболевания и прогноз. Это нашло отражение в российских рекомендациях по лечению стабильных форм ИБС [1].

Почему же ИАПФ столь сильно отличаются между собой, когда речь заходит о лечении ИБС?

Как уже было сказано ранее, когда мы назначаем ИАПФ при ИБС, то рассчитываем на органопротективные свойства ИАПФ, связанные с блокадой РААС на тканевом уровне [2]. Именно органопротективные эффекты, обусловленные блокадой тканевого звена РААС, позволяют снизить риск ИМ, замедлить развитие СН, т.е. улучшить прогноз пациентов с разными ССЗ [2]. А как известно, аффинность ИАПФ к тканевому АПФ очень сильно различается, а аффинность именно периндоприла к тканевому АПФ крайне высока и превосходит таковую многих других представителей данного класса (рис. 2) [9].

Проведение дополнительных субисследований в рамках исследования EUROPA позволило убедительно продемонстрировать, что снижение частоты ССО на фоне терапии периндоприлом (препаратом Престариум) является не только и не столько результатом непосредственного снижения уровня артериального давления как такового, но обусловлено широким спектром дополнительных свойств, в частности специфическими антиатеросклеротическими эффектами и пр. Механизмы специфических эффектов Престариума были доказаны в ходе следующих фрагментов исследования EUROPA:

- PERSPECTIVE: влияние Престариума на состояние коронарных артерий по данным коронароангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования (УЗИ);
- PERFECT: состояние эндотелиальной функции плечевой артерии по результатам УЗИ высокого разрешения;
- PERSUADE: анализ влияния Престариума на исходы ИБС у больных с сопутствующим СД;
- PERGENE: оценка генетического полиморфизма у

Рис. 4. Влияние ИАПФ на скорость апоптоза клеток эндотелия.**Рис. 5. Терапевтические подходы к активации ЭПК.**

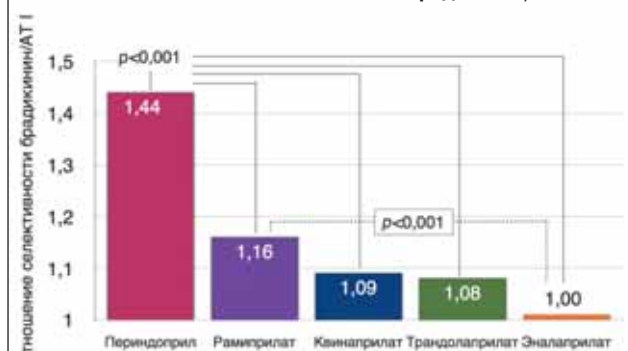
Silvestre JS, Levy BI. Circulating progenitor cells and cardiovascular outcomes: latest evidence on angiotensin-converting enzyme inhibitors. Eur Heart J 2009; 11 (Suppl. E): E17–E21; doi:10.1093/eurheartj/sup020

лиц с разной чувствительностью к терапии Престариумом и прогрессированием ИБС;

- PERTINENT: влияние Престариума на уровень некоторых воспалительных и других маркеров через 1 год лечения и определение прогностического значения фактора Виллебранда у больных со стабильной стенокардией.

Одним из возможных механизмов благоприятного действия периндоприла при ИБС является положительное влияние данного препарата на состояние сосудистого эндотелия, нарушение функционального состояния которого имеется у больных с ИБС. В субисследовании **PERFECT** (The PERindopril – Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial) оценивали влияние периндоприла на состояние эндотелия плечевой артерии у 288 больных со стабильной ИБС без клинических признаков СН [10]. В ходе этого плацебо-контролируемого двойного слепого исследования в группе больных, получавших 8 мг периндоприла, в отличие от группы плацебо, через 6 мес терапии был отмечен достоверный прирост эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии по данным УЗИ высокого разрешения (рис. 3).

Имеются интересные данные, что ИАПФ при использовании в дозах с одинаковым антигипертензивным эффектом обладают разной способностью влиять на активность апоптоза клеток эндотелия [11]. Согласно результатам этого исследования и здесь лидером является периндоприл, который превосходил по эффективности ряд других ИАПФ, в том числе рамиприл (рис. 4). Известно, что чрезмерная активность апоптоза приводит к нарушению целостности эндотелия (эрозия и разрыв эндотелия), а это, в свою очередь, представляет собой основу для формирования атеросклеротической бляшки и тромбообразования [12].

Рис. 6. Влияние ИАПФ на соотношение брадикинин/АТ I.

Ceconi C et al. Eur J Pharmacol 2007.

В то же время активность апоптоза в норме составляет 3%, что обеспечивает целостность эндотелия и защиту от атеротромбоза. Поэтому выявленная способность периндоприла значительно уменьшать апоптоз клеток эндотелия [11] вносит существенный вклад в его вазопротективный эффект и способность улучшать прогноз у больных с ИБС.

Целью другого субисследования **PERTINENT** (PERindopril – Trombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) была оценка влияния периндоприла на некоторые маркеры воспаления и тромбоза, ассоциированные с атеросклерозом (С-реактивный белок, фибриноген, D-димер, фактор Виллебранда, эндотелиальная синтаза оксида азота – eNOS), оценивали уровни ангиотензина II (АТ II), брадикинина и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [13]. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что длительное применение периндоприла у больных со стабильной ИБС приводит к восстановлению нарушенного баланса АТ II/брадикинин (снижение АТ II и увеличение брадикинина), снижению уровня ФНО- α , фактора Виллебранда, что отражает уменьшение воспаления в сосудистой стенке [13]. По-видимому, центральным звеном противовоспалительного и вазопротективного действия периндоприла является увеличение брадикинина [14]. Брадикинин, увеличивая экспрессию eNOS, уменьшает эндотелиальную дисфункцию, оказывает антиоксидантные эффекты, увеличивает фибринолиз и уменьшает сердечно-сосудистое ремоделирование, так как противодействует эффектам АТ II [14]. Брадикинин индуцирует миграцию эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) в зону ишемии для образования новых сосудов и восстановления эндотелия [15]. ЭПК играют важную роль в поддержании эндотелиальной целостности и постнатальной неоваскуляризации тканей взрослого организма [16, 17]. Было показано, что периндоприл увеличивает число циркулирующих ЭПК, тогда как препарат сравнения лозартан не влияет на число циркулирующих ЭПК (рис. 5) [18]. По способности увеличивать брадикинин ИАПФ также отличаются между собой. В специальном сравнительном исследовании показано, что по влиянию на соотношение брадикинин/АТ I периндоприл превосходил рамиприл, трандолаприл, эналаприл и квинаприл (рис. 6) [19].

Наконец, в рамках субисследования **PERSPECTIVE** (PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by angiographical and intravascular ultrasound Evaluation) [20, 21] для изучения влияния периндоприла 8 мг на ремоделирование коронарных артерий у пациентов со стабильной ИБС у 118 больных исходно и через 3 года было проведено внутрисосудистое УЗИ коронарных артерий. Изменение средней площади просвета коронарных артерий в сегменте с наибольшим поражением составляло $0,18 \pm 2,4$ мм² в группе периндоприла и $0,19 \pm 2,4$ мм² – в группе плацебо. Отрицательное ремоделирование было выявлено в 34,4% сегментов коронарных артерий в группе периндоприла и в 24,5% сегментов в группе плацебо ($p=0,004$), а положительное – в 28,3 и 31,3% сегментов соответственно ($p=0,001$).

Тип ремоделирования коронарной артерии может быть определен с помощью индекса ремоделирования (ИР), который представляет собой соотношение площади поперечного сечения наружной эластической мембраны в зоне минимальной площади просвета и площади поперечного сечения наружной эластической мембраны в референтной зоне (либо до развития атеросклеротического поражения) [14]. Ремоделирование считается положительным при $ИР \geq 1,05$ и отрицательным при $ИР \leq 0,95$. Ранее было показано, что отрицательное ремоделирование коронарных артерий означает стабилизацию атеромы, в то время как поло-

жительное, напротив, ассоциируется с нестабильной (уязвимой) атеросклеротической бляшкой, склонной к разрыву с последующим тромбозом [14]. С учетом полученных в исследовании PERSPECTIVE данных можно говорить о том, что снижение риска развития ИМ у больных со стабильной ИБС на фоне периндоприла связано с повышением стабильности атеросклеротических бляшек и уменьшением риска коронарного тромбоза [14].

Результаты субисследований PERFECT, PERTINENT и PERSPECTIVE исследования EUROPA позволяют заключить, что благоприятные влияния периндоприла на течение ИБС (уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности) может быть связано с улучшением эндотелиальной функции – васкулопротективными и в конечном итоге антиатеросклеротическими его эффектами.

В настоящее время на российском рынке имеется препарат Престариум А – аргининовая соль периндоприла. Почему выбрана именно аргининовая соль периндоприла? Именно аргининовая соль имеет наилучший баланс стабильности и гигроскопичности (100% стабильность при хранении в открытой упаковке) [22]. После 6 мес хранения стабильность периндоприла аргинина в простой упаковке (контейнер) выше, чем периндоприла терт-бутиламина в блистерах. Наконец, срок хранения аргининовой соли на 50% больше, чем терт-бутиламина (3 и 2 года соответственно).

Из-за различий в молекулярном весе (на 25% больше вес периндоприла аргинина) дозы нового периндоприла – 5 и 10 мг вместо периндоприла терт-бутиламина 4 и 8 мг соответственно. Препараты исследованы показали одинаковые характеристики двух солей периндоприла: абсорбция, распределение, метаболизм; выведение и биодоступность [22]. Все данные, полученные в клинических исследованиях с периндоприлом, можно распространять на новую соль периндоприла (периндоприлат).

Таким образом, периндоприл является одним из основных препаратов в комплексной терапии больных со стабильной ИБС, особенно в сочетании с СД, АГ, СН или бессимптомной дисфункцией левого желудочка, постинфарктным кардиосклерозом. Широкое применение Престариума А позволит снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и улучшить качество жизни пациентов с ИБС.

Литература

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; (Прил. 4), 7 (6).
2. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса. Изд. 4-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 392–5.
3. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
4. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes,

myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.

5. Teo KK, Burton JR, Buller CE et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis. The simvastatin/enalapril coronary atherosclerosis trial (SCAT). *Circulation* 2000; 102: 1748–B4.

6. Pitt B, O'Neill B, Feldman R et al. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1058–63.

7. Hermans WR, Foley DP, Rensing BJ et al. The Multicenter European Research trial with Cilazapril after Angioplasty to prevent Transluminal coronary Obstruction and Restenosis (MERCATOR) Study Group. Morphologic changes during follow-up after successful percutaneous transluminal coronary balloon angioplasty: quantitative angiographic analysis in 778 lesions—further evidence for the restenosis paradox. *Am Heart J* 1994; 127: 483–94.

8. PEACE Trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058–68.

9. Dzau VJ, Berstien K, Celermajer D et al. The relevance of tissue ACE: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001; 88 (Suppl.): 1L–20L.

10. Bots ML, Remme WJ, Luscher TF et al. ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21 (4): 269–79.

11. Ceconi C, Francolini G, Bastianon D et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21 (6): 423–9.

12. Писаржевский С.А. Проницаемость эндотелия и атеросклероз. *Кардиология*. 2005; 12; с. 27–42.

13. Ceconi C, Fox K, Remme W et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 237–46.

14. Карпов Ю.А. Периндоприл: клиническая эффективность у всех больных с сосудистым заболеванием или высоким его риском через вазопротекцию. *Cons. Med. (Украина)*. 2010; 11: с. 32–6.

15. Kränkel N, Katare RG, Siragusa M et al. Role of kinin B2 receptor signaling in the recruitment of circulating progenitor cells with neovascularization potential. *Circulation Res* 2008; 103: 1335–43.

16. Van Os R, Kamminga LM, de Haan G. Stem cell assay: Something old, something new, something borrowed. *Stem Cells* 2004; 22: 1181–90.

17. Xu Q. Stem cells and transplant arteriosclerosis. *Circ Res* 2008; 102: 1011–24.

18. Silvestre JS, Levy BI. Circulating progenitor cells and cardiovascular outcomes: latest evidence on angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Eur Heart J* 2009; 30 (Suppl. E): E17–E21; doi:10.1093/eurheartj/ehp020

19. Ceconi C, Francolini G, Olivares A et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007; 577: 1–6.

20. Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N et al. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's proSpective Effect on Coronary aTherosclerosis by angiography and IntraVascular ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 159–63.

21. Rodriguez-Granillo GA, de Winter S, Bruining N et al. Effect of perindopril on coronary remodelling: insights from a multicentre, randomized study. *Eur Heart J* 2007; 28: 2326–31.

22. Telejko E. Perindopril – arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 953–60.



Применение триметазидина в кардиологии: современные клинико-фармакологические аспекты

Г.С.Аникин

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России; ФГБУ Поликлиника №3 Управления делами Президента РФ

За более чем сорокалетний опыт применения триметазидин зарекомендовал себя как метаболический препарат с доказанной эффективностью, что позволило ему в 2013 г. войти в рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению ишемической болезни сердца (ИБС) при недостаточной терапии лекарственными средствами 1-й линии [1].

В настоящее время лекарственная терапия ИБС требует как назначения классических лекарственных средств, так и прямого воздействия на метаболизм сердечной мышцы. И такая комплексная терапия абсолютно оправдана, так как нарушение клеточного метаболизма и недостаток энергетических ресурсов лежат в основе ишемического повреждения миокарда. Мысль о фармакологической коррекции нарушений метаболизма миокарда с помощью средств, воздействующих на уровне кардиомиоцитов, высказывалась в России еще в 60-х годах XX в. Современная лекарственная терапия рассматривает в качестве одного из перспективных направлений терапии ИБС повышение эффективности окислительных процессов в миокарде. Создание миокардиальных цитопротекторов, к группе которых и относится триметазидин, – основное достижение в этом направлении фармакотерапии.

Говоря о механизме действия, отметим, что триметазидин избирательно ингибирует 3-кетоацил-КоА-тиолазу – основной фермент β -окисления свободных жирных кислот (СЖК) [2]. Ингибирование β -окисления СЖК обеспечивает рост активности пируватдегидрогеназы – главного фермента окисления глюкозы, что приводит к переключению метаболизма с окисления СЖК на окисление глюкозы [3]. В условиях ишемии это ведет к повышению ресинтеза аденозинтрифосфата, восстановлению сопряженного гликолиза и окислительного декарбоксилирования, уменьшению внутриклеточного ацидоза и избыточного внутриклеточного накопления ионов кальция. Действие триметазидина способствует усилению обмена фосфолипидов клеточных мембран и как следствие – уменьшению содержания СЖК и предотвращению их отрицательного воздействия на функцию кардиомиоцитов [4]. Помимо этого, применение триметазидина благодаря его антиоксидантному эффекту способствует улучшению эндотелиальной функции, обусловленному усилением продукции оксида азота (NO), снижением уровня некроза и апоптоза. Обладая столь широким фармакологическим эффектом, триметазидин не оказывает влияния на центральную гемодинамику (не влияет на частоту сердечных сокращений – ЧСС, коронарный кровоток, пред- и постнагрузку) [5].

Как уже упоминалось ранее, триметазидин – единственный метаболический препарат с доказанной эффективностью как в ряде случаев при монотерапии, так и в комбинированной терапии ИБС.

При монотерапии в двойном слепом сравнительном исследовании с участием 116 пациентов, страдающих стабильной стенокардией напряжения, антиишемическая эффективность триметазидина в дозе 20 мг 2 раза в

сутки сравнивалась с дилтиаземом в дозе 60 мг 3 раза в сутки. Период лечения составил 4 нед. В результате применение как триметазидина, так и дилтиазема способствовало снижению количества приступов стенокардии и уменьшало недельную потребность в нитратах. При этом отмечалось уменьшение депрессии сегмента ST и увеличение времени до достижения этой депрессии* [6].

В двойном слепом многоцентровом исследовании в параллельных группах с участием 149 человек со стабильной стенокардией напряжения монотерапия триметазидином (20 мг 2 раза в сутки) сравнивалась с пропранололом (40 мг 3 раза в сутки). Через 3 мес лечения эти препараты показали сравнимую антиангинальную активность, оцениваемую по количеству приступов стенокардии в неделю, нагрузке и времени до появления депрессии сегмента ST глубиной 1 мм [7].

Более широко исследована эффективность триметазидина в комбинированном лечении ИБС, особенно с лекарственными средствами, снижающими ЧСС. Так, в крупном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивались безопасность и эффективность триметазидина у 426 пациентов со стабильной стенокардией [8]. Пациентов разбили на 2 группы: 1-я получала метопролол 50 мг 2 раза в день и триметазидин 20 мг 3 раза в день, 2-я – метопролол 50 мг 2 раза в день и плацебо. Исследование продолжалось 12 нед. В группе триметазидина отмечались статистически значимое возрастание толерантности к физической нагрузке, снижение потребности в нитратах и количества приступов стенокардии, а также увеличение времени до появления депрессии сегмента ST глубиной 1 мм. Кроме того, исследователи ретроспективно оценили эффект триметазидина у пациентов с чрескожными коронарными вмешательствами. Таких пациентов в исследовании было 94. При этом после вмешательства у них оставались симптомы ИБС. После назначения триметазидина в течение 12 нед лечения у них отмечалось возрастание толерантности к физической нагрузке, снижались потребность в нитратах и число приступов стенокардии.

В Российской Федерации проведено крупное исследование ТАСТ, которое также подтвердило эффективность триметазидина в лечении ИБС. По дизайну это многоцентровое контролируемое простое слепое клиническое исследование. В него были включены 177 мужчин, страдающих стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК), у которых при монотерапии нитратами или β -адреноблокаторами (β -АБ) оставались приступы стенокардии напряжения. В первую неделю (I этап) исследования всем пациентам проводилась оценка стабильности стенокардии на основании результатов двух последовательно проведенных интервалом в 7 дней нагрузочных проб с дозированной физической нагрузкой на фоне монотерапии нитратами или β -АБ. На I этапе (12 нед) пациентам в дополнение к ранее проводимому лечению добавляли триметазидин в дозе 20 мг

* Часть исследований, упомянутых в статье, проведены с применением оригинального триметазидина.

3 раза в день или плацебо. Из 177 включенных в исследование пациентов 166 завершили исследование. После 12 нед терапии в группе, получавшей триметазидин, по сравнению с группой плацебо увеличились продолжительность проводимой нагрузочной пробы ($506,8 \pm 17,7$ с vs $458,9 \pm 16,2$ с), время до появления депрессии сегмента ST глубиной 1 мм ($479,6 \pm 18,6$ с vs $428,5 \pm 17,3$ с), время появления ангинозных болей ($517,3 \pm 21,0$ с vs $436,4 \pm 18,5$ с), статистически достоверно уменьшилось среднее число приступов стенокардии за неделю ($2,67 \pm 0,47$ vs $4,14 \pm 0,68$) и дополнительное потребление короткодействующих нитратов в неделю ($2,84 \pm 0,75$ vs $4,12 \pm 0,88$). Все различия, кроме количества нитроглицерина, принимаемого больными, оказались статистически достоверными ($p < 0,05$). Данное исследование подтвердило эффективность применения триметазидина в составе комбинированной терапии у пациентов, страдающих стенокардией напряжения [9].

Для наиболее полной оценки эффективности триметазидина был проведен метаанализ исследований, в которых не применялись средства, урежающие ЧСС [10]. Поиск проводился по базам данных Medline and Embase. Всего проанализировано 218 исследований с участием 19 028 пациентов. При этом исключались исследования, в которых применялись β -АБ, недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов и ивабрадин. Оказалось, что эффективность триметазидина сравнима с другими лекарственными средствами, применяемыми при ИБС и не урежающими ЧСС.

Исследовано также влияние триметазидина на смертность от острого инфаркта миокарда [11]. В ретроспективном корейском исследовании KAMIR (Korean Acute Myocardial Infarction Registry), проводимом с 2005 по 2008 г. при участии 13 733 пациентов, перенесших ОИМ, показано, что назначение триметазидина во время стационарного периода лечения статистически значимо снижает смертность от всех причин, а также количество больших коронарных событий. За 12 мес лечения при назначении триметазидина относительный риск смерти снижался на 59% ($p < 0,05$), а риск развития больших коронарных событий – на 76% ($p = 0,001$).

Есть данные и об эффективности триметазидина при хронической сердечной недостаточности (ХСН). В рандомизированном неплацебо-контролируемом исследовании с участием 55 пациентов, страдающих ХСН, оценивали добавление триметазидина к проводимой традиционной терапии [12]. Средний период наблюдения составил 13 мес. Эффективность проводимой терапии оценивали по данным эхокардиографии и оценке ФК по New York Heart Association (NYHA). По истечении срока наблюдения в группе триметазидина отмечалось снижение ФК сердечной недостаточности, конечного диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ), увеличение фракции выброса ЛЖ. В группе, получающей только традиционное лечение, отмечалось увеличение КДО и снижение фракции выброса ЛЖ. Авторы делают вывод, что длительный прием триметазидина способствует снижению ФК ХСН.

Для комплексной оценки влияния триметазидина на течение ХСН был проведен метаанализ, включающий данные 19 рандомизированных клинических исследований [13]. Как оказалось, применение триметазидина связано с повышением фракции выброса ЛЖ, снижением КДО ЛЖ и улучшением ФК ХСН по NYHA. Также отмечалось снижение частоты госпитализаций от сердечных причин, наблюдалось снижение мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка. В то же время не было различий в общей смертности между группами триметазидина и плацебо.

Фармакокинетические особенности триметазидина

После приема внутрь триметазидин быстро и практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, при этом биодоступность его составляет около 90%. Максимальная концентрация в плазме крови составляет приблизительно 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 триметазидина. Равновесное состояние достигается через 60 ч. Связывание с белками плазмы крови – около 16%. Легко проникает через гистогематические барьеры. Триметазидин 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 триметазидина прямо коррелирует с клиренсом креатинина, а печеночный клиренс снижается с возрастом.

Предизин®

Одним из препаратов триметазидина является Предизин® компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия).

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 β -АБ, антагонистов кальция и нитратов. В случае наличия у пациента непереносимости или противопоказаний к назначению стандартных антиангинальных препаратов, может быть полезен Предизин®.

Препарат Предизин® («Гедеон Рихтер») исследован на биоэквивалентность. Выявлены сопоставимые с оригинальным препаратом фармакокинетические параметры и хорошая переносимость.

В нашей стране проведены несколько исследований, выявляющих клиническую эффективность препарата Предизин®.

Так, проведено годовое исследование применения Предизина у 150 больных после успешного хирургического вмешательства при клапанной болезни сердца. Уточнялось влияние препарата на проявления дисфункции ЛЖ, сердечной недостаточности и уровень качества жизни (КЖ) в послеоперационном периоде. Через 2–4 нед после хирургической замены аортального или митрального клапана механическим протезом больные были рандомизированы 1:1 в группы применения либо оптимальной стандартной терапии (антагонисты витамина К, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -АБ, диуретики, по показаниям – статины и дигоксин), либо триметазидина по 35 мг 2 раза в сутки в дополнение к традиционной терапии. В исследовании было установлено, что длительная терапия Предизином пациентов с механическими протезами аортального/митрального клапана улучшает клиническое состояние и КЖ. Через 12 мес терапии наиболее выраженное уменьшение симптомов и признаков сердечной недостаточности (уменьшение одышки, слабости, усталости, исчезновение болей в области сердца, сердцебиения, головокружения, снижение частоты застойных явлений, числа изолированных и парных желудочковых экстрасистол, эпизодов желудочковой тахикардии, повышение переносимости физических нагрузок) наблюдалось при дополнительном применении триметазидина, достоверно отличное от группы традиционной терапии [14].

По данным российского исследования (846 пациентов со стабильной стенокардией, недостаточно контролируемой антиангинальными препаратами гемодинамического действия), Предизин® (70 мг/сут) сокращает число

эпизодов стенокардии (и таблеток нитроглицерина) более чем в 3 раза. У 39% пациентов уменьшился ФК стенокардии (увеличилось число пациентов с I ФК, а с III ФК – уменьшилось). Достоверно улучшилось КЖ по всем шкалам специализированного опросника, у 1/3 пациентов снижена доза или полностью отменены пролонгированные нитраты (В.И.Маколкин, К.К.Осадчий, 2003).

Сравнительное исследование эффективности Предизина в составе комплексной терапии больных ХСН II–III ФК (NYHA) с ФВ ЛЖ<45% продемонстрировало более выраженные положительными сдвиги в показателях КЖ (по Миннесотскому опроснику) в группе больных, дополнительно получающих триметазидин по сравнению с группой больных, находящихся на терапии ИАПФ, диуретиками и β-АБ ($p<0,05$). Добавление Предизина к традиционной терапии сопровождалось более выраженным улучшением сократительной функции миокарда и его микроциркуляции [15].

Также проводилось сравнительное исследование эффективности препарата Предизин® у пациентов с ИБС, развившейся на фоне нормального артериального давления. Предизин® оказывал позитивное влияние на частоту регистрации ишемических изменений на электрокардиограмме в покое и при нагрузочных пробах [16].

В заключение отметим, что изучение метаболических свойств триметазидина продолжается, и в дальнейшем, возможно, будут раскрыты новые грани его применения.

Литература

1. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949–3003.
2. 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.
3. Mody FV, Singh BN, Mobinuddin IH et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischaemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1998; 82: 42k–49k.
4. Sentex E, Sergiel JP, Lucien A, Grinberg A. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocytes. *Mol Cell Biochem* 1997; 175: 153–62.
5. Pornin M, Harpey C, Allal J et al. Lack of effects of trimetazidine on systemic hemodynamics in patients with coronary artery disease: a placebo-controlled study. *Clin Trials Metaanal* 1994; 29: 49–56.
6. Koylan N, Bilge AK, Adalet K et al. Comparison of the effects of trimetazidine and diltiazem on exercise performance in patients with coronary heart disease. The Turkish trimetazidine study (TTS). *Acta Cardiol* 2004; 59 (6): 644–50.
7. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37 (3): 279–88.
8. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicenter study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in POLand. *Eur Heart J* 2001; 22 (24): 2267–74.
9. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA et al. Trimetazidine in angina combination therapy — the TACT study: Trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005; 12 (1): 35–42.
10. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, Ribeiro JP. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology* 2011; 120 (2): 59–72.
11. Kim JS, Kim CH, Jeong MH. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction: data from the Korean acute myocardial infarction registry. *Clin Res Cardiol* 2013; 102 (12): 915–22.
12. Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (5): 992–8.
13. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLoS One* 2014; 9 (5).
14. Гайсин И.Р., Газимзянова А.С. и др. Триметазидин эффективен в реабилитации больных после протезирования клапанов сердца: результаты рандомизированного контролируемого годичного исследования. *Фарматека*. 2014; 6: 6–11.
15. Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Яльмов А.А. и др. Микроциркуляция и морфофункциональный статус больных хронической сердечной недостаточностью при лечении триметазидином. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004; 3 (5): 74–80.
16. Шапошник И.И., Введенская Н.В. Анализ эффективности триметазидина пролонгированного действия в лечении ишемической болезни сердца, развившейся на фоне нормального артериального давления. *Фарматека*. 2012; 17.

Клиническая эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью

С.А.Бернс¹, К.В.Зверев², А.Л.Мясников²

¹ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России;

²ГУЗ Городская клиническая больница №71 Департамента здравоохранения г. Москвы

Актуальность

Несмотря на значительные достижения в понимании механизмов развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), выживаемость пациентов и качество их жизни остаются неудовлетворительными. Именно поэтому продолжается активный поиск новых подходов к профилактике и лечению ХСН в первую очередь с позиций эффективного противодействия нейрогормональной активации. Последняя в настоящее время признается ведущим механизмом прогрессирования этого заболевания [1].

На сегодняшний день в медицинском сообществе формируется общая единая точка зрения в отношении использования антагонистов минералокортикоидных рецепторов в клинической практике. К широко известным антагонистам минералокортикоидных рецепторов относятся спиронолактон, эплеренон и их аналоги. Многочисленные сообщения об их применении в разных клинических ситуациях, в том числе при гипертонии, после инфаркта миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности (СН), подтверждают эффективность и безопасность данных препаратов [2–5].

Вследствие этого они были включены в разные национальные и международные руководства [6, 7].

Основные механизмы действия антагонистов минералокортикоидных рецепторов

Механизмы, посредством которых антагонисты минералокортикоидных рецепторов, такие как спиронолактон и эплеренон, обеспечивают сердечно-сосудистую защиту у пациентов с ХСН, на сегодняшний день достаточно хорошо изучены. Активация минералокортикоидных рецепторов как альдостероном, так и кортизолом играет важную роль в патофизиологии СН.

Альдостерон является минералокортикоидом, продуцируемым в коре надпочечников, однако, в течение последних лет показана также возможность его образования в структурах стенки сосудов и миокарда. Секреция альдостерона контролируется рядом биологических систем, ведущее место среди которых занимает ренин-ангиотензиновая. Кроме того, в регуляции образования альдостерона принимают участие системы натрийуретических гормонов, допамина, адренокортикотропного гормона, симпатическая система. Важную роль в контроле темпов секреции альдостерона играют уровни калиемии: даже при небольшом увеличении содержания калия в сыворотке крови секреция альдостерона существенно возрастает.

Несмотря на терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) и β-адреноблокаторами, пациенты даже с легкой степенью СН могут иметь персистентно повышенные уровни альдостерона и кортизола в

плазме. Упомянутые группы препаратов не блокируют минералокортикоидные рецепторы.

Альдостерон обладает плеiotропным действием на органы и системы, включая почки, сердце, мозг и сосуды [8–11]. Плеiotропные свойства играют исключительно важную роль в регуляции баланса натрия и жидкости через объемзависимый механизм [9]. За последние несколько лет ряд исследований, в том числе работа С.Brilla и соавт. [12], продемонстрировали и расширили представления об экстраренальной роли альдостерона в развитии внесосудистой патологии, в том числе – ремоделировании желудочков [10] и фиброза миокарда [10, 11]. В экспериментальных моделях было показано, что активация минералокортикоидных рецепторов стимулирует кардиальный фиброз. Были представлены данные о том, что при длительном (более 3 нед) устойчивом увеличении уровней альдостерона в циркулирующей крови происходит значительное ускорение пролиферации фибробластов с выраженной стимуляцией процессов периваскулярного фиброобразования (включая как крупные, так и средние и мелкие сосуды, в том числе интрамиокардиальные – в предсердиях и желудочках – и другие – интраорганные) [13].

К другим в настоящее время изученным экстраренальным эффектам альдостерона относят его опосредованную роль в регуляции функции эндотелия сосудов и инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом [14]. Однако остается неопределенность касательно соотношения локальной или системно-опосредованной роли альдостерона [12, 14, 15].

Механизм действия антагонистов минералокортикоидных рецепторов заключается в конкурентном связывании с внутриклеточными и мембранными рецепторами альдостерона, которые инактивируются, что приводит к блокированию биологических эффектов альдостерона.

У пациентов с СН, а также у больных после ИМ использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов снижало скорость обмена внеклеточного матрикса, которую оценивали посредством измерения уровней биомаркеров коллагена в сыворотке. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов благоприятно влияют также на другие важные механизмы, для которых доказана роль в прогрессировании СН [2].

Так, в экспериментальных работах продемонстрировано: увеличение NO-зависимой вазодилатации; снижение апоптоза миокардиоцитов, активации тромбоцитов, образования супероксида, уровней норадреналина в плазме, электрического ремоделирования предсердий и желудочков и синтеза коллагена фибробластами.

На сегодняшний день различают неселективный (спиронолактон) и селективный (эплеренон –

Инспра®) антагонисты рецепторов альдостерона. Первый из них наряду с влиянием собственно на рецепторы альдостерона связывается также с андрогеновыми, прогестероновыми и, в меньшей степени, глюкокортикоидными рецепторами, что может быть причиной развития ряда побочных эффектов – гиперкалиемии, гинекомастии, нарушений менструального цикла и острого повреждения почек; второй достаточно избирательно связывается с рецепторами альдостерона, вследствие чего рассматривается как более безопасный [2–4, 7, 16–18].

Именно диапазон побочных эффектов, выявленных в ходе работы со спиронолактоном, впоследствии привел к его модификации и синтезу эплеренона. Спиронолактон был разработан в 1950-х годах как 17-spiro-lactone в основном в качестве калийсберегающего диуретика. Эплеренон является производным мексренона, метаболита спиронолактона [19]. Принципиальным структурным различием между этими препаратами является то, что спиронолактон подобен по строению своей молекулы прогестерону [20], что объясняет часто наблюдаемые антиандрогенные побочные эффекты [2–4]. Оба препарата имеют хорошую биодоступность при приеме с пищей. Концентрация эплеренона в плазме достигает пика примерно через 1,5–2 ч после приема внутрь, период полураспада составляет 4–6 ч [21], что значительно меньше такового показателя у спиронолактона (13,8–16,3 ч) [21, 22].

Эплеренон – первый блокатор рецепторов альдостерона, применение которого было разрешено благодаря улучшению выживаемости пациентов с клиническим признаками стабильной ХСН после острого ИМ и систолической дисфункции левого желудочка (фракция выброса – ФВ – менее 40%). В исследовании EPHE-SUS (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study) [18], изучавшем эффективность эплеренона и его влияние на выживаемость пациентов с СН после острого ИМ, было установлено, что эплеренон, добавленный к стандартной терапии, снижал смертность на 15%.

Механизм действия эплеренона не вполне ясен. Он может влиять на СН, действуя на уникальные рецепторы быстрого ответа (в отличие от ядерных рецепторов медленного ответа), присутствующие в мембране клеток сердца, вызывая подавление опосредованной альдостероном апоптотической гибели клеток.

Эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении ХСН с позиции доказательной медицины

Обсуждая эффективность эплеренона, в первую очередь следует отметить исследование EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure). Целью данного исследования было изучение эффектов эплеренона, который добавлялся к базовой терапии, на клинические исходы у пациентов с систолической СН и легкими симптомами СН (т.е. симптомами II функционального класса – ФК – по NYHA – New York Heart Association). Пациенты распределялись в группы получения эплеренона (Инспра®, «Пфайзер») либо плацебо. Эплеренон вначале назначался в дозе 25 мг 1 раз в день, и доза увеличивалась через 4 нед до 50 мг 1 раз в день (либо лечение начинали с дозы 25 мг каждый 2-й день и через 4 нед переходили на ежедневный прием этой дозы, если оценочная скорость клубочковой фильтрации – СКФ составляла от 30 до 49 мл/мин/1,73 м²) при условии, что уровень калия в сыворотке не превышал 5,0 ммоль/л [2].

Первичным клиническим исходом была совокупная конечная точка смерти от сердечно-сосудистых причин или первой госпитализации по поводу СН. Заранее определенными подтверждаемыми вторичными исхо-

дами были госпитализация вследствие любой причины и по поводу СН или смерть от любой причины. Смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу СН (первичный исход) возникли у 249 (18,3%) пациентов в группе эплеренона и 356 (25,9%) больных в группе плацебо (рис. 1, а). Соотношение риска (СР) для первичного исхода в группе эплеренона по сравнению с группой плацебо составило 0,63 (95% доверительный интервал – ДИ – 0,54–0,74; $p < 0,001$).

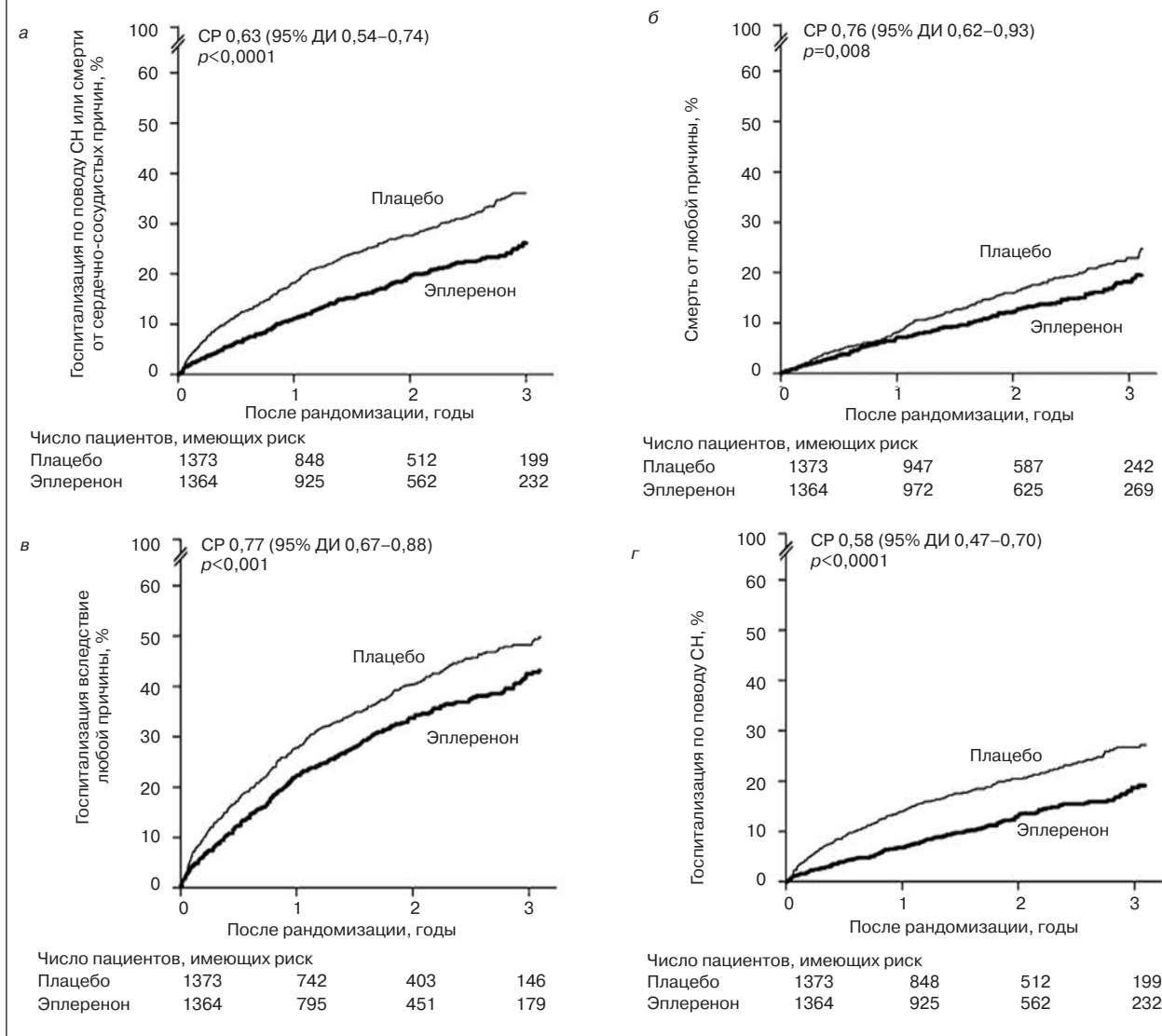
Смерть от любой причины или госпитализация по поводу СН возникла у 270 (19,8%) пациентов в группе эплеренона по сравнению с 376 (27,4%) больными в группе плацебо (СР 0,65; 95% ДИ 0,55–0,76; $p < 0,001$). В целом умер 171 (12,5%) пациент в группе эплеренона и 213 (15,5%) больных в группе плацебо (СР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,93; $p = 0,008$); рис. 1, б. В группе плацебо были отнесены к сердечно-сосудистым причинам 185 (13,5%) смертей, в то время как в группе эплеренона – 147 (10,8%) смертей. Среди пациентов, принимающих эплеренон, 408 (29,9%) были госпитализированы вследствие любой причины по сравнению с 491 (35,8%) больными в группе плацебо (рис. 1, в). Из пациентов, получавших эплеренон, 164 (12,0%) были госпитализированы по поводу СН по сравнению с 253 (18,4%) больными, получавшими плацебо (рис. 1, г). Общее количество госпитализаций (включая вторую и последующие) было также ниже в группе эплеренона (750 по сравнению с 951 в группе плацебо; снижение 24%; $p < 0,001$), как и общее количество госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых причин (509 по сравнению с 699, снижение 29%; $p < 0,001$) и госпитализаций по поводу СН (273 по сравнению с 429; снижение 38%; $p < 0,001$).

Как и ожидалось, в данном исследовании была выявлена повышенная частота развития гиперкалиемии среди пациентов, получавших эплеренон. Эта находка подчеркивает необходимость серийного измерения уровней калия в сыворотке и соответствующей коррекции дозы эплеренона. В то же время риск развития гиперкалиемии был сведен к минимуму посредством исключения пациентов с исходным уровнем калия в сыворотке выше 5,0 ммоль/л и исходной оценочной СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м². И наоборот, риск гипокалиемии был существенно снижен среди пациентов, получавших эплеренон. Эта находка является важной, поскольку уровень калия в сыворотке ниже 4,0 ммоль/л ассоциировался с повышенным риском смерти от любой причины среди пациентов с систолической СН. Данное исследование имеет некоторые ограничения. Так, результаты не могут быть экстраполированы на всех больных с легкими симптомами, поскольку для включения в это исследование пациенты должны были иметь дополнительные факторы, повышающие сердечно-сосудистый риск, включая возраст свыше 55 лет, в большинстве случаев ФВ не более 30% и недавнюю госпитализацию по поводу сердечно-сосудистой причины [2].

Хотелось бы обратить внимание на немаловажный факт – преждевременное прекращение исследования могло привести к недооценке величины лечебного эффекта, однако его результаты согласуются с данными, полученными в исследовании RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [3]. В то же время следует учитывать, что клиническая эффективность спиронолактона в исследовании RALES была продемонстрирована на иной базовой терапии, нежели – эплеренона в исследовании EMPHASIS-HF.

Известно, что степень активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы возрастает с увеличением тяжести ХСН [23]. Как БРА, так и альдостерон могут приводить к фиброзу предсердий и тем самым способствовать развитию фибрилляции предсердий (ФП) [24, 25].

Рис. 1. Оценка с применением метода Каплана–Мейера кумулятивной частоты первичного клинического исхода и других исходов в соответствии с исследуемой группой.



В настоящее время альдостерон рассматривается как один из важных нейрогуморальных факторов развития так называемого «электрического ремоделирования» миокарда у больных с ХСН и постинфарктных пациентов; показано, что он способствует развитию у этих пациентов нарушений реполяризации и изменениям функции ионных каналов мембраны миокардиоцитов.

Очевидно, что развитие ФП с последующим снижением насосной функции сердца может вызывать нарушение гемодинамики и снижение переносимости физической нагрузки, а следовательно, и увеличение ФК ХСН [26, 27]. Вследствие этого методы лечения, способные помешать прогрессированию ХСН, являются концептуально привлекательными. В свете сказанного представляется интересным проведенный субанализ в рамках исследования EMPHASIS-HF [28].

Целью данного подисследования был анализ возникновения впервые возникшей ФП или трепетания предсердий у пациентов II ФК по NYHA и с ФВ не более 35%.

ФП является часто встречающейся аритмией при ХСН и связана с тяжестью последней. Ежегодная заболеваемость ФП в данном исследовании составила 3%, что соответствует этому же параметру: от 4 до 5% в исследовании COMET [29] и SHIFT [30].

Новые эпизоды ФП встречались значительно реже на фоне приема эплеренона: 25 (2,7%) из 911 по сравнению с 40 (4,5%) из 883 в группе пациентов, принимающих плацебо ($p < 0,034$). Риск сердечно-сосуди-

стой смерти или госпитализации по поводу ухудшения СН существенно не отличался как у пациентов с ФП, так и без нее на фоне приема эплеренона. Кроме того, примечательным является факт снижения стоимости лечения на 42% на фоне приема эплеренона вследствие предотвращения риска развития ФП.

Механизмы, с помощью которых эплеренон снижает заболеваемость ФП, остаются не до конца изученными. Вероятно, следует принимать во внимание, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может способствовать ремоделированию и развитию фиброза предсердий, которые считаются ключевыми триггерами ФП. В эксперименте на животных моделях было показано, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов уменьшали выраженность структурного и электрического ремоделирования предсердий [23–25]. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов могут также уменьшить электрическую нестабильность миокарда путем снижения риска развития гипокалиемии.

Эффект применения эплеренона у пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) с ранее перенесенным ИМ в сочетании с левожелудочковой систолической дисфункцией, проанализирован в субанализе в рамках исследования EPHEUS [31].

В целом сердечно-сосудистая смертность была достоверно ниже среди пациентов, подвергшихся ЧКВ по сравнению с больными, леченными консервативно: 7%

против 16% ($p < 0,0001$) соответственно. В то же время частота нефатальных событий была схожей. В целом хороший эффект эплеренона был показан как для пациентов с ЧКВ, так и без них, с учетом того, что применение эплеренона в когорте пациентов с ЧКВ не повлияло на клинические исходы, связанные с ангиопластикой, включая возвратную стенокардию, развитие острого коронарного синдрома или необходимость в дальнейшей реваскуляризации.

В обзоре M. Danjuma и соавт. (2014 г.) [32] была принята попытка сравнения распространенности побочных эффектов применения спиронолактона и эплеренона, что может помочь врачу в стратификации риска при выборе решения о соответствующем предпочтении того или иного антагониста альдостерона в разных клинических ситуациях.

Недавно опубликованные отчеты подтвердили более низкие показатели распространенности связанных с полом побочных эффектов на фоне приема эплеренона по сравнению со спиронолактоном. Однако существуют не такие уж большие различия между этими препаратами в отношении других неблагоприятных эффектов, включая гиперкалиемию и почечную недостаточность. Кроме того, эплеренон биотрансформируется преимущественно при участии CYP3A4, что может приводить к разным лекарственным взаимодействиям [32]. По мере того как наблюдения по использованию эплеренона накапливаются, вполне возможно, что в реальной клинической практике появятся новые данные, не совпадающие с результатами рандомизированных контролируемых клинических испытаний.

Заключение

Подводя итог обсуждения патогенетической роли альдостерона в развитии СН и особенностей механизмов действия антагонистов минералокортикоидных рецепторов, следует принимать во внимание проведенные в последние годы клинические исследования, характеризующиеся убедительной доказательной базой.

В отношении эплеренона были показаны достоверное снижение смертности и частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших острый ИМ, улучшение прогноза у больных с ХСН вне зависимости от ее этиологии и достоверное уменьшение частоты развития ФП. Использование эплеренона характеризуется менее выраженным диапазоном побочных эффектов в сравнении со спиронолактоном, что может быть особенно важным для длительной терапии больных со сниженной функцией почек, сахарным диабетом и пожилых.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Унцицкий А.А., Ханина Н.Ю. Перспективные направления в лечении сердечной недостаточности. *Качественная клин. практика*. 2006; 1: 2–9.
2. Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
4. 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.
5. Parthasarathy HK, Menard J, White W et al. A double blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of Eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011; 29: 980–99.
6. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. ACC/AHA guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. www.acc.org/clinical/guidelines/failure/index
7. Chronic heart failure: management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2010. (Clinical guidelines, CG108).
8. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 709–16.
9. Robert V, Ven Thiem N, Cheav SL et al. Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 30–6.
10. Silvestre J, Heymes C, Abdeslam O et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 1999; 99 (20): 2694–701.
11. Chai W, Garrelds IM, De Vries R et al. Non genomic effects of aldosterone in the human heart: interaction with angiotensin II. *Hypertension* 2005; 46: 701–6.
12. Brilla C, Weber K. Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rat. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 671–7.
13. Базруй А.Э., Лукашенко Л.В., Яковенко В.Г. Селективный антагонист альдостерона Инспра (эплеренон) в лечении больных, перенесших инфаркт миокарда. *Медицина неотложных состояний*. 2007; 2 (9).
14. Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C et al. Effect of Eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A1c levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2010; 160 (5): 915–21.
15. Gomez-Sanchez EP, Ahmad N, Romero DG et al. Origin of aldosterone in the rat heart. *Endocrinology* 2004; 145: 4796–802.
16. Scheepkens H, Vanbolder R, Billiouw JM et al. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and Spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med* 2001; 110: 438–41.
17. Cruz CS, Cruz AA, Marcilio de Souza CA. Hyperkalemia in congestive heart failure patients using ACE inhibitors and Spironolactone. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1814–9.
18. Pitt B, Bakris G, Ruilope L et al. on Behalf of the EPHEUS Investigators. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone post acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHEUS). *Circulation* 2008; 118: 1643–50.
19. De Gasparo M, Joss U, Ramjoue HP et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240 (2): 650–6.
20. Gardiner P, Schrode K, Quinlan D et al. Spironolactone metabolism: steady-state serum levels of the sulfur-containing metabolites. *J Clin Pharmacol* 1989; 29 (4): 342–7.
21. Brown NJ. Eplerenone: cardiovascular protection. *Circulation* 2003; 107 (19): 2512–8.
22. Sica DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Fail Rev* 2005; 10 (1): 23.
23. Svedberg K, Eneroth P, Kjekshus J et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990; 82: 1730–6.
24. Tsai CT, Chiang FT, Tseng CD et al. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 758–70.
25. Lendeckel U, Dobrev D, Goette A. Aldosterone-receptor antagonism as a potential therapeutic option for atrial fibrillation. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 1581–3.
26. Agostoni P, Emdin M, Corra U, et al. Permanent atrial fibrillation affects exercise capacity in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2008; 29: 2367–72.
27. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE et al. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1039–45.
28. Svedberg K, Zannad F, McMurray JJV 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). *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (18): 1598–603.
29. Poole-Wilson PA, Svedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
30. Svedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010 376: 875–85.
31. Iqbal J, Fay R, Adlam D et al. Effect of eplerenone in percutaneous coronary intervention-treated post-myocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a subanalysis of the EPHEUS trial. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 685–91.
32. Danjuma MI, Mukherjee I, Makaronidis J et al. Converging Indications of Aldosterone Antagonists (Spironolactone and Eplerenone): A Narrative Review of Safety Profiles. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16: 414.

Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого и старческого возраста

А.А.Кириченко

Кафедра терапии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из главных проблем здравоохранения во многих странах мира, в том числе в России: распространенность в популяции ХСН I–IV функционального класса составляет 7% (7,9 млн человек) [1]. У 4/5 всех больных с ХСН в России это состояние ассоциируется с артериальной гипертензией (АГ) и у 2/3 – с ишемической болезнью сердца (ИБС). Другими причинами ХСН могут быть пороки клапанов сердца, миокардиты, хроническая интоксикация алкоголем, выпотной и констриктивный перикардит, кардиомиопатии. ХСН чаще развивается в результате заболеваний сердечно-сосудистой системы, но может иметь первично и «внесердечную» этиологию. Среди «внесердечных» причин, приводящих к появлению ХСН, необходимо отметить болезни органов дыхания с сопутствующей легочной гипертензией, тромбоэмболию легочной артерии, гипо- и гипертиреоз, диффузные болезни соединительной ткани, анемии, миеломную болезнь, саркоидоз, кардиотоксические эффекты лекарственных препаратов и др.

Заболеваемость ХСН увеличивается с возрастом. Распространенность ХСН в возрастной группе 25–54 года составляет 1%, в группе 65–74 года – 4–5%, старше 75 лет – около 10%.

Эффективность медикаментозной терапии в отношении прогноза и качества жизни пациентов с ХСН доказана в многочисленных клинических исследованиях, однако достижение аналогичных результатов в повседневной врачебной практике остается крайне сложной задачей. Причиной этого, как предполагается, являются некоторые отличия пациентов с ХСН в популяции от «типичного» пациента в крупных клинических исследованиях [2–4].

Больным старших возрастных групп свойственна полиморбидность, у них обычно имеется несколько причинных факторов развития ХСН (например, перенесенный инфаркт миокарда и сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких и/или АГ). Так, среди обследованных 287 человек старше 75 лет (средний возраст составил 79,9±6,68 года) у каждого пациента в среднем было диагностировано 5,8±1,82 заболевания. Только у 23% можно было выделить единственную причину ХСН. Из этиологических факторов наиболее частыми, как и ожидалось, были АГ – 73,9% и хроническая ИБС – 67,9%. Комбинация АГ и ИБС или наличие одной из этих болезней имелись у 94,5%. Среди сопутствующей патологии самой частой оказалась хроническая обструктивная болезнь легких – 46,6% [2].

Увеличение частоты ХСН с возрастом может быть обусловлено и изменениями миокарда (гипертрофия, фиброз, накопление амилоида и липофусцина в кардиомиоцитах, атрофия мышечных волокон) – «старческое сердце». Продолжительность сокращения левого желудочка увеличивается, это относится как к периоду от начала сокращения до развития максимального напряжения, так и ко времени изгнания. При любой частоте сердечных сокращений по мере удлинения систолы сокращается продолжительность диастолы. Изменения в сердечно-сосудистой системе в процессе старения заключаются и в уменьшении способности миокарда к диастолическому расслаблению (диасто-

лическая дисфункция миокарда). Фаза расслабления удлиняется на 20–35%. Это может быть результатом возрастных изменений саркоплазматического ретикулула или самих сократительных белков либо может носить функциональный характер, обусловленный снижением работоспособности сердца в результате относительного отсутствия физической активности у пожилых. Изменения в миокарде (фиброз, отложение амилоида) приводят к увеличению его пассивной жесткости [5, 6].

Имеет значение и нарастание процессов атеросклероза в магистральных артериях, развитие артериосклероза, гиалиноза мелких и мельчайших артерий, артериол. Увеличение периферического сосудистого сопротивления и жесткости стенки аорты и крупных артерий приводит к искажению феномена отраженной волны. У лиц молодого и среднего возраста возвращение отраженной волны в восходящую аорту происходит после закрытия аортального клапана и увеличивает давление во время диастолы, способствуя тем самым более эффективной коронарной перфузии. Однако этот эффект зависит от скорости пульсовой волны в аорте и артериях ног. Такое благоприятное взаимодействие между левым желудочком и артериальной системой постепенно исчезает с возрастом. По мере возрастания жесткости аорты увеличивается скорость распространения аортальной пульсовой волны и, следовательно, раньше происходит ее отражение. Отраженная волна возникает в период еще продолжающейся систолы, приводя к повышению систолического артериального давления (АД). Увеличение систолического АД, вызываемое ранней отраженной волной, может достигать 40 мм рт. ст. и более [5, 7].

Обследуя больного с сердечной недостаточностью (СН), важно установить не только ее причину, но и провоцирующие факторы. Заболевание сердца (например, аортальный стеноз) может долгие годы протекать бессимптомно, а потом вдруг наступает декомпенсация. Это может произойти в результате сопутствующих болезней, создающих дополнительную нагрузку на миокард. В отличие от заболеваний, служащих причиной СН, провоцирующие ее факторы сами по себе не вызывают СН, а проявляются лишь на фоне снижения компенсаторных возможностей сердца. Выявление и немедленное устранение провоцирующих факторов нередко позволяют спасти жизнь больного.

Провоцировать развитие СН может множество разнообразных факторов [8–11]:

1. Инфекции. Больные с застоем в легких предрасположены к легочным инфекциям, а любая инфекция может спровоцировать декомпенсацию кровообращения, так как лихорадка, тахикардия, гипоксемия и повышение метаболических потребностей увеличивают нагрузку на миокард.
2. Анемия. Для обеспечения метаболических потребностей организма при анемии необходимо повышение сердечного выброса. При заболеваниях сердца (даже бессимптомных) это иногда становится невозможно. Поэтому сочетание анемии и заболеваний сердца может привести к недостаточному кровоснабжению тканей и спровоцировать СН. Анемия как составная

часть синдрома ХСН усугубляет ее течение и прогноз. Частота анемий увеличивается с возрастом. Ее выявляют у 27–40% лиц старше 75 лет.

3. Аритмии и нарушения проводимости: 1) тахикардии уменьшают время диастолического наполнения желудочков, а при ИБС они могут вызывать ишемию миокарда; 2) некоординированные сокращения предсердий и желудочков приводят к потере предсердной подкачки и повышению давления в предсердиях; 3) нарушения внутрижелудочковой проводимости ведут к асинхронному сокращению желудочков; 4) тяжелые брадикардии, в частности полная атриовентрикулярная блокада, ведут к снижению сердечного выброса, если возможности компенсаторного увеличения ударного объема ограничены.
 4. Физическая, эмоциональная, пищевая, водная и другие виды нагрузки. Тяжелая физическая нагрузка, неблагоприятные условия окружающей среды (жара, высокая влажность), сильные душевные переживания могут вызвать декомпенсацию СН. Повышенное потребление поваренной соли, неоправданное прекращение терапии диуретиками, избыточное или быстрое введение в организм жидкости могут приводить к гиперволемии и перегрузке сердечно-сосудистой системы из-за сниженных функциональных возможностей почек:
 - почечный кровоток в старости снижается почти на 50%. Параллельно со снижением почечного кровотока снижается и эффективный почечный плазмоток;
 - клубочковая фильтрация редуцируется примерно на 7% в течение каждого последующего после 40 лет десятилетия жизни. У людей в возрасте 80 лет и старше клубочковая фильтрация при исследовании по эндогенному креатинину в среднем составляет около 60 мл/мин;
 - клиренс мочевины у лиц старше 80 лет снижается в среднем до 20 мл/мин. У пожилых лиц отмечается также снижение клиренса некоторых других веществ, в частности электролитов;
 - нарушение функционирования противоточно-множительной системы почки ведет к снижению концентрационной способности.
 5. АГ. Резкое повышение АД, например на фоне отмены гипотензивных препаратов, тоже может вызвать декомпенсацию СН.
 6. Обострение хронической бронхолегочной патологии:
 - редукция сосудистого русла легких является самостоятельным фактором риска развития легочной АГ;
 - развивающаяся вследствие прогрессирования бронхообструкции гипоксемия приводит к увеличению тонуса симпатической нервной системы и как следствие – нарастанию частоты сердечных сокращений, выраженности легочной АГ;
 - развитие воспаления в сегментах легких, прилежащих к перикарду, может вести к утолщению перикарда и накоплению жидкости, что усугубляет нарушения диастолической функции сердца.
 7. Инфаркт миокарда. У больных, длительное время страдающих ИБС, инфаркт миокарда, иногда даже бессимптомный, может резко усугубить имеющуюся дисфункцию левого желудочка и спровоцировать развитие СН.
 8. Тромбоз легочной артерии. У малоподвижных больных с низким сердечным выбросом повышен риск тромбоза глубоких вен ног, вен таза. Тромбоз легочной артерии даже мелких ветвей легочной артерии могут усугублять СН за счет скачкообразного повышения давления в легочной артерии.
- Необходимо учитывать, что сопровождающее старение снижение функциональной способности печени и

почек оказывает существенное влияние на метаболизм и выведение лекарственных средств, а увеличение количества сопутствующих заболеваний обуславливает назначение врачами разных специальностей этим пациентам множества лекарств, и, следовательно, увеличиваются риск нежелательных взаимодействий и вероятность развития побочных эффектов. Например, уменьшение эффективности антигипертензивной терапии или развитие интерстициального нефрита и задержка жидкости на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами болевого синдрома при патологии суставов. Снижение когнитивной функции ведет зачастую к невыполнению или неправильному выполнению врачебных назначений, что также может приводить к ухудшению течения сердечной патологии.

Искать провоцирующие СН факторы следует особенно тщательно, когда выраженность ее вдруг нарастает или она перестает поддаваться лечению. Обычно легче устранить провоцирующие факторы, чем вылечить основное заболевание.

В качестве иллюстрации возможных особенностей течения ХСН у пациентов старшего возраста приводим выписку из истории болезни.

Больной Ж., 86 лет, поступил в ЦКБ №1 ОАО «РЖД» 05.05.2014 с жалобами на кашель с вязкой мокротой коричневого цвета, одышку при ходьбе, отеки на ногах, общую слабость, быструю утомляемость, усиление тремора рук.

Ухудшение состояния в течение 2 нед, когда усилился кашель, увеличилось количество отделяемой мокроты, повысилась температура тела до 37,4°C, наросла одышка, усилилась общая слабость, появились отеки стоп и голеней. Много лет страдает хроническим бронхитом. Курит около 70 лет, в настоящее время – 7 сигарет в сутки. Год назад был госпитализирован по поводу пневмонии. При обследовании обнаружено около 250 мл жидкости в перикарде, при повторной эхокардиографии перед выпиской из стационара жидкость в перикарде не выявлена.

Сопутствующие заболевания:

ИБС: стенокардия напряжения II функционального класса. Постинфарктный кардиосклероз (острый инфаркт миокарда от 1972 г.). Преходящая атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени с эпизодами приступов Морганьи–Адамса–Стокса. Имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора в 2003 г. Ангиопластика и стентирование правой коронарной артерии в 2005 г.

Гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск 4.

Сахарный диабет типа 2, средней тяжести, в стадии компенсации. Диабетическая полинейропатия.

Стенозирующий атеросклероз до 70% общих и внутренних сонных артерий, артерий ног, субкомпенсация кровообращения.

Железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Подагра, артрит левого голеностопного сустава, суставов левой стопы, стадия стихающего обострения.

Хроническая болезнь почек IV стадии (CKD-EPI – 20 мл/мин).

Остеохондроз, деформирующий спондилез, спондилоартроз поясничного отдела позвоночника. Протрузии и грыжи дисков на уровнях L2–S1. Дегенеративный стеноз позвоночного канала на уровне L2–L5.

Нейросенсорная тугоухость с двух сторон.

Состояние при поступлении тяжелое. Положение больного: вынужденное с приподнятым изголовьем. Кожные покровы и слизистые оболочки: бледные, акроцианоз. Яремные вены набухшие, прослеживаются до угла нижней челюсти. Частота дыхательных движений – 30 в минуту. Перкуторный звук над легкими ниже уровня III ребра справа по лопаточной и задней под-

мышечной линиям укорочен: дыхание жесткое, ослабленное. Верхушечный толчок не определяется. Тоны сердца глухие, ритмичные, частота сердечных сокращений – 70 уд/мин. АД – 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, выраженная болезненность при пальпации в области правого подреберья. Край печени пальпируется на 7 см ниже края реберной дуги, закруглен, резко болезненный. Размер печени по правой среднеключичной линии – 20 см. Отеки стоп и голеней.

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной полости (05.05.2014): на серии полученных томограмм в плевральных полостях отмечается выпот, более выраженный справа до 1,5 л. В правом легком в S8–10 отмечается зона воспалительной инфильтрации. В S9–10 сегментах левого легкого также отмечаются участки воспалительной инфильтрации. Легочный рисунок усилен за счет сосудистого компонента. Главные, долевы, сегментарные и субсегментарные бронхи прослеживаются на всем протяжении, бронхи слабо расширены, стенки умеренно утолщены. Корни легких не расширены, структурны. Медиастинальные лимфатические узлы не увеличены. Средостение структурно, не смещено. Сердце обычно расположено и имеет правильную конфигурацию. В перикарде выпот толщиной слоя до 35 мм.

По данным эхокардиографии: асимметричная гипертрофия левого желудочка, преимущественно средней трети межжелудочковой перегородки, без признаков обструкции выходного отдела. Дилатация левого предсердия. Гипертрофия и дилатация правого желудочка. Правое предсердие увеличено в длину. Относительная недостаточность трикуспидального клапана 2-й степени. Тень электрокардиостимулятора в правых отделах сердца. Умеренная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии – 76 мм рт. ст.). Листки перикарда плотные, утолщенные, в полости перикарда 600–700 мл жидкости (эхоотрицательное пространство: перед правым желудочком – 0,7 см, за правым предсердием – 1,3 см, перед верхушкой сердца – 0,3 см, за левым желудочком – 2,8 см). Нижняя полая вена дилатирована, коллабируется меньше 50%.

Фибробронхоскопия: слизистая бронхов диффузно с двух сторон имеет сероватый оттенок, отека, без нарушения целостности. Сосудистый рисунок участками не прослеживается. Отмечается продольная складчатость слизистой оболочки. Устья долевы, и особенно сегментарных, бронхов значительно сужены и деформированы за счет отека слизистой оболочки, просматриваются до 3–4-го порядка. Межсегментарные шпоры утолщены. В просветах бронхов отделяется умеренное количество вязкого слизистого секрета.

Анализ крови: гемоглобин – 93 г/л, эритроциты – 3×10^{12} /л, цветной показатель – 0,77, лейкоциты – $8,9 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 4, сегментоядерные – 66, скорость оседания эритроцитов – 24 мм/ч, С-реактивный белок – 81,2 мг/л (норма до 5,0).

Общий белок – 71,0 г/л, альбумин – 38,5, билирубин: общий – 10,4 мкмоль/л, прямой – 2,3 мкмоль/л, мочевиная кислота – 546,0 мкмоль/л, мочевиная – 19,0 ммоль/л, креатинин – 238,3 мкмоль/л, глюкоза – 8,03 ммоль/л, Na – 141,2 ммоль/л, K – 5,27 ммоль/л, Cl – 108,9 ммоль/л, фибриноген – 5,54 г/л, D-димер – 1763 мкг/л (норма до 500).

Fe – 6,0 мкмоль/л (норма 12,5–32,2), общая железосвязывающая способность сыворотки крови – 40,1 мкмоль/л (норма 45–76), ферритин – 150,52 мкг/л (норма 20–300), трансферрин – 1,87 г/л (норма 2,0–3,6).

Гликемический профиль: 4,37–7,47–8,82–6,0 ммоль/л. В анализе мочи (06.05.2014): белок – 0,1 г/л, удельный вес – 1006, эритроциты – 241/мкл (норма до 10), лейкоциты – 58/мкл (норма до 22), слизь – +, бактерии – 0.

Мокрота – серая, слизистая, жидкая, около 50 мл/сут. При микроскопии: лейкоциты 5–20 в поле зрения + большие скопления, эритроцитов нет, много плоского эпителия, *Mycobacterium tuberculosis* не обнаружены, флора кокковая обильная грамм (+), обнаружен мицелий +++.

Посев мокроты: выделен *Streptococcus viridans* – 10^7 , *Staphylococcus aureus* – 10^4 , *Candida albicans* – 10^4 . Стрептококк, чувствительный к амоксиклаву, клиндамицину, меропенему, цефотаксиму, моксифлоксацину.

На фоне проводимой антибактериальной терапии температура нормализовалась, однако сохранялись симптомы сердечно-легочной недостаточности, потребность в массивной диуретической терапии.

Плевральная пункция справа от 05.05.2014: удалено 2,4 л жидкости желтого цвета, содержащей белок 16,5 г/л, проба Ривальта отрицательная, лейкоциты – 10^3 , сегментоядерные – 39, моноциты – 3, лимфоциты – 57, эозинофилы – 1. В мазках осадка плевральной жидкости – клетки мезотелия, часть клеток с дистрофическими изменениями, единичные лимфоциты, эритроциты. Содержание глюкозы – 4,5 ммоль/л, содержание лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плевральной жидкости – 100 МЕ (транссудат). Посев: рост микрофлоры не выявлен.

Пункция перикарда: удален 1 л мутной жидкости бурового цвета, сгусток не образуется, Нв 28 г/л, удельный вес 1026, содержание белка – 66 г/л, проба Ривальта положительная, лейкоциты – 10^{10} , эозинофилы – 2, сегментоядерные – 38, лимфоциты – 60. Содержание глюкозы низкое – 3 ммоль/л, содержание ЛДГ – 320 МЕ, (экссудат). Посев: рост микрофлоры не выявлен. Методом полимеразной цепной реакции *M. tuberculosis* не обнаружена.

Антитела, суммарные к возбудителю туберкулеза, не выявлены.

После удаления выпота из плевры (13.05.2014) центральное венозное давление снизилось с 24 до 19 см, после удаления жидкости из перикарда центральное венозное давление снизилось до 12 см водного столба.

Больной отметил существенное улучшение самочувствия: исчезла одышка в покое и при передвижении в пределах палаты.

Спустя 2 нед по данным ультразвукового исследования в правой плевральной полости определяются 300 мл анэхогенной жидкости, синехии. В левой – 20 мл анэхогенной жидкости. В полости перикарда – до 200 мл анэхогенной жидкости. Нижняя полая вена коллабирует более 50%, систолическое давление в легочной артерии снизилось до 56 мм рт. ст. Эхосвободное пространство: перед правым желудочком – 0,7–1,2 см, за правым предсердием – 1,0 см, за верхушкой – 0,7 см, за задней стенкой левого желудочка – 1,2–1,8 см. Листки перикарда плотные, массивные наложения фибрина по свободной стенке правого желудочка и в базальном отделе задней стенки левого желудочка. По сравнению с эхокардиограммой от 14.05.2014 существенного прироста жидкости нет. В основном жидкость расположена за задней стенкой левого желудочка.

Объективный статус при выписке: состояние больного относительно удовлетворительное. Самостоятельно передвигается в пределах отделения. Спит с низким изголовьем. Сознание ясное, адекватно отвечает на вопросы, умеренные мнестические расстройства. Температура утром и вечером 36,6°C. Пульс – 70, ритмичный. АД на правом плече 115/60 мм рт. ст. Кожные покровы умеренной бледности, влажные. Пастозность лодыжек. От приема пероральных антикоагулянтов и использования эластичного трикотажа категорически отказывается. Дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах справа, хрипов нет, частота дыхательных дви-

жений – 18–20 в минуту. Sat O₂ – 97% на атмосферном воздухе. Тоны сердца приглушены, ритмичные, выслушивается слабый шум трения перикарда. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Размер печени по правой среднеключичной линии – 15 см, край ее плотный, безболезненный. Мочеиспускание малыми порциями, безболезненное.

Анализ крови (30.05.2014): гемоглобин – 95 г/л, эритроциты – $3,45 \times 10^{12}$ /л, цветной показатель – 0,82, лейкоциты – $7,2 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 3, сегментоядерные – 60, лимфоциты – 22, моноциты – 5, тромбоциты – 288 тыс., скорость оседания эритроцитов – 18 мм/ч. Аспартатаминотрансфераза – 12,6 ед/л, аланинаминотрансфераза – 5,9 ед/л, γ -глутамилтранспептидаза – 30,1 ед/л, ЛДГ – 227,3 ед/л, общий белок – 59,4 г/л, альбумин – 32,9 г/л, мочевая кислота – 758,5 мкмоль/л, мочевины – 36,4 ммоль/л, креатинин – 353,4 мкмоль/л, глюкоза – 7,96 ммоль/л, Na – 145,2 ммоль/л, K – 3,52 ммоль/л, Cl – 107,7 ммоль/л, С-реактивный белок – 11,0 мг/л, фибриноген – 3,54 г/л.

В анализе мочи: удельный вес 1011, белок – следы, эритроциты – 1/мкл; лейкоциты – 2/мкл.

Особенности течения заболевания у данного пациента.

Больной поступил в стационар с внебольничной двусторонней пневмонией на фоне обострения хронического деформирующего слизисто-гнойного бронхита. Течение пневмонии осложнилось развитием парапневмонического геморрагического сдавливающего перикардита, декомпенсацией кровообращения (набухшие шейные вены, гидроторакс, застойная печень, асцит, отеки ног). На фоне острого воспалительного процесса, развития застойного венозного полнокровия, применения больших доз диуретиков наблюдалось прогрессивное снижение диуреза, нарастание гипернатемии.

Недостаточность кровообращения разрешилась на фоне антибактериальной терапии и эвакуации жидкости из правой плевральной полости и перикарда.

На фоне комплексной терапии достигнута положительная динамика: нормализация температуры тела, уменьшение кашля и выделяемой мокроты, исчезли одышка и признаки венозного застоя, остаточное количество жидкости в плевральных полостях и полости перикарда остается стабильным без тенденции к нарастанию даже на фоне прекращения диуретической терапии. Уменьшилась общая слабость, появился аппетит.

Литература

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2013.
2. Темникова Е.А. Медикаментозная терапия амбулаторных пациентов старшего возраста с хронической сердечной недостаточностью. *Клин. геронтология*. 2011; 11–12: 11–5.
3. Малинова Л.И., Силина Т.С., Шувалов С.С., Денисова Т.П. Хроническая сердечная недостаточность и ожирение у пациентов старшего возраста. *Диагностические проблемы. Клин. геронтология*. 2011; 11–12: 26–30.
4. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Гусейнзаде М.Г., Преображенская И.И. Особенности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых больных. *Сердечная недостаточность*. 2002; 6: 3–8.
5. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 т. Под ред. В.Н.Ярыгина, А.С.Мелентьева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 3; с. 16–7, 85–7.
6. Гуревич М.А. Особенности клиники и лечения хронической сердечной недостаточности у пожилых. *Рос. кардиол. журн.* 2002; 2: 49–51.
7. Кириченко А.А. Артериальная гипертензия у пожилых. *Рос. мед. журн.* 2002; 2: 49–51.
8. Харрисон Т.Н. Внутренние болезни. М., 2002. 1; с. 1573–86.
9. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
10. Утева А.Г., Пименов Л.Т. Кардиоренальный синдром и анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью пожилого возраста городского врачебного участка. *Клин. геронтология*. 2011; 11–12: 36–9.
11. Напалков Д.А. и др. Анемия и хроническая сердечная недостаточность: очевидные факты и нерешенные вопросы. *Врач*. 2007; 6: 18–22.

Миокардиальный цитопротектор триметазидин МВ как важный компонент комплексной терапии ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности

Д.И.Трухан

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России

Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослых, являются основной причиной преждевременной смерти и ранней инвалидизации в большинстве экономически развитых стран.

В Российской Федерации в 2013 г., по данным Росстата [1], смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составила порядка 55% от общего числа умерших (более 0,5 млн человек). В данной категории лидируют ишемическая болезнь сердца – ИБС

(29%) и цереброваскулярные заболевания (17%). Только 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сосуды и сердце, по идее, должны быть неизношенными и крепкими [1, 2].

Риск смерти больных с ИБС возрастает при развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН), формирующейся в связи с прогрессированием кардио-

склероза, ведущими причинами которого являются хроническая коронарная недостаточность и острые коронарные синдромы.

В РФ распространенность в популяции ХСН I–IV функционального класса (ФК) составляет 7% случаев (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн человек) [3]. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, почти каждого 2-го больного (49%), а ХСН фигурирует в диагнозе у 92% госпитализированных в такие стационары [3, 4].

Несмотря на постоянное совершенствование медицинской помощи больным с ИБС в РФ (увеличение частоты применения препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз, чрескожных коронарных вмешательств и операций коронарного шунтирования), у пациентов с ИБС сохраняется высокая частота приступов стенокардии, госпитализаций, снижение трудоспособности и качества жизни, инвалидизация [5].

В этой связи актуальной проблемой не только для кардиолога, но и для врача первого контакта (терапевта и врача общей практики) является оптимизация терапевтического и профилактического аспектов лекарственной терапии у пациентов с ИБС и ХСН.

На сегодняшний день, с учетом данных контролируемых исследований, международных и российских рекомендаций, одной из наиболее реальных и оптимальных возможностей повышения эффективности терапии ИБС и ХСН является использование миокардиального цитопротектора триметазидина [6].

Триметазидин используется в кардиологии более 40 лет. В РФ триметазидин известен с 1995 г. (Предуктал®), в 2001 г. зарегистрирована лекарственная форма триметазидина с модифицированным высвобождением (Предуктал® MB компании «Лаборатории Сервьё», Франция).

Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Таким образом, препарат обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия и сохранение клеточного гомеостаза.

В основе фармакологических свойств триметазидина лежит переключение энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы [7]. Триметазидин ингибирует окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования фермента 3-кетотацил-КоА-тиолазы (3-KAT) митохондриальной трицепочечной изоформы жирных кислот, что приводит к усилению окисления глюкозы и ускорению гликолиза с окислением глюкозы, что и обуславливает защиту миокарда от ишемии. Следовательно, увеличение коронарного резерва при использовании триметазидина достигается за счет перехода на менее кислородозатратный путь окисления, а не за счет вазодилатации или снижения сократимости миокарда и частоты сердечных сокращений.

Результаты экспериментальных и клинических исследований наглядно продемонстрировали, что триметазидин обладает следующими защитными эффектами при стенокардии:

- 1) частично тормозит β -окисление жирных кислот;
- 2) ускоряет окисление глюкозы в митохондриях;
- 3) оптимизирует расход кислорода;
- 4) восстанавливает сопряжение между гликолизом и окислением глюкозы;
- 5) нейтрализует внутриклеточный ацидоз;

- 6) восстанавливает ионный гомеостаз;
- 7) вызывает синтез мембранных фосфолипидов и улучшает барьерные свойства сарколеммы;
- 8) увеличивает сократимость миокарда.

Таким образом, триметазидин способен уменьшать (устранять) ишемию миокарда на ранних этапах ее развития (на уровне метаболических нарушений) и, следовательно, предотвращать возникновение ее более поздних проявлений – ангинозной боли, нарушения ритма сердца, снижения сократительной способности миокарда [8].

Ишемия миокарда может быть вызвана разными патологическими процессами и быть следствием ряда механизмов, в том числе атеросклеротической окклюзии коронарной артерии, вазомоторной коронарной дисфункции, эндотелиальной дисфункции и т.д. Независимо от причин, вызвавших ишемию, на уровне кардиомиоцита возникает дефицит АТФ, что и является причиной симптомов ИБС. Применение триметазидина позволяет сделать акцент при выборе терапевтической стратегии непосредственно на кардиомиоците, что максимально позволяет защитить миокард от ишемического повреждения вне зависимости от причины развития ишемии.

Клинические исследования триметазидина MB

Применению триметазидина при ИБС посвящено свыше 30 ключевых клинических исследований с участием более 8 тыс. пациентов, несколько метаанализов, ряд региональных исследовательских программ.

В ряде исследований была показана эффективность триметазидина у больных с ИБС в режиме монотерапии. В исследовании TEMS [9] триметазидин и пропранолол были одинаково эффективны по влиянию на клинические показатели ИБС и толерантность к физической нагрузке [9], а в другом исследовании триметазидин не уступал в режиме монотерапии нифедипину, не оказывая влияния на частоту сердечных сокращений и артериальное давление [10]. На фоне приема триметазидина у больных с ИБС достоверно увеличивается толерантность к физической нагрузке и повышается порог ишемии по данным нагрузочных тестов [11]. При стабильной стенокардии прием триметазидина достоверно увеличивает объем выполняемой работы и уменьшает количество ангинозных приступов в неделю, без каких-либо изменений параметров гемодинамики или развития выраженных побочных эффектов [12].

Эффективность и безопасность применения триметазидина MB в сочетании с общепринятой стандартной терапией пациентов со стабильной стенокардией II–III ФК, перенесших инфаркт миокарда, отмечена в российском исследовании ПРИМА [13]. В исследовании METRO было показано, что наличие в терапии триметазидина достоверно снижает риск смерти в последующие 6 мес после инфаркта [14]. Наблюдение в течение года за 13 733 пациентами с острым инфарктом миокарда, зарегистрированными в корейском регистре, продемонстрировало, что добавление триметазидина к стандартной терапии позволяет улучшить клинические исходы, значительно уменьшает общую смертность и развитие серьезных сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию [15]. Триметазидин хорошо сочетается со стандартными препаратами, используемыми в лечении пациентов с ИБС, потенцируя их действие и повышая эффективность терапии.

В российском исследовании ТАСТ добавление к антиангинальной терапии триметазидина MB после 12 нед терапии привело к снижению количества приступов стенокардии, количества потребляемых короткодействующих нитратов, возрастанию продолжи-

тельности нагрузочной пробы: удлинению времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и до появления приступа стенокардии, без влияния на параметры гемодинамики [16]. Аналогичные результаты получены и в исследовании TRIMPOL-II [17], в котором присоединение триметазидина МВ к лечению метопрололом у пациентов со стенокардией через 12 нед также привело к статистически достоверному увеличению продолжительности пробы с физической нагрузкой.

В российском исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ [18] в параллельных группах сопоставляли клиническую эффективность и влияние на качество жизни у пациентов со стабильной стенокардией добавления к базовой, недостаточно эффективной терапии β-адреноблокаторов (β-АБ), изосорбида динитрата или триметазидина МВ. К 12-й неделе терапии добавление триметазидина МВ достоверно превосходило эффект изосорбида динитрата в снижении частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине, что позволяет рассматривать триметазидин как препарат выбора для усиления антиангинальной терапии у пациентов с ИБС, получающих β-АБ [18]. Триметазидин МВ в достоверно большей степени улучшал и качество жизни пациентов, оцененное по специализированному вопроснику SAQ [18].

В российском исследовании ТРИУМФ [19], включавшем пациентов со стабильной стенокардией, недостаточно контролируемой антиангинальными препаратами гемодинамического действия, дополнение триметазидина МВ (70 мг/сут) к комбинированной стандартной антиангинальной терапии в течение 3 мес достоверно улучшало оценку пациентами качества жизни наряду со снижением количества приступов стенокардии и потребления короткодействующих нитратов в неделю (более чем в 3 раза) [19].

Присоединение триметазидина МВ при неэффективности терапии нитратами (изосорбида динитрат), антагонистами кальция (дилтиазем, нифедипин) или β-АБ (пиндолол, окспролол, пропранолол) приводило к положительному антиангинальному эффекту: снижению частоты приступов стенокардии и потребления нитроглицерина для сублингвального приема [20–23].

Данные целого ряда других исследований [5, 24, 25] наряду с представленными выше [16–23] наглядно демонстрируют, что триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии ИБС и стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности традиционных препаратов.

Метаанализ 23 крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (1378 пациентов со стабильной стенокардией напряжения), в которых сравнивалась эффективность триметазидина с другими антиангинальными препаратами или плацебо, продемонстрировал [26–28], что триметазидин эффективен в сравнении с плацебо по влиянию на клиническое состояние (количество приступов стенокардии в неделю и количество потребляемых таблеток нитроглицерина в неделю) и толерантность к физической нагрузке (увеличение времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм). Триметазидин эффективен при лечении стабильной стенокардии как в качестве монотерапии, так и в сочетании с препаратами с гемодинамическим механизмом действия. В сочетании с традиционной терапией ИБС триметазидин демонстрирует аддитивный эффект, что дает дополнительные преимущества больным на фоне сохранения безопасности лечения [26, 27].

Более высокая заболеваемость ИБС и смертность среди больных сахарным диабетом (СД) по сравнению с лицами, не имеющими этого заболевания, связана с нарушениями энергетического метаболизма в миокарде. Даже при отсутствии ишемии кардиомиоциты

больных СД поглощают меньше глюкозы и лактата [29]. В связи с этим представляет интерес эффективность триметазидина у больных с ИБС в сочетании с СД. В исследовании TRIMPOL-I на фоне приема триметазидина в течение 4 нед отмечены достоверное улучшение клинических показателей (снижение частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине) и увеличение продолжительности пробы с физической нагрузкой в сравнении с исходными данными [30]. Эффективность триметазидина в комплексной терапии больных СД и ИБС продемонстрирована и в других исследованиях [18, 31–38], при этом отмечена хорошая переносимость препарата. Эти данные подтверждают, что у пациентов с ИБС в сочетании с СД триметазидин может быть эффективным и безопасным дополнением к препаратам с гемодинамическим механизмом действия.

Цитопротективные препараты, оптимизируя энергетический обмен в миокарде, не оказывают отрицательного инотропного или хронотропного действия. Благодаря этим свойствам триметазидин может быть эффективен при лечении пациентов с ИБС пожилого возраста. В российском исследовании TRIMEP, включавшем пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК старше 65 лет, из которых 20% были старше 70 лет, отмечены не только эффективность комбинации триметазидина с традиционной антиангинальной терапией, но и повышение качества жизни пациентов на фоне лечения триметазидином [39]. В исследовании TRIMPOL-I у пациентов старше 65 лет прием триметазидина в течение 4 нед достоверно улучшал клинические показатели и параметры нагрузочных тестов [30]. Нежелательные реакции при назначении триметазидина возникают очень редко и всегда слабо выражены, что позволяет применять триметазидин у пациентов пожилого возраста [36, 40].

Триметазидин входит в европейские, американские и российские рекомендации по лечению пациентов со стабильной стенокардией. В российских рекомендациях отмечено, что триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности β-АБ, блокаторов медленных кальциевых каналов и нитратов, а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению [41].

Триметазидин в 2007 г. был включен в европейские рекомендации по вторичной профилактике у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. В сентябре 2013 г. опубликованы обновленные методические рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению стабильной ишемической (коронарной) болезни сердца, где указано, что триметазидин по сравнению с плацебо значительно сокращает частоту еженедельных приступов стенокардии, потребление нитратов и время наступления выраженной депрессии сегмента ST при нагрузочных пробах. В связи с этим триметазидин можно использовать либо как добавление к стандартной терапии ИБС, либо как замену ей при ее плохой переносимости [42].

В американских рекомендациях по стабильной ИБС (AHA/ACC–2012) отмечается, что триметазидин увеличивает коронарный резерв, увеличивает время до развития ишемии при физической нагрузке, снижает число приступов стенокардии и потребление нитроглицерина короткого действия в неделю, имеются данные по благоприятному влиянию на сердечно-сосудистые конечные точки, смертность и качество жизни [43].

На сегодняшний день накоплен целый ряд доказательств, что триметазидин в добавлении к гемодинамической терапии оказывает благоприятное влияние

на фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ишемической кардиомиопатией и систолической дисфункцией ЛЖ.

В метаанализе [44], включавшем 17 исследований и 955 больных, показано, что терапия триметазидином больных с ХСН разного генеза ассоциировалась с достоверным увеличением ФВ ЛЖ у пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН. Триметазидин продемонстрировал влияние на конечные точки исследования: снижение общей смертности, уменьшение госпитализаций и сердечно-сосудистых событий.

Достоверное увеличение ФВ ЛЖ без существенных изменений перфузии миокарда было отмечено при терапии триметазидином у больных с ХСН ишемического генеза и сопутствующим СД типа 2 в течение 3 мес [34].

Улучшение параметров центральной гемодинамики и достоверная регрессия размеров ЛЖ на фоне приема триметазидина отмечены и в других исследованиях [45–48], при этом позитивно изменялись показатели систолической и диастолической функции, что благоприятно влияло на ремоделирование ЛЖ.

В исследовании ПРИМА [13] в группе получавших триметазидин МВ существенно снизилось общее число больных с ХСН, уменьшилась тяжесть ХСН. По сравнению с контрольной группой произошла статистически достоверная редукция таких симптомов ХСН, как повышенная утомляемость, одышка и наличие отеков нижних конечностей.

В исследовании ПРЕАМБУЛА у пациентов с ХСН было достигнуто достоверное увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы и снижение ФК ХСН в группе больных, получавших стандартную терапию в сочетании с триметазидином, по сравнению с больными, принимавшими только стандартное лечение. Отмечено заметное уменьшение тяжести клинических проявлений ХСН (отеки, одышка) и увеличение толерантности к физической нагрузке при комбинированной терапии стандартными препаратами и триметазидином [49].

В проспективном рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 120 пациентов со стабильной стенокардией ФК II и ХСН (II–III ФК NYHA), перенесших острый инфаркт миокарда, показано, что добавление триметазидина МВ к стандартной терапии обеспечивает достоверное улучшение выживаемости на 15%, снижение общей смертности на 49%, снижение числа серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 39% (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, острый инсульт, потребность в реваскуляризации, число госпитализаций по причине нестабильной стенокардии или ХСН) по сравнению с группой стандартной терапии [50].

В 2013 г. были опубликованы результаты международного многоцентрового исследования [51], которые продемонстрировали, что длительное применение триметазидина снижает смертность и улучшает долгосрочную выживаемость у больных с ХСН.

Таким образом, назначение триметазидина МВ в комплексной терапии ИБС с ХСН является реальной возможностью повышения эффективности лечения таких пациентов. В Национальных рекомендациях Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр) [4] триметазидин рассматривается как полезное средство для лечения больных с ХСН, у которых имеется ишемия миокарда и/или стенокардия (класс рекомендаций Ia).

Защита миокарда во время высокотехнологичных методов лечения ИБС (стентирование, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика) – крайне важная задача, решение которой будет способствовать более

благоприятному прогнозу у больных с ИБС. Назначение перед процедурой реваскуляризации миокарда препаратов цитопротективного действия играет важную роль в предотвращении повреждения миокарда вследствие ишемии и реперфузии.

Триметазидин МВ достоверно улучшает клинические показатели и показатели пробы с физической нагрузкой у больных со стенокардией, перенесших реваскуляризацию. Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований подтверждают выраженный антиишемический эффект триметазидина МВ во время проведения первичной коронарной ангиопластики [52].

Одноразовый пероральный прием перед процедурой чрескожной васкуляризации (ЧКВ) триметазидина МВ в дозе 70 мг значительно реже индуцирует возможное повреждение (или инфаркт) миокарда [53]. При хирургическом лечении ИБС триметазидин МВ предотвращал поражение миокарда во время ишемии и реперфузии [54], а в пред- и послеоперационных периодах при приеме препарата отмечали улучшение общей и локальной сократимости ЛЖ [55]. Триметазидин в сочетании с обычными дозами аторвастатина за 3 дня до ЧКВ эффективно защищает пациентов в послеоперационном периоде от повреждения миокарда [56].

Применение триметазидина в течение 1 мес после имплантации стентов с лекарственным покрытием (DES) эффективно снижает в течение однолетнего наблюдения за пациентами частоту рестеноза стента и неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий [57]. Наблюдение за пациентами спустя 2 года после DES-имплантации свидетельствует, что использование триметазидина снижает частоту и тяжесть приступов стенокардии, улучшает функцию ЛЖ у пожилых пациентов с ИБС и СД [38].

По мнению экспертов [6], использование триметазидина до оперативных вмешательств на коронарных артериях (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика) позволяет уменьшить выраженность повреждения миокарда во время проведения оперативного вмешательства [52, 58–60]. Длительное лечение триметазидином после оперативных вмешательств снижает вероятность возобновления приступов стенокардии и частоту госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома, уменьшает выраженность ишемии, улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни [58].

На сегодняшний день триметазидин является одним из наиболее изучаемых лекарственных препаратов. Так, ряд исследований позволяет предполагать наличие у триметазидина нефропротективного эффекта. Например, при назначении триметазидина МВ за 2 дня до проведения инвазивных коронарных процедур (коронарография и др.) у пациентов с повышенным уровнем креатинина уменьшается частота нефропатии, вызванной введением рентгеноконтрастного вещества [61]. В другом исследовании применение триметазидина 70 мг в течение 3 дней перед плановой ЧКВ у пациентов с СД и почечной дисфункцией снижало риск развития контрастиндуцированной нефропатии и повреждения миокарда по уровню сердечного тропонина I [62]. При использовании триметазидина отмечено улучшение функции почек у пациентов с шоком [63].

Применение триметазидина МВ на фоне стандартной терапии острого коронарного синдрома позволяет улучшить результаты лечения в плане более значимого снижения проявлений ангинозного синдрома, а также стабилизации функции эндотелия, о чем свидетельствует достоверное снижение уровня фактора Виллебранда и более выраженное по сравнению с контрольной группой уменьшение уровня эндотелина [64]. Снижение уровня эндотелина-1 свидетель-

ствует об эндотелийпротективном свойстве триметазидина [65].

Обнаружены плеiotропные эффекты триметазидина – антиатеросклеротический, противовоспалительный и стресс-лимитирующий, что потенциально может расширить показания к назначению препарата [66].

Все указанные исследования были проведены с оригинальным препаратом триметазидина, большинство из них с триметазидином с модифицированным высвобождением (Предуктал® МВ компании «Лаборатории Сервье», Франция).

Сравнительное исследование влияния замены оригинальным триметазидином (Предуктал® МВ) его генериков на эффективность антиангинальной терапии и качество жизни пациентов с ИБС показало, что лечение больных стабильной стенокардией препаратами гемодинамического ряда в сочетании с генериками триметазидина было недостаточно эффективным. При замене их на оригинальный препарат (Предуктал® МВ) эффективность антиангинальной терапии значительно повышалась, что подтверждалось уменьшением частоты приступов стенокардии [67].

Анализ результатов исследования ЭТАЛОН [68] показал, что замена генерического препарата на Предуктал® МВ позволяет значительно уменьшить число приступов стенокардии в неделю и потребность в короткодействующих нитратах. Кроме того, использование препарата Предуктал® МВ способствует повышению приверженности терапии за счет сочетания двух важных аспектов – улучшения качества жизни и минимизации нежелательных явлений на фоне терапии. Важно и то, что с позиции фармакоэкономики применение препарата Предуктал® МВ оказалось более выгодным и обеспечивало максимальную клиническую эффективность при минимальных затратах [68].

Триметазидин МВ – первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации кардиологов, а также экспертами Российского кардиологического общества в качестве антиангинального средства для лечения больных со стабильной стенокардией. Результаты многочисленных зарубежных и российских исследований позволяют рассматривать оригинальный препарат триметазидина МВ Предуктал® МВ в качестве необходимого компонента эффективной терапии у пациентов с ИБС, в том числе пожилого возраста, а также с сопутствующей ХСН и СД в практике врача-кардиолога и врача первого контакта (терапевта и врача общей практики).

Литература

1. Демографический ежегодник России. 2013. URL: http://www.wgsk.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm
2. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Системные гипертензии. 2014; 1: 73–7.
3. Мареев В.Ю., Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 7 (81): 379–472.
4. Мареев В.Ю., Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность. 2010; 11 (57): 1–62.
5. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., от имени исследователей – Рудоманов О.Г., Путьлина А.С. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике. Российское исследование «ЛЕРСПЕКТИВА» (ч. I). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 6: 47–56.
6. Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокардиального цитопротектора триметазидина (Предуктала МВ) в комплексной терапии больных с хроничес-

- кими формами ишемической болезни сердца. *Cardiosomatika*. 2012; 2. URL: <http://old.con-med.ru/magazines/magazines/special/cardiosomatika/article/21725>
7. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Trimetazidine European Multicenter Study Group*. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37 (2): 279–88.
 8. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5 (4): 271–8.
 9. Detry JM, Seller P, Pennaforte S et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Trimetazidine European Multicenter Study Group*. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37 (2): 279–88.
 10. Dalla-Volta S, Maragino 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.
 11. Sellier P, Broustet JP. Assessment of antiischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 361–9.
 12. Passeron J. Clinical efficacy of trimetazidine in stable angina pectoris. *Presse Med* 1986; 15: 1775–8.
 13. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г. и др. Влияние терапии Предукталом МВ на течение ХСН у больных стабильной стенокардией напряжения, перенесших острый инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА. Сердечная недостаточность. 2009; 10 (1): 34–6.
 14. Iyengar S, Rosano G. Effects of antianginal drugs in stable angina in predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction (METRO). *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9 (5): 293–7.
 15. Kim JS, Kim CH, Chun KJ et al. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *Clin Res Cardiol* 2013; 102 (12): 915–22.
 16. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy – the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005; 12 (1): 35–42.
 17. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMPOL in Poland*. *Eur Heart J* 2001; 22 (24): 2267–74.
 18. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. (От имени исследователей). Результаты Российского исследования «ПАРАЛЛЕЛЬ»: Программа выявления пациентов с неэффективной терапией бета-блокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. *Кардиология*. 2007; 3: 4–13.
 19. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ). *Кардиология*. 2003; 6: 18–22.
 20. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos R et al. Antianginal efficacy of the combination of the trimetazidine – propranolol compared with isosorbidedinitrate – propranolol in patients with stable angina. *Clin Drug Invest* 1997; 13: 8–14.
 21. McClellan KJ, Plosker GL. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. *Drug* 1999; 58 (1): 143–57.
 22. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М. и др. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных со стабильной стенокардией. *Кардиология*. 2000; 6: 40–2.
 23. Жилыев Е.В., Уржамова Т.В., Глазунов А.В. и др. Клинические аспекты применения триметазидина (Предуктала) в качестве антиангинального препарата. *Терапевт. арх.* 2004; 8: 20–3.
 24. Nesukay E. Assessment of the most effective combination of antianginal medications in the treatment of patients with stable angina pectoris. *WCC-12-ABS-1257*.
 25. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., от имени исследователей – Рудоманов О.Г., Путьлина А.С. Новые возможности триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты Российского многоцентрового рандомизированного исследования «ПЕРСПЕКТИВА» (ч. II). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 10 (6): 70–80.
 26. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* 2003; 19 (7): 661–72.
 27. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003; 14 (2): 171–9.
 28. Stanley WC, Marzilli M. Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17 (2): 133–45.
 29. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. и др. Доказанная эффективность и дополнительные благоприятные возможности триметазидина в терапии пациентов с ишемической болезнью сердца. *Справ. поликлин. врача*. 2013; 2: 29–35.
 30. Szwed H, Sadowski Z, Paschowski R et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A sub-study from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13 (3): 217–22.
 31. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. и др. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных ишемической болезнью сердца и нарушениями углеводного обмена. *Кардиология*. 2002; 2: 28–33.
 32. Stanley WC. Rationale for a metabolic approach in diabetic coronary patients. *Coron Artery Dis* 2005; 16 (Suppl. 1): 11–5.
 33. Monti LD, Setola E, Fragasso G et al. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290 (1): 54–9.
 34. Belardinelli R, Lacalaprice F, Faccenda E, Volpe L. Clinical benefits of a metabolic approach in the cardiac rehabilitation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 98 (Suppl): 25–33.
 35. Пемпуй В.В., Микова Н.В., Маколкин В.И. Коррекция триметазидином МВ эпизодов преходящей ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2007; 7: 22–5.
 36. Морозова Т.Е. Метаболические лекарственные средства в кардиологической практике. *Лечащий врач*. 2008; 6: 48–51.
 37. Stadnik M, Handzlik-Orlik G, Sarnacki K et al. Clinical aspects of the use of trimetazidine in the prevention and treatment of myocardial diseases. *Przegl Lek* 2013; 70 (9): 730–4.
 38. Xu X, Zhang W, Zhou Y et al. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up. *Clin Drug Investig* 2014; 34 (4): 251–8.
 39. Сыркин А.Л., Ленахин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет. Исследование TRIMER (Trimetazidine in Elderly People). *Кардиология*. 2002; 6: 24–31.
 40. Гуревич М.А. Медикаментозное лечение пожилого пациента, перенесшего инфаркт миокарда. *Cons. Med*. 2003; 12. URL: <http://old.con-med.ru/magazines/cm/medicum/article/14302>
 41. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7 (6. Прил. 4).
 42. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949–3003.
 43. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation* 2012; 126 (25): 354–471.
 44. Gao D, Ning N, Niu X et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97: 278–86.
 45. Терещенко С.Н., Акимов О.С., Демидова И.В. и др. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 1999; 9: 48–52.
 46. Бузиашвили Ю.И., Маколкин В.И., Осадчий К.К. и др. Влияние триметазидина на обратимую дисфункцию миокарда при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 1999; 6: 33–8.
 47. Маколкин В.И. Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции. *Форум. Ишемическая болезнь сердца*. 2000; 2: 2–4.
 48. 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.
 49. Мареев В.Ю. Предуктал МВ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии: исследование ПРЕАМБУЛА. Электронный ресурс. URL: <http://www.healtheconomics.m/index.php>

50. Lopatin YM et al. ESC Congress. Munich 27 Aug 2012. Abstract 2052
51. Fragasso G, Rosano G, Baek SH et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol* 2013; 163 (3): 320–5.
52. Steg PG, Grollier G, Gailly P et al. (on behalf of the LIST Study Group). A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77: 263–73.
53. Bonello L, Sbragia P, Amabile N et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007; 93 (6): 703–7.
54. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I et al. Cardioprotective effects of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992; 33: 486–91.
55. Гордеев ИГ., Люсов ВА., Ильина ЕЕ. и др. Нарушения сократимости миокарда левого желудочка у больных после коронарного шунтирования и методы ее коррекции. *Кардиология*. 2007; 2: 22–4.
56. Lin X, Ma A, Zhang W et al. Cardioprotective effects of atorvastatin plus trimetazidine in percutaneous coronary intervention. *Pak J Med Sci* 2013; 29 (2): 545–8.
57. Chen J, Zhou S, Jin J. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: A 1-year prospective follow-up study. *Int J Cardiol* 2014; 174 (3): 634–9.
58. Лопатин Ю.М., Дронова Е.Н. Клинико-фармакоэкономическая оценка длительного применения Предуктала модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2011; 10 (1): 67–72.
59. Labrou A, Giannoglou G, Ziotas D et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7: 143–50.
60. Tinerir B, Colak O, Alatas O et al. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2173–6.
61. Onbasili AO, Yenicerigli Y, Agaoglu P et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007; 93: 696–702.
62. Shebata M. Impact of Trimetazidine on Incidence of Myocardial Injury and Contrast-Induced Nephropathy in Diabetic Patients With Renal Dysfunction Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2014; pii: S0002-9149 (14).
63. Zhang R, Wei J, Yin H, Zhu Y. Effect of trimetazidine on renal function in patients with shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2014; 26 (4): 219–22.
64. Давыдов С.И., Титова В.В., Гордеева М.А. и др. Роль триметазидина МВ в оптимизации терапии острого коронарного синдрома с позиции влияния на дисфункцию эндотелия и системное воспаление. *Рос. кардиол. журн*. 2013; 6: 54–61.
65. Аронов Д.М. Значение триметазидина при реабилитации кардиологических больных. *Cons. Med.* 2008; 5: 105–9.
66. Ромащенко О.В., Ключкова Г.Н., Муханова Е.И., Гайворонская И.В. Плейотропные эффекты триметазидина. *Рос. кардиол. журн*. 2013; 4: 83–7.
67. Шаленкова М.А. Влияние добавления триметазидина на эффективность антиангинальной терапии и качество жизни больных стабильной стенокардией при лечении на амбулаторном этапе. *Терапевт. арх*. 2012; 4: 38–41.
68. Скибицкий В.В., Фендрикова А.В. Триметазидин в миокардиальной цитопroteкции: оригинал или генерики? *Cons. Med.* 2011; 10: 67–70.

Аденозиновые механизмы положительных и нежелательных эффектов тикагрелора

О.Л.Барбараш, Е.В.Тавлуева

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

Активация тромбоцитов играет ключевую роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС), в связи с чем назначение двойной анти-тромбоцитарной терапии в настоящее время признано обязательным у больных с ОКС как при использовании чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), так и при консервативной тактике ведения. Активация тромбоцитов и их последующая агрегация происходят под действием разных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан A_2 и аденозиндифосфат. Используемый до последнего времени тиенопиридиновый антиагрегант клопидогрел обладает широкой вариабельностью антитромботического эффекта у разных пациентов, что может быть обусловлено рядом его фармакокинетических свойств. Данный факт явился основанием активного поиска и изучения новых препаратов этого ряда [1].

Тикагрелор – новый нетиенопиридиновый пероральный обратимо связывающийся антагонист $P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов прямого действия. Тикагрелор характеризуется более быстрым началом терапевтического эффекта и обеспечивает более стойкое и выраженное ингибирование активации тромбоцитов в сравнении с клопидогрелом. В то же время благодаря обратимости действия восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее, чем при отмене клопидогрела [30–31]. Результаты исследования PLATO (Platelet Inhibition And patient Outcomes), сравнивающего эффективность, безопас-

ность применения тикагрелора и клопидогрела у пациентов с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, стали основанием для включения тикагрелора в качестве препарата 1-й линии в современные рекомендации. Результаты исследования PLATO продемонстрировали выраженные преимущества тикагрелора перед клопидогрелом у пациентов с ОКС – уменьшение смертности от сердечно-сосудистых причин (21%) и числа случаев инфаркта миокарда (16%) без увеличения крупных кровотечений [2]. Однако результаты PLATO не только доказали ряд преимуществ тикагрелора над клопидогрелом, но и поставили новые вопросы.

В частности, одной из наиболее обсуждаемых «задач» явился факт снижения на фоне применения тикагрелора показателей общей смертности. Достоверное снижение общей смертности зарегистрировано в подгруппах пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST, подвергнутых как консервативному, так и инвазивному лечению. Наиболее выраженный эффект снижения данного показателя проявился у пациентов, которым в ходе исследования было проведено коронарное шунтирование. Трудно объяснить этот эффект тикагрелора исключительно его антиагрегантным действием.

Кроме того, результаты исследования PLATO позволили выделить ряд негеморрагических побочных эффектов тикагрелора. Так, было показано, что в группе тикагрелора чаще, чем в группе клопидогрела, регистрировалась одышка: в 13,8% против 7,8% случаев,

$p < 0,001$ [3]. Появление одышки, как правило, носило преходящий характер и не было связано с ухудшением функций сердечно-сосудистой системы и легких. При мониторингировании электрокардиограммы у больных, принимавших тикагрелор, в 1-ю неделю достоверно чаще отмечались паузы, чем у лечившихся клопидогрелом. Паузы, как правило, наблюдались у лиц, уже имевших нарушения проводящей системы сердца. К 30-му дню лечения количество пауз значительно уменьшилось в обеих группах, и разница нивелировалась [3]. Еще одной находкой исследования явился факт повышения на фоне терапии антиагрегантами уровня мочевой кислоты (увеличение на 0,6 мг/дл в группе тикагрелора по сравнению с увеличением на 0,2 мг/дл в группе клопидогрела) и креатинина (у 7,4% больных регистрировалось более чем 50% увеличение уровня креатинина в группе тикагрелора по сравнению с 5,9% – у больных в группе клопидогрела) [4].

Предполагается, что одним из возможных механизмов действия тикагрелора может быть ингибирование обратного захвата аденозина эритроцитами, возникающее на фоне использования данного препарата [5].

Биологические эффекты аденозина

Аденозин реализует свои биологические эффекты посредством взаимодействия с четырьмя типами рецепторов G-белка. $A_{2A}R$ – главный рецептор аденозина, ответственный за вазодилатацию, в том числе коронарных артерий. Данный эффект аденозина реализуется как с участием оксида азота, так и без него [6]. Через $A_{2A}R$ - и $A_{2B}R$ -рецепторы аденозин индуцирует миграцию эндотелиальных прогениторных клеток, регулируя тем самым процессы апоптоза и регенерации [7]. Доказано, что аденозин при взаимодействии с $A_{2A}R$ - и $A_{2B}R$ -рецепторами реализует свой мощный ингибирующий эффект на агрегацию тромбоцитов [8].

Обсуждаются модулирующие эффекты аденозина и на процесс воспаления. Так, низкие концентрации аденозина, активируя рецепторы A_1R и A_3R , способствуют хемотаксису нейтрофилов и фагоцитозу, а высокие концентрации – через $A_{2B}R$ -рецепторы, наоборот, угнетают скопление нейтрофилов, продукцию активных форм кислорода и медиаторов воспаления [9], тем самым оказывая противовоспалительное действие. Известно, что генетический дефицит $A_{2B}R$ -рецепторов повышает смертность лабораторных животных от сепсиса и снижает уровень воспаления [10]. Таким образом, низкие дозы аденозина потенцируют воспаление, а высокие концентрации эндогенного аденозина обладают противовоспалительным эффектом.

В миокарде аденозин активирует A_1R -рецепторы и реализует отрицательный хронотропный эффект, снижая автоматизм синусового узла, что проявляется брадикардиями; отрицательный дромотропный эффект аденозина ассоциирован с нарушением атриовентрикулярной проводимости [11]. Известны и купирующие эффекты аденозина при развитии суправентрикулярных аритмий, эти свойства аденозина с успехом используются в клинической практике [12].

Важным положительным эффектом аденозина является его способность снижать повреждающее действие коронарной реперфузии. Данный факт был подтвержден как в экспериментальных [13], так и в клинических исследованиях [14]. В 7 рандомизированных исследованиях показано, что интракоронарное введение аденозина снижало степень элевации сегмента ST после проведения ЧКВ [15]. Кроме того, доказано, что интракоронарное введение высоких доз аденозина способствует уменьшению размера некроза после проведения первичной ЧКВ у пациентов с ОКС и подъемом сегмента ST.

Эффекты аденозина и аденозиндифосфата на почки сводятся к тому, что они являются медиаторами ка-

нальцево- клубочковой обратной связи через вазоконстрикцию приносящих артериол [16]. Известно, что аденозин через рецепторы A_1R и $A_{2A}R$ стимулирует легочные C-волокна вагуса, влияющие на ощущение одышки [17].

Тикагрелор повышает эффекты экзогенного аденозина

В экспериментах на собаках после введения аденозина тикагрелор дозозависимо повышает кровоток в коронарных артериях. У здоровых добровольцев использование 180 мг тикагрелора значительно увеличило скорость коронарного кровотока на фоне введения аденозина [18]. Выявлена значительная корреляция скорости коронарного кровотока с концентрацией тикагрелора в плазме крови [19]. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, подвергнутых первичной ЧКВ, тикагрелор (90 мг 2 раза в день), но не празугрель (10 мг) значительно повышал скорость коронарного кровотока при инфузии аденозина [20].

Доказано, что тикагрелор повышает ингибирующее действие экзогенного аденозина на агрегацию тромбоцитов. Так, *in vivo* тикагрелор потенцировал ингибирующее действие аденозина на агрегацию тромбоцитов в цельной крови здоровых добровольцев и одного больного с врожденным дефицитом $P2Y_{12}$ -рецепторов [21].

Тикагрелор (180 мг) значительно повышает ощущение одышки после введения аденозина здоровым добровольцам [18]. Это ощущение снимается внутривенным введением теофиллина.

Влияние тикагрелора на уровень аденозина в плазме крови и его биологические эффекты

Уровень аденозина в плазме крови повышается после клеточного повреждения на фоне ишемии/реперфузии и воспаления [13]. Из-за быстрого захвата клетками и метаболизма внесклеточный аденозин имеет период полужизни всего несколько секунд [22]. Одним из путей накопления аденозина во внесклеточном пространстве является угнетение его транспорта внутрь клетки. Доказано, что тикагрелор снижает захват аденозина клетками, угнетая его внутриклеточный транспортер – ENT1. В экспериментах на животных тикагрелор повышает биологические эффекты аденозина. У собак после локальной ишемии при окклюзии коронарной артерии тикагрелор дозозависимо повышал локальный кровоток [23]. На модели острой ишемии миокарда тикагрелор, вводимый за 5 мин перед реперфузией тромболитиком, на 60% снижал зону инфаркта миокарда. В этих же условиях клопидогрел оказался неэффективен, т.е. кардиопротективное действие тикагрелора не было опосредовано $P2Y_{12}$ -рецепторами [24].

Еще одним подтверждением данного феномена являются результаты недавно проведенного исследования [25], показавшего, что при ОКС концентрация аденозина в плазме крови значительно выше через 6 ч после приема 180 мг тикагрелора по сравнению с эффектами 600 мг клопидогрела. Сыворотка больных, леченных тикагрелором, но не клопидогрелом, угнетает *in vitro* захват экзогенного аденозина эритроцитами. Описанные факты раскрывают механизм действия тикагрелора *in vivo*: угнетается захват клетками аденозина, тем самым продлевается период его полужизни и повышается концентрация.

Однако вряд ли повышение уровня эндогенного аденозина может быть главной и единственной причиной появления и усиления одышки. Объяснить данное явление только с позиции ингибирования аденозина сегодня не представляется возможным. Так, дипиридамо́л, намного более сильный ингибитор аде-

нозина, чем тикагрелор, обычно не вызывает одышку и нарушения проводимости. Кроме того, антагонисты P2Y₁₂-рецепторов, которые не влияют на транспортер аденозина (ENT1), также способны увеличивать ощущение одышки [19]. Это особенно очевидно для кангрелора и элиногрела, которые, как и тикагрелор, являются нетиенопиридиновыми, обратимо связывающимися с P2Y₁₂-рецепторами. Подвергаются сомнению и аденозинопосредованные эффекты тикагрелора в отношении увеличения количества желудочковых пауз, в частности, синоатриального происхождения [28].

Таким образом, тикагрелор, антагонист P2Y₁₂-рецепторов, способен угнетать клеточный захват аденозина. Этот эффект препарата достаточен для повышения в крови концентрации аденозина. До сих пор неясно, в какой степени аденозиновые эффекты обеспечивают клинические преимущества тикагрелора. Снижение необратимого повреждения миокарда при ишемии/реперфузии у животных на фоне применения тикагрелора, снижение показателя общей смертности у пациентов с ОКС, развитие на фоне их применения некоторых побочных эффектов позволяют сделать предположение о наличии у тикагрелора дополнительных эффектов, не опосредованных блокадой тромбоцитарных рецепторов к аденозиндифосфату. Однако плетотропные эффекты тикагрелора не ограничиваются «аденозиновыми механизмами». Одним из обсуждаемых эффектов тикагрелора является его взаимодействие со статинами. По результатам исследования PLATO преимущество тикагрелора по сравнению с клопидогрелом было особенно выражено у пациентов, принимавших статины. Тикагрелор способен усиливать действие некоторых статинов, метаболизирующихся через систему CYP3A4. Соответственно, концентрация и эффекты этих статинов у пациентов, принимающих тикагрелор, выше, чем у пациентов, принимающих клопидогрел [29].

Представленные факты позволяют сделать предположение о наличии у тикагрелора не только свойств классического антиагреганта, но и дополнительных эффектов, обеспечивающих реализацию как положительных – кардиопротективных, так и ряд побочных эффектов. In vitro и в доклинических исследованиях тикагрелора были продемонстрированы свойства, связанные с аденозином, что может повлечь за собой дальнейшее изучение более широкого спектра эффектов тикагрелора. Вместе с тем корреляция данных свойств с клиническим эффектом или преимуществом доказана не была.

Литература

1. Vlachojannis GJ, Dimitropoulos G, Alexopoulos D. Clopidogrel resistance: current aspects and future directions. *Hellenic J Cardiol* 2011; 52: 236–5.
2. DiNicolantonio JJ, Tomek A. Inactivations, deletions, non-adjudications, and downgrades of clinical endpoints on ticagrelor: Serious concerns over the reliability of the PLATO trial. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4076–80.
3. Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *J Amer Coll Cardiol* 2013; 61: 723–7.
4. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function. Results from the PLATO. *Circulation* 2010; 122: 1056–67.
5. Cattaneo M, Faioni EM. Why does ticagrelor induce dyspnea? *Thromb Haemost* 2012; 108 (6): 1031–6.
6. Mustafa SJ, Morrison RR, Teng B, Pelleg A. Adenosine receptors and the heart: role in regulation of coronary blood flow and cardiac electrophysiology. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 193: 161–88.
7. Fernandez P, Jara C, Aguilera V et al. Adenosine A2A and A3 receptors are involved in the human endothelial progenitor cells migration. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 59: 397–404.
8. Johnston-Cox HA, Yang D, Ravid K. Physiological implications of adenosine receptor-mediated platelet aggregation. *J Cell Physiol* 2011; 226: 46–51.
9. Barletta KE, Ley K, Mebrad B. Regulation of neutrophil function by adenosine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 856–64.
10. Csoka B, Németh ZH, Rosenberger P et al. A2B adenosine receptors protect against sepsis-induced mortality by dampening excessive inflammation. *J Immunol* 2010; 185: 542–50.
11. Belardinelli L, Shryock JC, Song Y et al. Ionic basis of the electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes. *FASEB J* 1995; 9: 359–65.
12. Rankin AC, Brooks R, Ruskin JN, McGovern BA. Adenosine and the treatment of supraventricular tachycardia. *Am J Med* 1992; 92: 655–64.
13. Headrick JP, Lasley RD. Adenosine receptors and reperfusion injury of the heart. *Handb Exp Pharmacol* 2009; 193: 189–214.
14. Hausenloy DJ, Botker HE, Condorelli G et al. Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2013; 98: 7–27.
15. Singh M, Shab T, Khosla K et al. Safety and efficacy of intracoronary adenosine administration in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2012; 6: 101–14.
16. Seideman P, Sollevi A, Fredholm BB. Additive renal effects of indomethacin and dipyridamole in man. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 323–30.
17. Strauer BE, Heidland UE, Heintzen MP, Schwartzkopff B. Pharmacologic myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty by intracoronary application of dipyridamole: impact on hemodynamic function and left ventricular performance. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1119–26.
18. Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 723–7.
19. Armstrong A, Summers C, Ewart L et al. Characterization of the adenosine pharmacology of ticagrelor reveals therapeutically relevant inhibition of equilibrative nucleoside transporter 1. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19: 209–19.
20. Alexopoulos D, Moulas A, Koutsogiannis N et al. Differential effect of ticagrelor versus prasugrel on coronary blood flow velocity in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: an exploratory study. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6: 277–83.
21. Nylander S, Femia EA, Scavone M et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y₁₂ antagonism. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1867–76.
22. Moser GH, Schrader J, Deussen A. Turnover of adenosine in plasma of human and dog blood. *Am J Physiol* 1989; 256: C799–C806.
23. Van Giezen JJ, Sidaway J, Glaves P et al. Ticagrelor inhibits adenosine uptake in vitro and enhances adenosine-mediated hyperemia responses in a canine model. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012; 17: 164–72.
24. Wang K, Zhou X, Huang Y et al. Adjunctive treatment with ticagrelor, but not clopidogrel, added to tPA enables sustained coronary artery recanalisation with recovery of myocardium perfusion in a canine coronary thrombosis model. *Thromb Haemost* 2010; 104: 609–17.
25. Bonello L, Laine M, Kipson N et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 872–7.
26. Torngren K, Ohman J, Salmi H. Ticagrelor improves peripheral arterial function in patients with a previous acute coronary syndrome. *Cardiology* 2013; 124: 252–8.
27. Storey RF, James SK, Siegbahn A et al. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. *Platelets*; 2013 Oct 15.
28. Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H et al for the PLATO Investigators. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1908–16.
29. DiNicolantonio JJ, Serebruany VL. Exploring the ticagrelor-statin interplay in the PLATO trial. *Cardiology* 2013; 124: 105–7.
30. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009; 120: 2577–85.
31. Bliden KP, Tantry US, Storey RF, et al. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: Combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies. *Am Heart J* 2011; 162: 160–5.

Роль перекрестных исследований в оценке эффективности препаратов для лечения больных с заболеваниями сердца

С.Р.Гиляревский, М.В.Голшмид, И.И.Синицина

Кафедра клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Перекрестное клиническое исследование представляет собой исследование, в ходе выполнения которого каждый больной распределяется в группу последовательного применения каждого из двух вмешательств или более. То есть если предполагается оценить эффективность двух препаратов, то в ходе выполнения исследования в лечении каждого больного будут использованы два лекарственных средства (ЛС). Например, 50% пациентов рандомизированно распределяют в группу начального применения исследуемого препарата с последующим приемом ЛС, которое служит контролем, другие 50% больных в соответствии с результатами рандомизации распределяются в группу начальной терапии контрольным препаратом с последующим переходом на прием исследуемого ЛС. Развитие определенных клинических исходов (или изменение определенных показателей, которые используют в качестве косвенных критериев оценки) оценивают после приема каждого из исследуемых препаратов.

В большинстве перекрестных исследований имеется период, который называется «фаза вымывания», – когда исследуемые препараты не применяются. Фазу вымывания используют, чтобы любой терапевтический эффект ЛС, применявшегося первым, прекращался до начала применения второго препарата.

Имеется несколько подходов к определению порядка приема изучаемых препаратов в ходе выполнения перекрестных исследований. Наиболее часто используют два подхода – случайный и фиксированный. При использовании случайной схемы распределения участников перед выполнением первого периода исследования рандомизированно распределяют в группу исследуемого препарата или группу контроля. В течение второго периода в каждой группе терапия меняется. При фиксированной схеме распределения у всех больных выявляется одинаковый порядок применения исследуемых препаратов. Например, вначале (в течение первого периода исследования) все больные принимают исследуемый препарат, а затем – препарат контроля, или наоборот. Стоит, однако, отметить, что в случае применения фиксированной схемы порядка приема исследуемых средств можно допустить, что исходы, развивающиеся при использовании препарата, применявшегося вторым, будут сходны с исходами, которые развивались бы в случае, если бы терапию начинали с этого препарата (т.е. принять допущение об отсутствии переноса эффекта первого исследуемого препарата на второй). Использование рандомизации при определении порядка назначения изучаемых препаратов позволяет исследователю ответить на вопрос о том, оказывает ли вообще порядок назначения данных препаратов какой-либо эффект.

Почему перекрестные исследования становятся все более популярными? В чем их преимущество?

Основное преимущество перекрестных исследований состоит в том, что каждый больной служит контролем самому себе. Значит, отсутствуют сомнения в сопоставимости групп по исходным характеристикам.

При использовании такой схемы исследования для установления эффекта изучаемых вмешательств требуется включение меньшего числа больных.

Недостатком перекрестной схемы исследования считается возможность переноса эффекта, т.е. на результаты оценки эффектов лечения в течение второго периода могут влиять эффекты терапии, которая применялась первой. В связи с этим исследователи должны осторожно выбирать продолжительность периода вымывания, который используют с целью минимизации эффектов переноса. Дело в том, что исходные характеристики больных перед выполнением второго периода исследования могут не совпадать с исходными характеристиками тех же больных перед началом первого периода, что приводит к существенному уменьшению преимуществ перекрестной схемы. В такой ситуации единственно полезными могут стать только результаты первого периода исследования. Нужно отметить, что период вымывания должен быть достаточно коротким, чтобы обеспечить желание больных продолжить участие в исследовании до его завершения.

Поскольку в ходе выполнения исследования в отношении больного применяется каждый из типов терапии, досрочное прекращение наблюдения за больным или стойкое прекращение приема исследуемого препарата становятся критичными, так как потеря данных об одном участнике означает потерю данных о результатах применения каждого из вмешательств.

Оценка эффектов применения препаратов для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием перекрестной схемы исследования

Очевидно, что перекрестная схема исследования чаще всего применяется в тех случаях, когда его основная цель состоит в оценке влияния исследуемого препарата на так называемые косвенные, или «суррогатные», показатели (например, частоту сердечных сокращений – ЧСС или уровень артериального давления – АД), а не на частоту развития таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть, развитие инфаркта миокарда или инсульта.

Проанализировав отобранные редакционной коллегией реферативного журнала «Доказательная кардиология» статьи, отражающие результаты рандомизированных перекрестных исследований, можно выявить те ситуации, в которых авторы обычно прибегают к использованию подобной схемы исследования. С момента выхода №1 журнала «Доказательная кардиология» в целом было опубликовано 6 материалов, посвященных результатам таких исследований.

Остановимся коротко на характеристиках и результатах данных исследований для того, чтобы продемонстрировать ситуации, в которых исследователи используют перекрестную схему.

В ходе выполнения небольшого перекрестного рандомизированного клинического исследования (РКИ),

включавшего 16 больных [1], были получены данные об эффективности применения силденафила при болезни и синдроме Рейно и его хорошей переносимости больными.

Результаты перекрестного открытого РКИ, в которое были включены 20 пациентов с не леченной ранее эссенциальной артериальной гипертонией [2], свидетельствовали о том, что у больных артериальной гипертонией употребление черного шоколада приводит к снижению уровня АД и концентрации в крови холестерина липопротеинов низкой плотности, а также к увеличению зависимой от скорости потока дилатации плечевых артерий и чувствительности к инсулину.

Было проведено исследование с изучением возможного влияния ацетаминофена на уровень АД, оцениваемый с помощью суточного мониторирования АД, а также на функцию сосудов у больных с установленным диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС) и наличием противопоказаний к применению стандартных нестероидных противовоспалительных средств и ингибиторов циклооксигеназы-2. В данной ситуации в настоящее время препаратом 1-го ряда считается ацетаминофен [3]. В исследование были включены всего 37 больных, а в ходе его выполнения впервые получены данные о том, что применение ацетаминофена у пациентов с ИБС приводит к статистически значимому повышению АД (по данным суточного мониторирования АД). Таким образом, был сделан вывод, что оценка безопасности применения ацетаминофена должна проводиться так же тщательно, как и стандартных нестероидных противовоспалительных средств и ингибиторов циклооксигеназы-2, особенно у больных с повышенным риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования [4], включавшего 105 последовательно обследованных больных с первичным гипотиреозом, свидетельствовали о том, что прием левотироксина перед сном (в течение 3 мес) по сравнению с его приемом утром (в течение 3 мес) приводит к статистически значимо более выраженному снижению концентрации тиреотропного гормона в крови, а также к увеличению в крови уровня свободного тироксина и общего трийодтиронина на 6,5 нг/дл (при 95% доверительном интервале 0,9–12,1 нг/дл; $p=0,02$), но в отсутствие статистически значимого влияния на качество жизни и клинические проявления заболевания.

Таким образом, очевидно, что в ходе выполнения данных исследований оценивали влияние определенных вмешательств на косвенные показатели. В каждое из таких исследований было включено небольшое число больных, но все они обладали достаточной статистической мощностью для оценки изучаемых показателей именно в связи с использованием перекрестной схемы исследования.

Проведено исследование с целью проверки гипотезы о том, что прием аллопуринола увеличивает продолжительность переносимости физической нагрузки у больных с хронической стабильной стенокардией [5]. В ходе выполнения исследования, включавшего всего 65 больных, были получены данные о том, что применение высокой дозы аллопуринола у больных с хронической стабильной стенокардией может быть эффективным, недорогим, хорошо переносимым и безопасным подходом к противоишемической терапии. Кстати, на результаты этого исследования даже ссылаются авторы последнего варианта клинических рекомендаций по ведению больных со стабильным течением ИБС [6].

В ходе выполнения перекрестного РКИ, включавшего 40 здоровых добровольцев, проверяли гипотезу о том, что прием тикагрелора в терапевтической дозе может привести к усилению физиологической ответ-

ной реакции на введение аденозина, а также к увеличению скорости коронарного кровотока (СКК) и развитию одышки у практически здоровых лиц [7]. Результаты данного исследования впервые позволили установить, что прием тикагрелора приводит к усилению физиологической ответной реакции на введение аденозина у человека. После приема 180 мг тикагрелора по сравнению с плацебо отмечались смещение влево кривой СКК, а также статистически значимое увеличение площади под кривой СКК при введении аденозина.

Сравнение влияния приема бисопролола и метопролола сукцината на ЧСС у больных со стабильным течением ИБС

Очевидно, что при выборе определенного β -адреноблокатора (β -АБ) для лечения больных с ССЗ используют критерии, основанные на результатах крупных РКИ, в ходе которых была доказана эффективность применения β -АБ в снижении риска развития осложнений ССЗ, а также на результатах исследований, подтвердивших желаемое влияние приема соответствующего β -АБ на такой важный в клинической практике показатель, как ЧСС.

В настоящее время наиболее часто применяют три β -АБ: метопролол, бисопролол и карведилол, так как у них имеется наиболее убедительная доказательная база. Говоря о применении метопролола, следует отметить предпочтительное применение метопролола сукцината с контролируемым высвобождением действующего вещества (КВДВ) за счет особой структуры таблетки, которая обеспечивает кинетику нулевого порядка. В то же время при обсуждении сравнительной эффективности приема метопролола сукцината и бисопролола обычно ориентируются на результаты сравнительного фармакокинетического исследования [8]. Результаты этого исследования, включавшего 12 здоровых добровольцев, свидетельствовали о статистически значимом различии фармакокинетических показателей после приема 100 мг метопролола сукцината с КВДВ и 10 мг бисопролола. Изменение концентрации метопролола существенно отличалось от такового бисопролола ($p<0,05$) по времени достижения максимальной концентрации препарата в крови, средней продолжительности периода удержания в организме, отношению максимальной концентрации препарата в крови (C_{max}) и площади под кривой концентрация–время, а также по продолжительности периода достижения постоянной концентрации, которая рассчитывалась на основании периода полувыведения. Через 24 ч концентрация метопролола в крови достигала 54% от C_{max} , а для бисопролола она составляла лишь 23%. Однако в отчете об этом исследовании не оценивали различия в достижении фармакодинамических показателей, в частности влияние на ЧСС. Кроме того, в ходе выполнения этого исследования отмечалась очень большая вариабельность биодоступности метопролола: у 3 (25%) больных с дефицитом CYP2D6 отмечалось увеличение площади под кривой концентрация–время в 10 раз по сравнению с другими участниками исследования. При приеме бисопролола такой вариабельности биодоступности не отмечалось.

Очевидно, что для практикующего врача важнее данные о том, насколько β -АБ различаются по влиянию на ЧСС, т.е. основной показатель, на который ориентируются при подборе дозы β -АБ. В раннем исследовании по оценке эффективности применения бисопролола у больных со стабильным течением ИБС были получены данные, что после приема 5 мг препарата ЧСС существенно снижается, а также, что дополнительное снижение ЧСС как в покое, так и при переносимости нагрузки при увеличении дозы до 20 мг было лишь небольшим [9]. Это дает основание сделать вывод об эффективности приема бисопролола для снижения ЧСС

ЧСС, достигнутая на фоне приема препаратов Беталок ЗОК и Конкор*

	Беталок ЗОК	Конкор**
ЧСС _{ср} (сут), уд/мин	68,5±5,5	66,1±5,4
ЧСС _{тах} , уд/мин	103,7±12,8	98,3±24,8
ЧСС _{мин} , уд/мин	49,3±4,9	45,0±11,3
ЧСС _{ср} (день), уд/мин	71,1±6,4	68,7±6,5
ЧСС _{ср} (ночь), уд/мин	62,7±6,1	59,7±4,8

*Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение;

** $p > 0,05$ для всех сравнений ЧСС на фоне приема препаратов Беталок ЗОК и Конкор.

даже при использовании небольших доз препарата. Следовательно, более выраженное снижение концентрации бисопролола в крови не должно существенно влиять на выраженность снижения ЧСС, достигаемого за счет применения такого β -АБ. В то же время в доступной литературе мы не нашли результатов прямого сравнения влияния приема метопролола сукцината КВДВ и бисопролола на ЧСС у больных со стабильным течением ИБС.

В связи с этим мы выполнили проспективное одноцентровое перекрестное РКИ, цель которого состояла в сравнении влияния приема метопролола сукцината (Беталок ЗОК, AstraZeneca) и бисопролола (Конкор, Такеда) в дозах, которые были эквиваленты дозам β -АБ, принимаемого до начала исследования.

В исследование были включены 20 больных (10 мужчин и 10 женщин) со стабильным течением ИБС (которым показан прием β -АБ) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка более 40%. Ранее перенесенный инфаркт миокарда, артериальная гипертензия и сахарный диабет в анамнезе отмечались у 12, 14 и 7 больных соответственно. Все больные до включения в исследование принимали поддерживающую дозу β -АБ: метопро-

лола тартрат, метопролола сукцинат (Беталок ЗОК), бисопролол и карведилол – 9, 1, 8 и 2 больных соответственно. Для включения больных в исследование требовалось, чтобы подобранная лечащим врачом доза β -АБ не изменялась в течение предшествующего месяца.

После исходного суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) больные были рандомизированно распределены в группу начального приема препарата Беталок ЗОК (группа 1) и группу начального приема препарата Конкор (группа 2; $n=10$). В каждой группе больные принимали исследуемый препарат в дозе, эквивалентной той, которая была подобрана лечащим врачом до начала исследования. Данные препараты больные принимали 1 раз в сутки утром. Через 1 нед терапии выполняли повторное суточное мониторирование ЭКГ для оценки ЧСС на фоне приема β -АБ, который применялся первым (на фоне приема препарата Беталок ЗОК или Конкор), и без фазы вымывания переводили больных на эквивалентную дозу другого исследуемого β -АБ, т.е. в группе 1 больные начинали принимать Конкор, а в группе 2 – Беталок ЗОК.

В конце 2-го периода вновь выполняли суточное мониторирование ЭКГ для оценки ЧСС на фоне приема

β -АБ, который применялся вторым (на фоне приема препарата Беталок ЗОК или Конкор). Мы предполагали отсутствие эффекта переноса, так как суточное мониторирование ЭКГ выполняли через 1 нед после начала приема препарата.

В целом средний возраст включенных в исследование больных составлял $63,4 \pm 7,6$ года (в группе 1 средний возраст достигал $62,7 \pm 7,4$, а в группе 2 – $65,6 \pm 8,3$ года; $p=0,23$). Средняя суточная доза препарата Беталок ЗОК, применяемая в ходе исследования, достигала $78,8 \pm 24,7$ мг/сут (78,8% от целевой суточной дозы метопролола сукцината 100 мг), а средняя суточная доза Конкора – $7,9 \pm 2,5$ мг/сут (79% от целевой суточной дозы бисопролола 10 мг).

Исходно в целом средняя ЧСС в течение суток достигала $79,6 \pm 7,9$ уд/мин, средняя максимальная ЧСС – $123,5 \pm 20,9$ уд/мин, средняя минимальная ЧСС – $55,8 \pm 8,5$ уд/мин, средняя ЧСС в дневное время – $83,7 \pm 8,8$ уд/мин и средняя ЧСС в ночное время – $70,2 \pm 7,5$ уд/мин. Результаты анализа ЧСС на фоне приема препаратов Беталок ЗОК и Конкор представлены в таблице.

Таким образом, результаты анализа свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий в ЧСС, достигнутой на фоне приема эквивалентных доз препаратов Беталок ЗОК и Конкор. Несмотря на определенные ограничения данного исследования, связанные с невозможностью оценить ЧСС через 24 ч после приема очередной дозы исследуемых препаратов (в конце их действия), мы предполагаем отсутствие статистически значимых различий ЧСС при приеме препаратов Беталок ЗОК и Конкор у больных со стабильным течением ИБС при использовании доз, соответствующих тем, которые были подобраны таким больным в реальной клинической практике лечащими врачами.

Заключение

Таким образом, можно считать обоснованным более частое использование перекрестной схемы при плани-

ровании исследований по оценке действия определенных вмешательств на косвенные показатели. Данные о влиянии лекарственных средств на такие показатели следует учитывать при выборе препарата в реальной клинической практике. В частности, в ходе выполнения перекрестного исследования было установлено, что, несмотря на применение препарата метопролола сукцината с контролируемым высвобождением действующего вещества (Беталок ЗОК), оно не имело клинических преимуществ по сравнению с приемом β -АБ с длительным периодом полувыведения (бисопролол, Конкор) по влиянию на ЧСС в течение 24 ч.

Литература

1. Fries R, Shariat K, Von Wilmowsky H, Bobm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; 112: 2980–5.
2. Grassi D, Necozione S, Lippi C et al. Cocoa Reduces Blood Pressure and Insulin Resistance and Improves Endothelium-Dependent Vasodilation in Hypertensives. *Hypertension* 2005; 46: 398–405.
3. Sudano I, Flammer AJ, Périat D et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122: 1789–96.
4. Bolk N, Visser TJ, Nijman J et al. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1996–2003.
5. Noman A, Ang DSC, Ogston S et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010; 375 (9732): 2161–7.
6. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949–3003.
7. Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G et al. Ticagrelor Enhances Adenosine-Induced Coronary Vasodilatory Responses in Humans. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 723–7.
8. Deroubaix X, Lins RL, Lens S et al. Comparative bioavailability of a metoprolol controlled release formulation and a bisoprolol normal release tablet after single oral dose administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34: 61–70.
9. Steinmann E, Pfisterer M, Burkart F. Acute hemodynamic effects of bisoprolol, a new beta 1 selective adrenoreceptor blocking agent, in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8: 1044–50.

Динамика изменения сосудодвигательной функции эндотелия и показателей ремоделирования сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения розувастатином

Ю.А.Боченина, Г.Э.Кузнецов, Л.Р.Тенчурина

ГБОУ ВПО Оренбургская государственная медицинская академия Минздрава России

В настоящее время отмечается большой интерес к изучению вазорегулирующей функции эндотелия при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Основные причины развития эндотелиальной дисфункции при ХСН многообразны и связаны с длительно существующей гемодинамической перегрузкой проводящих артерий, гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем, что проявляется извращением дилатирующей реакции эндотелия на обычные стимулы. Решающая

роль эндотелия в регуляции сократимости гладкомышечных клеток сосудов в полной мере была обозначена лишь после открытия R.Furchgott и J.Zawadzki в 1980 г. [1, 2]. Эти ученые обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляю-

пций связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [1].

Согласно современным представлениям эндотелий – это монослой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность сосудов, который является аутокринным органом с многочисленными регуляторными функциями [3]. Он участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции [4]. Нарушение функции эндотелия способствует дальнейшему прогрессированию ХСН, снижению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе и летальных исходов [2].

Важными аспектами проблемы ХСН являются поиски и разработка новых подходов к лечению с использованием средств, влияющих на процессы ремоделирования миокарда, иммуновоспалительные реакции и функциональное состояние эндотелия. В ряде крупных клинических исследований показано, что статины являются наиболее мощным средством в снижении количества сердечно-сосудистых событий. В настоящее время известно большое количество плейотропных эффектов статинов, активно изучаются наиболее важные из них, способствующие улучшению функции эндотелия. Считается, что эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) периферических магистральных артерий является интегральной характеристикой структурно-функционального состояния эндотелия. Эндотелий становится новой терапевтической мишенью при лечении сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5].

Цель нашей работы – изучить состояние ЭЗВД и основных морфофункциональных параметров сердца у пациентов с ХСН, развившейся после перенесенного крупноочагового инфаркта миокарда (ИМ), и оценить влияние розувастатина на выявленные изменения.

Материалы и методы

Обследованы 89 пациентов в возрасте от 40 до 80 лет (средний возраст 63,95±9,54 года) с ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной ХСН с I–IIБ стадией и I–IV функциональным классом (ФК) по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности – ОССН (2010 г.). Преобладали пациенты мужского пола (89%). Ранее все пациенты перенесли ИМ разного срока давности – от 1 до 21 года (в среднем 10,61±7,26 года).

Критериями включения в исследование явились наличие у пациентов ХСН I–IIБ стадий и I–IV ФК, перенесенный ИМ не ранее чем за 6 мес до включения в исследование и информированное согласие на участие в исследовании. Диагностика ХСН проводилась согласно Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и ОССН, 2010 г.

Больные не включались в исследование, если у них диагностировались острые формы ИБС (нестабильная стенокардия, ИМ); перенесенный менее чем за 6 мес до обследования ИМ; воспалительные заболевания сердца и других органов (в стадии обострения); хроническая обструктивная болезнь легких; пороки сердца; алкогольное поражение сердца; гипертиреоз и гипотиреоз, заболевания соединительной ткани; ревматическая лихорадка; сахарный диабет; хроническая почечная и печеночная недостаточность; заболевания крови; онкологические заболевания; повышение уровней аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы – в 3 раза выше верхнего предела нормы; непереносимость статинов.

На момент включения в исследование всем пациентам назначалась рациональная медикаментозная тера-

пия в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по лечению хронической сердечной недостаточности (2010 г.); при этом терапия не менялась (по группам препаратов) на протяжении, по меньшей мере, 6 последних месяцев. Медикаментозное лечение включало ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, мочегонные препараты, при необходимости нитраты, сердечные гликозиды. На момент включения в исследование пациенты не принимали гиполипидемические препараты или прекратили их прием не менее чем за 6 нед до исследования. Всем пациентам назначали розувастатин (Тевастор, ТЕВА) в суточной дозе 20 мг однократно. Длительность терапии составила 12 нед, после чего все пациенты были обследованы повторно. Всем проводились: общеклиническое обследование, включающее сбор анамнеза и оценку объективных данных; комплексное ультразвуковое исследование сердца. Определяли следующие показатели: конечный систолический размер – КСР (см) и конечный диастолический – КДР (см); конечно-диастолический объем – КДО (мл) и конечно-систолический объем – КСО (мл) ЛЖ; ФВ (%); толщина межжелудочковой перегородки в систолу – МЖПс (мм) и толщина межжелудочковой перегородки в диастолу – МЖПд (мм); толщина задней стенки в систолу – ЗСс (мм) и толщина задней стенки в диастолу – ЗСд (мм); масса миокарда ЛЖ (г); ударный объем – УО (мл); минутный объем – МО (мл/мин). Относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывали: $OTC = (МЖПд + ЗСд) / КДР$. Расчет систолического миокардиального стресса – МС ($дин/см^2$) производился по формуле: $МС = АДС \times КСР / 4 \times ЗСс \times (1 + ЗСс / КСР)$, где АДС – систолическое артериальное давление. Для оценки сократимости миокарда использовался показатель ФВ/МС, предложенный К. Taniguchi и соавт. (2000 г.) [6], отражающий степень адекватности глобальной систолической функции сердца испытываемой нагрузке при данной геометрии ЛЖ.

Диастолические свойства ЛЖ изучали при помощи исследования трансмитрального диастолического потока (ТМДП) путем определения максимальной скорости ТМДП в период раннего наполнения ЛЖ (V_e , м/с), максимальной скорости ТМДП в период позднего наполнения ЛЖ (V_a , м/с), отношения максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения (E/A), времени изоволюмического расслабления (ВИР) ЛЖ (мс).

Метод визуализации просвета плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения через механическую стимуляцию эндотелия периферических артерий повышенным кровотоком после артериальной окклюзии дает представление о состоянии ЭЗВД. В данной работе исследование вазорегулирующей функции сосудов было проведено с использованием пробы с реактивной гиперемией (ЭЗВД) по методике D. Celermajer и соавт. (1992 г.) с использованием ультразвука высокого разрешения [7]. Измерение правой плечевой артерии осуществлено с помощью линейного датчика 7 МГц на ультразвуковом аппарате Vivid 3. Стимулом ЭЗВД была реактивная гиперемия, созданная манжетой, наложенной проксимальнее изучаемого участка. В манжете создавалось давление 200 мм рт. ст. на 5 мин, после чего давление устранялось, диаметр плечевой артерии и скорость кровотока измеряли сразу после снятия манжеты в течение 5 мин с интервалом в 30 с. Увеличение диаметра плечевой артерии через 60–90 с на фоне реактивной гиперемии на 10% и более считалось нормальной реакцией. Меньшую степень дилатации оценивали как патологическую реакцию.

Все пациенты дали письменное согласие на добровольное участие в исследовании. Протокол испытания был одобрен на заседании этического комитета ГБОУ ВПО ОрГМА Минздрава России. Анализ данных осу-

Таблица 1. Сравнение основных клинических и морфометрических показателей обследуемых групп больных до лечения розувастатином и спустя 3 мес

Показатель	Группа А n=66 (63%)		Группа В n=23 (37%)	
	до лечения розувастатином	спустя 3 мес	до лечения розувастатином	спустя 3 мес
Клинические данные:				
Возраст, годы	58,72±9,45		61,95±10,64	
Пол, м/ж	60/6		20/3	
ФК	2,07±0,47	1,97±0,62*	3,6±0,5**	3,0±0,71*
Тест с 6-минутной ходьбой, м	308,2±107,05	346,66±41,63*	181±53,1	215,5±58,4**
Данные эхокардиографического исследования:				
КДР, см	57,7±7,66	54,4±5,57	72,±7,37*	69,2±3,8**
КСР, см	41,64±7,92	38,4±5,5	60,44±8,16	55,4±3,9
КДО, мл	168,5±50,5	145±32,3	281,8±62,8**	249,6±31,2**
КСО, мл	81,08±34,7	65,1±22,08	187,3±55,9	150±25,2
ФВ, %	53,7±8,34	55,8±6,7	34,4±7,76**	39,7±4,8**
Масса миокарда, г	244,8±70,52	203,3±57,6	298,1±81,4	269,1±38,5
ОТС ЛЖ	0,48±0,1	0,44±0,04	0,37±0,06	0,37±0,02
МС, дин/см ²	232,5±76,5	271,6±69,01	291,1±78,2**	285,3±62,5**
ФВ/МС	0,25±0,1	0,22±0,07*	0,12±0,05**	0,14±0,04**
Ve, м/с	0,63±0,19	0,59±0,13	0,78±0,26	0,63±0,06
Va, м/с	0,74±0,19	0,74±0,14	0,4±0,17	0,58±0,31
Е/А	0,87±0,39	0,82±0,27*	1,99±0,6**	1,31±0,82*
ВИР, мс	129,85±22,6	137,6±30,02	91,7±9,7	109±26,8

Здесь и в табл. 2:

* Достоверное отличие ($p<0,05$) от показателей группы до лечения;** Достоверное отличие ($p<0,05$) от аналогичного показателя группы А.**Таблица 2. Состояние функции эндотелия у больных с адаптивным и дезадаптивным ремоделированием ЛЖ до и после лечения розувастатином**

Показатель	Группа А n=66 (63%)		Группа В n=23 (37%)	
	до лечения розувастатином	спустя 3 мес	до лечения розувастатином	спустя 3 мес
Исходный диаметр артерии, мм	4,36±0,81	4,43±0,58	4,55±0,14	4,45±0,41
Дилатация, вызванная потоком, %	10,02±1,7	11,28±0,87	7,05±0,86**	9,67±0,59*, **
Исходная скорость кровотока, см/с	70,22±25,09	63,7±19,42	59,37±10,69	64,9±11,25
Прирост скорости кровотока после реактивной гиперемии, %	44,04±5,25	54,01±3,62	27,8±6,54**	36,8±4,11*

щественности с применением параметрических и непараметрических методов статистики. Различия считали достоверными при $p<0,05$. Результаты представлены в виде $M\pm m$, где M – среднее, а m – стандартная ошибка.

Результаты исследования

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от выраженности ремоделирования ЛЖ по данным эхокардиографии и согласно критериям ОССН (2010 г.). В группу А вошли 66 (63%) пациентов с адаптивным ремоделированием ЛЖ (I–IIA стадии), в группу В – 23 (37%) пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ (IIIB стадия). Клиническая характеристика пациентов и показатели морфофункциональных параметров сердца представлены в табл. 1.

Из представленных данных видно, что больные с дезадаптивным ремоделированием имели значительно более тяжелые проявления ХСН: более высокий ФК недостаточности кровообращения и более значительное снижение толерантности к физической нагрузке. Также было отмечено, что развитие ХСН сопровожда-

ется изменением прежде всего геометрии ЛЖ и увеличением массы миокарда ЛЖ. Наблюдалось увеличение линейных размеров полости ЛЖ по мере развития дезадаптивного ремоделирования ЛЖ. Аналогичная динамика отмечалась при анализе объемных характеристик ЛЖ, что демонстрировало прогрессирующую дилатацию его полости. По мере развития ремоделирования ЛЖ отмечалась тенденция к увеличению массы миокарда. Также у пациентов 2-й группы происходило снижение индекса ОТС ЛЖ, что свидетельствует о развитии эксцентрической гипертрофии ЛЖ и прогрессировании дезадаптивного ремоделирования, выраженность которого возрастает по мере увеличения ФК ХСН. У пациентов с адаптивным ремоделированием превалировала концентрическая гипертрофия ЛЖ (77%), а в 23% случаев у этой группы пациентов было отмечено развитие эксцентрической гипертрофии ЛЖ.

При исследовании диастолической функции установлено, что у больных с адаптивным ремоделированием ЛЖ преобладал 1-й тип диастолической дис-

функции, а у пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ – 2-й тип диастолической дисфункции.

На фоне приема розувастатина в суточной дозе 20 мг отмечена положительная динамика клинических проявлений ХСН, которые характеризовались достоверным снижением ФК ХСН и повышением толерантности к физической нагрузке по данным теста с 6-минутной ходьбой как в группе А, так и в группе В. Происходили достоверное снижение массы миокарда, уменьшение КДО и КСО. Отмечено улучшение сократительной способности миокарда, показатель ФВ/МС, характеризующий удельную контрактильность миокарда, увеличился на 14,2 и 36% у пациентов с адаптивным и дезадаптивным ремоделированием соответственно.

Благоприятное изменение структурно-функционального состояния ЛЖ сопровождалось улучшением диастолической функции ЛЖ в виде положительного изменения структуры диастолического наполнения (Е/А) в двух группах.

При исследовании сосудодвигательной функции эндотелия у всех пациентов было получено качественное изображение плечевой артерии, что позволило оценить диаметр сосуда, скорость кровотока и рассчитать ЭЗВД. Полученные данные ультразвукового исследования правой плечевой артерии свидетельствовали о нарушении вазодилатирующей функции, причем степень ее нарушения увеличивалась по мере прогрессирования ХСН. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, исходный диаметр плечевой артерии имел тенденцию к повышению при прогрессировании ХСН. Достоверного отличия между группами выявлено не было. Также было отмечено, что при развитии дезадаптивного ремоделирования на фоне увеличения диаметра плечевой артерии происходило снижение начальной скорости кровотока. При проведении пробы у пациентов с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ наблюдались значительное снижение прироста диаметра сосуда в ходе реактивной гиперемии (ЭЗВД) со склонностью к вазоконстрикции и снижению скорости кровотока. Через 3 мес от начала лечения розувастатином отмечены следующие сдвиги: пациенты двух групп стали иметь сходные значения диаметра правой плечевой артерии; на фоне реактивной гиперемии наблюдалось увеличение ЭЗВД в группе В; произошли стабилизация средней скорости кровотока в правой плечевой артерии и увеличение прироста скорости кровотока на фоне реактивной гиперемии у пациентов обеих групп.

Обсуждение

В настоящее время в кардиологии сложилась концепция единого сосудистого континуума, под которым понимают развитие сердечно-сосудистых заболеваний от факторов риска до развития ХСН. Составляющим континуума являются дисбаланс эндотелиальных факторов, регулирующие процессы гемостаза, пролиферации и сосудистого тонуса. Процессы сердечно-сосудистого ремоделирования включают пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и изменение межклеточного матрикса с развитием фиброза, в результате чего нарушаются физические свойства артериальной системы. Процессы сосудистого ремоделирования неразрывно связаны с ремоделированием сердца, так как они увеличивают постнагрузку ЛЖ, с развитием его гипертрофии и процессами адаптивного и дезадаптивного ремоделирования [8]. Считается, что ЭЗВД периферических магистральных артерий является интегральной характеристикой структурно-функционального состояния эндотелия [5, 9]. В исследованиях ряда авторов получены убедительные доказательства системной дисфункции эндотелия у больных с ИБС. A.Huang и соавт. по-

казали, что степень выраженности дисфункции эндотелия является важным параметром, характеризующим риск развития сердечно-сосудистых осложнений [10]. А в работе Ю.В.Пархоменко в 2007 г. было продемонстрировано, что изменения систолической и диастолической функции желудочков при ИБС неразрывно связаны с эндотелием [11]. В нашем исследовании было отмечено, что наиболее значимое снижение ЭЗВД у больных с ИБС ассоциируется с наибольшей тяжестью ХСН.

Известно, что статины являются препаратами, обладающими не только гиполипидемическими, но и плеiotропными эффектами. Плеiotропными или многообразными эффектами статинов принято называть положительные действия препаратов, не связанные с влиянием на липидный спектр [12]. Потенциальные положительные эффекты статинов могут быть обусловлены их действием на функцию эндотелия, гипертрофию миокарда и фиброз, а также противовоспалительным, антиоксидантным и антиагрегантным влиянием. Многочисленные исследования последних лет позволяют с уверенностью говорить о значимом влиянии статинов на структуру и функцию эндотелиоцитов и эндотелия в целом, а также на гладкомышечный слой сосудистой стенки, что, несомненно, является важнейшим механизмом действия этих лекарственных средств. Учитывая данные многих авторов, что эндотелиальная дисфункция ассоциируется с повышенной смертностью у больных с ХСН, а ключевым фактором развития дисфункции эндотелия при этом заболевании является снижение биодоступности NO, важным свойством статинов становится способность увеличивать биодоступность и активность NO за счет стабилизации матричной РНК эндотелиальной NO-синтетазы и других эффектов. Это, в свою очередь, обуславливает улучшение эндотелийзависимой вазомоторной функции сосудов [13]. При оценке результатов нашего исследования у пациентов с адаптивным ремоделированием ЛЖ спустя 3 мес не было отмечено существенных сдвигов. Мы расцениваем это как положительный результат, так как ХСН характеризуется развитием неуклонным и прогрессирующим нарушением функции сердца и периферических сосудов, то поддержание параметров периферической гемодинамики на одном уровне является тоже положительным результатом. А так как нами в предыдущих исследованиях уже была отмечена тесная взаимосвязь между ремоделированием ЛЖ и состоянием ЭЗВД у больных с ХСН [14], эти результаты лечения можно расценивать как сдерживающее влияние розувастатина на процесс структурного и функционального ремоделирования сердца и сосудов. Вероятно, мы наблюдали торможение прогрессирования ХСН.

Однако следует отметить, что в мировой литературе встречается большое количество противоречивых данных об использовании статинов при ХСН. В специально спланированных исследованиях, посвященных влиянию розувастатина на прогноз больных с ХСН, были получены отрицательные данные. В исследованиях CORONA и GISSI-HF не выявлено преимуществ розувастатина перед плацебо в частоте развития сердечно-сосудистых осложнений [15, 16]. Однако имеется немалочисленный ряд работ, в которых было продемонстрировано, что применение статинов при тяжелом течении ХСН способствует улучшению сократительной функции миокарда, уменьшению частоты возникновения мерцательной аритмии, являющейся независимым отрицательным прогностическим фактором у пациентов с ХСН. Так в исследовании PRAISE у пациентов с тяжелой ХСН (ФВ <30%), из них 73% имели ИБС, прием статинов способствовал улучшению выживаемости на 62% [17].

Таким образом, использование розувастатина в терапии ХСН, развившейся на фоне ИБС, улучшает клини-

ческое состояние больных, повышает толерантность к физической нагрузке и замедляет процессы дезадаптивного ремоделирования, а также влияет на функциональное состояние эндотелия.

Обобщая результаты нашего исследования, можно сделать следующие выводы:

1. У пациентов при развитии дезадаптивного ремоделирования ЛЖ на фоне постинфарктного кардиосклероза ремоделирование сосудов проявляется резким снижением вазорегулирующей функции эндотелия.
2. На фоне приема розувастатина в суточной дозе 20 мг у больных с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ происходит достоверное улучшение вазорегулирующей функции эндотелия и показателей структурно-функционального ремоделирования сердца.
3. У больных с адаптивным ремоделированием ЛЖ на фоне лечения розувастатином (Тевастор, ТЕВА) достигается стабилизация показателей центральной и периферической гемодинамики.

Литература

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–6.
2. Уразовская ИЛ. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Креативная кардиология*. 2010; 2: 5–23.
3. Шевченко ЮЛ, Астахов ПЕ, Матвеев СА, Гудымович ВГ. Эндотелий – структурная основа системы кровообращения: история проблемы. *Вестн. Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова*. 2011; 6 (2): 9–15.
4. Бувальцев ВИ. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Международ. мед. журн.* 2001; 3: 202–9.
5. Аронов ДМ. Плеiotропные эффекты статинов. *Кардиология*. 2008; 8: 60–8.
6. Taniguchi K, Kawamoto T, Kuki S. Left ventricular myocardial remodeling and contractile state in chronic aortic regurgitation. *Clin Cardiol* 2000; 23: 608–14.
7. Celermajer DS et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
8. Казилова НА, Чернявина АИ, Суровцева МВ, Ельцова МА. Состояние структуры и функции артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в зависимости от уровня фракции выброса левого желудочка. *Сердечная недостаточность*. 2011; 6 (68): 350–4.
9. Кулев БД, Азеев ФТ. Влияние различных подходов терапии статинами у пациентов высокого риска с точки зрения сосудистого эндотелия. *Кардиология*. 2009; 5: 4–15.
10. Huang AL, Silver AE. Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2065–7.
11. Пархоменко ЮВ, Кофман ЮЮ, Чистякова МВ. Особенности функции желудочков сердца эндотелия у геронтологических больных со стабильной стенокардией напряжения при формировании хронической сердечной недостаточности. *Забайкальский медицинский вестник*. 2007; 2: 8–12.
12. Драпкина О, Палаткина Л, Яценкова Е. Плеiotропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов. *Врач*. 2012; 9: 5–8.
13. Bank AJ, Rector TS. Endothelium-dependent vasodilation of peripheral conduit arteries in patients with heart failure. *J Card Fail* 1994; 1: 35–43.
14. Боченина ЮА, Кузнецов ГЭ, Тенчурина ЛР. Влияние розувастатина на структурно-функциональное состояние эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Фарматека*. 2012; 7: 47–51.
15. Kjekshus JA, Dunselman P, Blideskog M et al. Statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1059–69.
16. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG et al. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 635–41.
17. Mozaffarian D. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003; 11 (41): 1933–9.

Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Тева» Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2
Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru

Влияние лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты на безопасность длительного лечения

Н.М.Воробьева

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – известный антиагрегационный препарат с доказанной эффективностью, основной сферой применения которого является первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). С этой целью только в США получают АСК около 50 млн человек, ежегодно потребляя свыше 10 миллиардов таблеток [1]. Длительная терапия АСК с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при отсутствии противопоказаний рекомендована всем больным со стабильной и нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда с наличием зубца Q на электрокардиограмме и без такового, после чрескожных коронарных вмешательств и операции коронарного шунтирования, при цереброваскулярной болезни, а также пациентам с перемежающейся хромотой атеросклеротического происхождения [2]. Позиции АСК в первичной профилактике ССЗ не столь однозначны. В настоящее время эксперты Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии рекомендуют назначать АСК лицам без известных ССЗ, но с высоким риском развития ССО, а также больным артериальной гипертензией со сниженной функцией почек при условии хорошо подобранной гипотензивной терапии [3]. Несмотря на высокую эффективность, подтвержденную в крупных клинических исследованиях с участием сотен тысяч пациентов по всему миру, широкий спектр показаний, многолетний опыт использования, рутинное применение АСК несколько ограничивают ее побочные эффекты.

В основе антиагрегационного действия АСК лежит ее способность необратимо блокировать циклооксигеназу (ЦОГ) – фермент, существующий в двух изоформах (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Основной изоформой считается ЦОГ-1, она присутствует в большинстве клеток организма и определяет физиологические функции простагландинов (ПГ). ЦОГ-2 же содержится в незначительном количестве, но ее уровень резко возрастает под влиянием разных воспалительных и митогенных стимулов. АСК ингибирует эти изоформы фермента, однако ее активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50–100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках. Поскольку ЦОГ-2 гораздо менее чувствительна к действию АСК, нежели ЦОГ-1, то для ее ингибирования требуются более высокие дозы АСК. По этой причине противовоспалительные дозы АСК существенно превышают дозы, необходимые для реализации антиагрегационного эффекта.

Следствием необратимой блокады ЦОГ-1 в тромбоцитах является уменьшение синтеза тромбоксана A_2 – мощного стимулятора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Угнетение ЦОГ приводит к уменьшению образования циклических эндоперекисей, из которых в дальнейшем образуется не только тромбоксан, но и простагландин – важнейший антиагрегант и вазодилататор. Подавление образования простагландина увеличивает риск тромбоза. Если блокада тромбоксана происходит преимущественно вследствие воздействия АСК на ЦОГ-1 в тромбоцитах, то эффекты АСК на обра-

зование простагландина осуществляются за счет как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. При этом малые и даже средние дозы АСК при достаточном влиянии на образование тромбоксана минимально угнетают синтез простагландина. Это происходит как за счет возможности ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия, так и вследствие более низкой чувствительности ЦОГ-2 к АСК.

Изучение механизмов агрегации тромбоцитов, метаболизма арахидоновой кислоты с открытием тромбоксана и простагландина и понимание механизма антиагрегационного действия АСК позволили установить, что доза АСК, необходимая для достижения ее антиагрегационного действия, в 10 раз меньше, чем для обезболивающего и жаропонижающего эффектов, и в 100 раз меньше, чем для противовоспалительного действия. Было показано, что при использовании малых (менее 75 мг/сут) доз АСК ее воздействие на тромбоциты оптимально: при достаточной блокаде синтеза тромбоксана синтез простагландина угнетается в наименьшей степени. Кроме того, при назначении малых доз АСК в меньшей степени ингибируется образование простагландина и ПГЕ₂ слизистой оболочкой (СО) желудка, что может ослаблять ulcerогенный эффект АСК [4].

Терапия АСК обычно хорошо переносится больными. Побочные эффекты выявляются приблизительно в 5–8% случаев. Наиболее опасными, но достаточно редкими побочными эффектами считаются желудочно-кишечные и внутричерепные кровотечения. При этом тяжесть и частота их возникновения определяются прежде всего дозой препарата. Результаты крупного метаанализа [5] показали, что частота больших кровотечений у получавших низкие (30–81 мг/сут) дозы АСК составила менее 1%, средние (100–200 мг/сут) – 1,56%, высокие (283–1300 мг/сут) – более 5%.

Неблагоприятное (так называемое ulcerогенное) воздействие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – наиболее частый побочный эффект АСК, основными проявлениями которого являются диспепсические расстройства (тошнота, изжога, боли в эпигастриальной области и т.д.) и эрозивно-язвенные поражения СО ЖКТ. Возникновение данных побочных эффектов обусловлено как локальным, так и системным воздействием АСК. Локальный эффект заключается в прямом повреждающем действии АСК на СО желудка, особенно при осаждении на ней нерастворившихся крупинок препарата. Системный эффект связан с ингибированием ЦОГ-1 и последующей блокадой синтеза ПГЕ₂ и ПГФ_{2α}, оказывающих защитное действие на СО желудка. Считается также, что только лишь снижения концентрации эндогенных ПГ недостаточно для возникновения повреждений СО желудка. Существенная роль в их развитии принадлежит пепсину и соляной кислоте. На фоне приема АСК нарушается защитный слизистый барьер, а при снижении интрагастрального уровня pH ниже 4 усиливается обратная диффузия ионов водорода в СО желудка [6–8]. Накопление АСК в СО желудка нарушает целостность слизистого барьера и при участии ионов водорода и пепсина приводит к развитию структур-

ных повреждений в виде язв и эрозий, а также желудочно-кишечных кровотечений [9–10].

С целью уменьшения ulcerогенного действия в настоящее время используют защищенные формы АСК – буферные и кишечнорастворимые. Буферная форма представляет собой комбинацию АСК с невсасывающимся антацидом, выполняющим роль кислотного буфера. При приеме буферных форм всасывание АСК происходит в желудке. Примером буферной формы АСК является препарат Кардиомагнил, который содержит невсасывающийся антацид гидроксид магния. Кишечнорастворимые формы (например, Тромбо АСС и Аспирин Кардио) имеют защитную оболочку, обеспечивающую всасывание АСК в тонком кишечнике и позволяющую защитить СО желудка от повреждающего действия кислоты.

Поскольку в большинстве ранее выполненных работ по влиянию АСК на СО ЖКТ изучали состояние СО только желудка и двенадцатиперстной кишки, но не тонкого кишечника, то длительное время считали, что использование кишечнорастворимых форм АСК действительно безопаснее обычной (некишечнорастворимой) или буферной формы. С развитием эндоскопической техники и появлением капсульной эндоскопии появилась возможность оценить эффект АСК и на СО тонкого кишечника [11]. Оказалось, что кишечнорастворимая оболочка не защищает в полной мере тонкий кишечник от неблагоприятного воздействия АСК. Как показало исследование Н.Ендо и соавт. [12], частота возникновения эрозий и язв в СО тонкого кишечника при приеме кишечнорастворимой формы АСК оказалась выше в 1,6 и 5,7 раза соответственно по сравнению с буферной формой (рис. 1). Еще в одной работе [13] было продемонстрировано, что при практически одинаковой частоте явных желудочно-кишечных кровотечений на фоне терапии обычной и кишечнорастворимой АСК риск скрытых кровотечений был почти в 6 раз выше у принимавших кишечнорастворимую форму препарата.

Для повышения безопасности длительной антиагрегантной терапии и уменьшения ulcerогенного воздействия АСК использование буферных форм представляется более предпочтительным, нежели кишечнорастворимых. Это объясняется тем, что в состав буферных форм наряду с АСК входит невсасывающийся антацид, оказывающий цитопротективный эффект на СО желудка. Механизм гастропротективного действия невсасывающихся антацидов заключается в создании защитной пленки на СО желудка, нейтрализации повреждающих СО факторов (соляной кислоты, пепсина, желчных кислот, лизолецитина), повышении устойчивости СО желудка к повреждению за счет стимуляции синтеза ПГ (прежде всего ПГЕ и ПГF₁α), что способствует улучшению защитных свойств желудочной слизи

(за счет стимуляции секреции бикарбонатов и гликопротеинов), повышению регенераторного потенциала эпителия СО и улучшению ее кровоснабжения [14]. Невсасывающиеся антациды давно и успешно применяются в гастроэнтерологии для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при средней выраженности симптомов [15], при язвенной болезни для быстрого купирования симптомов и предотвращения феномена рикошета при отмене Н₂-блокаторов [16], а также считаются препаратами 1-й линии при рефлюкс-гастрите [17].

Выбор гидроксида магния в качестве кислотного буфера для Кардиомагнила неслучаен, поскольку он обладает рядом преимуществ перед другими антацидами. Для гидроксида магния характерно быстрое начало действия (так как за счет его высокой растворимости повышение pH желудка происходит немедленно после приема препарата), защитный эффект, продолжающийся в течение всего времени воздействия АСК на СО желудка, высокая способность к нейтрализации кислоты, отсутствие системных эффектов и воздействия на тонус сфинктеров ЖКТ. В отличие от солей алюминия гидроксид магния не оказывает влияние на обмен фосфора и, соответственно, не вызывает поражение почек и костной ткани [18–19].

Известны исследования, продемонстрировавшие преимущества буферных форм АСК над кишечнорастворимыми. В исследовании З.С.Баркагана и Е.Ф.Котовщиковой [20] сравнили эффекты трех лекарственных форм АСК: обычной, кишечнорастворимой и буферной. В нем приняли участие пациенты в возрасте 18–60 лет с повышенной спонтанной и индуцированной агрегацией тромбоцитов, страдающие ишемической болезнью сердца или тромбофилиями. Большинство из них (n=286) получали обычную АСК в дозе 150 мг/сут; 57 человек принимали Кардиомагнил 75 мг/сут; 36 – Тромбо АСС 100 мг/сут. Длительность приема АСК составила 3 мес. Частота желудочно-кишечных расстройств (тошнота, изжога, боли в эпигастриальной области) оказалась самой высокой при использовании обычной АСК, а наименьшей – у больных, принимавших Кардиомагнил (рис. 2).

В исследовании А.Л.Верткина и соавт. [21] участвовали 80 больных в возрасте 65–80 лет (в среднем 72 года) со стабильной стенокардией или постинфарктным кардиосклерозом и наличием как минимум одного (кроме возраста) фактора риска развития гастропатии, ассоциированной с терапией АСК: язвенной болезни в анамнезе, хронической сердечной недостаточности II–III функционального класса по NYHA, выраженного атеросклероза периферических артерий, сахарного диабета. Больных рандомизировали на 2 группы. Пациентам 1-й группы (n=40) был назначен Кардиомагнил 150 мг/сут, больные 2-й группы (n=40) получали

Рис. 1. Частота поражений СО тонкого кишечника при приеме разных форм АСК (Н.Ендо и соавт., 2012).

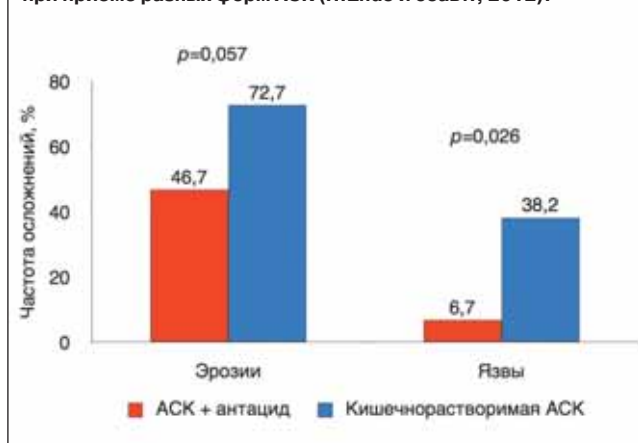
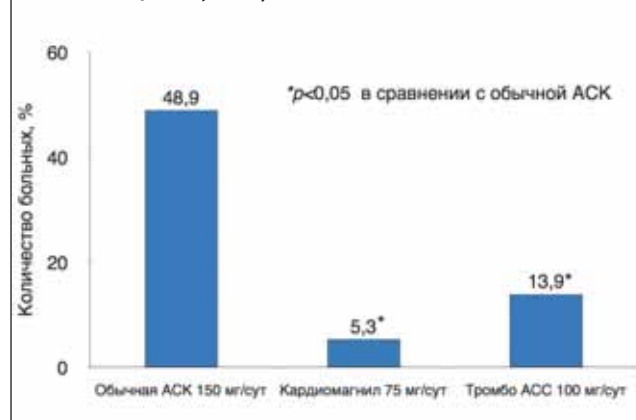


Рис. 2. Частота желудочно-кишечных расстройств в зависимости от лекарственной формы АСК (З.С.Баркаган, Е.Ф.Котовщикова, 2004).



Тромбо АСС 150 мг/сут (1 таблетка 100 мг + 1 таблетка 50 мг). Длительность приема АСК составила 12 нед. При помощи аналоговой шкалы оценивали выраженность (боль, дискомфорт в эпигастриальной области, вздутие живота, расстройство стула, изжога, потребность в диете, спазмолитиках и антацидах) и длительность симптомов диспепсии. Также всем больным выполняли эзофагогастродуоденоскопию и pH-метрию в теле и антральном отделе желудка.

Проявления диспепсии оказались менее выраженными в группе Кардиомагнил. Так, средний балл тяжести диспепсических расстройств по аналоговой шкале через 12 нед лечения у принимавших Кардиомагнил и Тромбо АСС составил 0,37 и 0,86, а длительность симптомов выраженной диспепсии – 22 и 37 дней соответственно. Через 3 нед лечения (на этом сроке была отмечена максимальная выраженность симптомов диспепсии) в группе Кардиомагнил значительно реже возникали дискомфорт/боль в эпигастриальной области и изжога (рис. 3). Частота эрозивного поражения СО желудка и двенадцатиперстной кишки также оказалась ниже у пациентов, принимавших Кардиомагнил (рис. 4).

В этой же работе был выполнен фармакоэкономический анализ применения разных форм АСК. Критерием эффективности лечения считали невозникновение эрозивно-язвенного поражения СО ЖКТ. Дозы АСК в двух группах были одинаковыми (150 мг/сут), но поскольку пациенты 2-й группы ежедневно принимали по 2 таблетки препарата (Тромбо АСС 100 + 50 мг), то общее количество таблеток у них оказалось больше – 4690 против 3003 в группе Кардиомагнил. Стоимость 1 таблетки была примерно одинаковой у получавших Кардиомагнил и Тромбо АСС: 1,6 и 1,7 руб., но стоимость курса лечения оказалась меньше в группе Кардиомагнил – 4804,8 руб. против 7973 руб. Эффективность лечения составила 77,5% в группе Кардиомагнил и 35% у получавших Тромбо АСС. С учетом частоты возникновения гастропатии и затрат на ее лечение затраты на единицу эффективности в группе Кардиомагнил оказались в 4,3 раза ниже, чем у пациентов, принимавших Тромбо АСС. Таким образом, данное исследование показало, что назначение Кардиомагнил целесообразно и оправдано не только с клинических, но и с финансовых позиций.

Сравнительный анализ влияния длительной (не менее 1 года) терапии АСК на морфофункциональное состояние СО желудка у больных с ССЗ был выполнен Э.П.Яковенко и соавт. [22]. Результаты исследования опубликованы в 2013 г. В открытом сравнительном одноцентровом исследовании участвовали 132 пациента (средний возраст 65 лет) без заболеваний ЖКТ в анамнезе. Все больные до включения в исследование принимали АСК не менее 1 года, из них 68 человек получали Кардиомагнил 150 мг/сут, 64 – Тромбо АСС

100 мг/сут. Всем обследуемым выполняли эзофагогастродуоденоскопию с биопсией из тела и антрального отдела желудка (и из других отделов по показаниям) и 2-часовую интрагастральную pH-метрию в теле желудка. У части больных (37 принимали Кардиомагнил, 34 – Тромбо АСС) была проведена фармакологическая проба, смысл которой заключался в измерении интрагастрального уровня pH в течение 1 ч до и после приема исследуемого препарата.

Анализ результатов эндоскопических исследований СО желудка показал, что у обследуемых преобладал эритематозно-геморрагический вариант гастропатии, ассоциированной с приемом АСК. При измерении интрагастрального уровня pH оказалось, что более 70% пациентов имели сохранную кислотопродуцирующую функцию желудка, несмотря на устойчивое представление о том, что в процессе физиологического старения пищеварительная система подвергается ряду структурных инволютивных изменений, сопровождающихся нарушением ее функций. В группе Кардиомагнил выявили меньшую частоту возникновения эпигастриальных болей и симптомов постпрандиальной диспепсии (30% против 55% соответственно; $p < 0,05$), эритематозно-геморрагических изменений СО желудка и двенадцатиперстной кишки без язв и эрозий (43% против 61% соответственно; $p < 0,05$) и меньшую тяжесть поражения СО, выраженную в баллах по шкале Lanza (4,4 балла против 10,9 балла соответственно; $p < 0,05$). При проведении фармакологических проб обнаружили повышение интрагастрального уровня pH в группе Кардиомагнил (с 2,1 до 2,7; $p > 0,05$). У получавших Тромбо АСС, напротив, отмечено небольшое снижение уровня pH (с 2,7 до 2,4; $p > 0,05$).

Выявленное в данной работе повышение интрагастрального уровня pH у пациентов, принимавших Кардиомагнил, является, по мнению исследователей, важным фактором, объясняющим меньшую частоту дис-

Рис. 3. Частота выраженной диспепсии через 3 нед лечения в зависимости от лекарственной формы АСК (А.Л.Верткин и соавт., 2009).

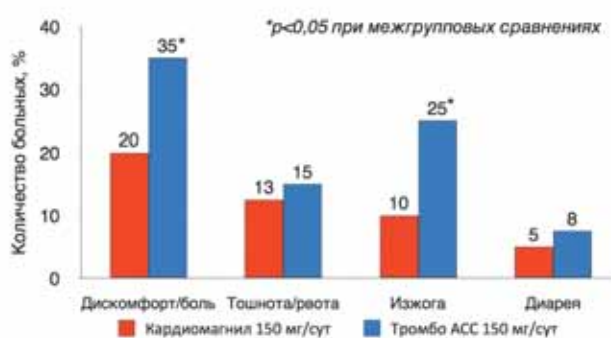


Рис. 4. Частота эрозивного поражения СО ЖКТ в зависимости от лекарственной формы АСК (А.Л.Верткин и соавт., 2009).



Минимальная эффективная доза АСК при ССЗ (The 8th ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 2008)

Заболевания или состояния	Минимальная эффективная доза АСК, мг/сут
Транзиторная ишемическая атака или ишемический инсульт*	50
Лица с высоким риском развития ССЗ	75
Артериальная гипертензия	75
Выраженный стеноз сонных артерий*	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия*	75
Острый инфаркт миокарда	160
Острый ишемический инсульт*	160

*Назначение более высоких доз АСК не обеспечивало большего снижения риска.

пепсических расстройств и лучшую переносимость буферной формы АСК. Повышая интрагастральный уровень pH, гидроксид магния способствует быстрой эвакуации АСК из желудка, уменьшает время ее контакта с СО и снижает интрагастральное давление, оказывая тем самым протективный эффект, поскольку интрагастральная кислотность является одним из повреждающих факторов для СО желудка.

Рассмотренные нами исследования продемонстрировали преимущества буферной формы АСК над кишечнорастворимой в отношении безопасности длительного лечения. При этом, как было показано в одной из работ [20], буферные формы АСК оказывают более выраженный антитромбоцитарный эффект, чем кишечнорастворимые. В данном исследовании до и во время терапии разными лекарственными формами АСК определяли спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов. До исследования у всех больных была выявлена повышенная агрегация тромбоцитов. На фоне терапии АСК снижение исходно повышенных средних показателей как спонтанной, так и индуцированной агрегации тромбоцитов было отмечено у всех пациентов, однако у больных, получавших Тромбо АСС, они снизились в меньшей степени, чем у получавших Кардиомагнил и обычную АСК (рис. 5).

Несколько более слабый эффект, который оказывает Тромбо АСС на тромбоцитарный гемостаз, обусловлен тем, что всасывание АСК, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, происходит в верхних отделах тонкого кишечника, откуда она по портальной вене поступает в печень, где подвергается деацетилированию с образованием неактивного салицилата. Обычная и буферная формы АСК всасываются в желудке, где низкий уровень pH предотвращает деацетилирование и сохраняет АСК в неионизированной форме, которая лучше

всасывается. Концентрация АСК в плазме крови достигает пика через 30–40 мин после приема, а подавление функции тромбоцитов – через 1 ч [23]. В отличие от желудка уровень pH в тонком кишечнике почти нейтральный, поэтому инактивация АСК с образованием неактивного салицилата происходит быстрее. Поскольку всасывание кишечнорастворимых форм замедлено, то и концентрация АСК в плазме крови достигает пика лишь через 3–4 ч после приема. По этой причине биодоступность кишечнорастворимой формы АСК ниже, чем обычной и буферной, а антитромбоцитарный эффект несколько слабее.

Поскольку побочное действие АСК на ЖКТ является дозозависимым, то для его минимизации, кроме лекарственной формы, важно выбрать оптимальную дозу препарата. Согласно рекомендациям, для первичной и вторичной профилактики ССЗ в настоящее время применяют низкие (75–150 мг/сут) дозы АСК, назначение которых обосновано как с фармакологической, так и с клинической точки зрения. Для лечения большинства ССЗ минимально эффективной признают дозу АСК 75 мг/сут (см. таблицу). По данным крупного метаанализа [24], объединившего результаты 65 исследований с участием почти 60 тыс. пациентов, именно терапия АСК в дозах 75–150 мг/сут сопровождалась наибольшим снижением риска ССО у пациентов с высоким риском их развития (рис. 6). При этом назначение АСК в более низких дозах (менее 75 мг/сут) оказалось наименее эффективным по сравнению как с дозами 75–150 мг/сут, так и с превышающими 150 мг/сут. В нескольких прямых сравнительных исследованиях, выполненных у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или малый ишемический инсульт [25], энтерэктомии [26] и операцию аортокоронарного шунтирования [27], также было показано, что увеличение дозы АСК не приводит к повышению эффективности лечения. Таким образом, на основании выполненных исследований оптимальной для длительной терапии ССЗ признана доза АСК 75–150 мг/сут.

Препарат Кардиомагнил содержит низкие дозы АСК, соответствующие российским и международным рекомендациям. Он имеет 2 дозировки: 75 мг (+15,2 мг гидроксида магния) и 150 мг АСК (+30,4 мг гидроксида магния). Входящий в состав Кардиомагнила гидроксид магния не влияет на биодоступность АСК и не снижает ее антитромбоцитарный эффект, но оказывает протективное действие на СО желудка, защищая ее от раздражающего воздействия кислоты, что обеспечивает меньшую частоту диспепсических расстройств и лучшую переносимость длительного лечения, чем у обычной и кишечнорастворимой форм АСК.

Рис. 5. Показатели агрегации тромбоцитов на фоне приема разных форм АСК (З.С.Баркаган, Е.Ф.Котовщикова, 2004).

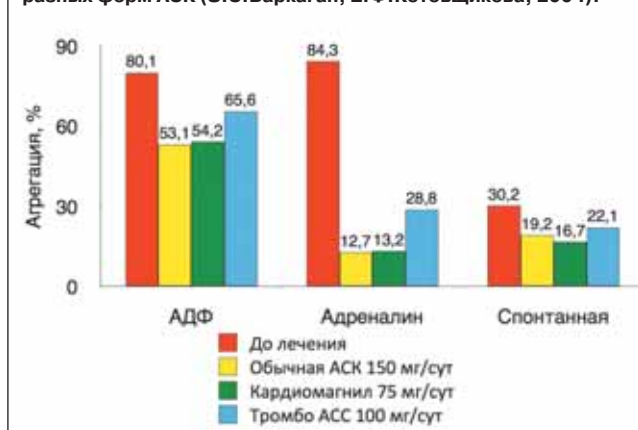
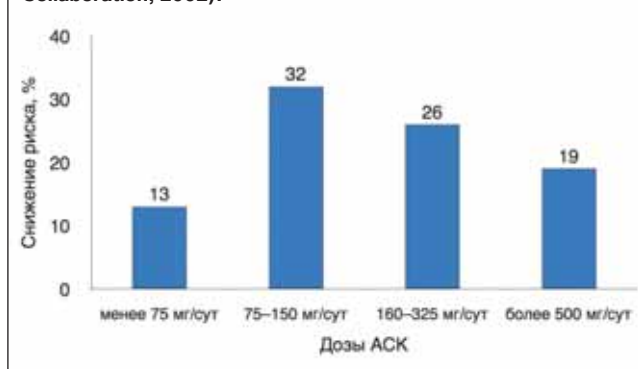


Рис. 6. Результаты непрямого сравнения эффективности разных доз АСК в профилактике ССО (Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002).



Литература

1. Campbell CL, Smyth S et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. JAMA 2007; 297: 2018–24.
2. Атеротромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Рекомендации Всероссийского научно-общества кардиологов и Национального общества по атеротромбозу. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2009; 8 (6), Прил. 6.
3. 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 (7): 1281–357.
4. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура, 1999.
5. Pearson TA, Blair SN et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patient without Coronary or other Atherosclerotic Vascular Diseases. Circulation 2002; 106: 388–91.

6. Насонов ЕЛ, Каратеев АЕ. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клин. медицина*. 2000; 78 (3): 4–10.
7. Насонов ЕЛ, Каратеев АЕ. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клин. медицина*. 2000; 78 (4): 4–9.
8. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs – differences and similarities. *N Engl J Med* 1991; 324 (24): 1716–25.
9. Wallace JL, McKnight GW. The mucoid cap over superficial gastric damage in the rat. A high-pH microenvironment dissipated by nonsteroidal antiinflammatory drugs and endothelin. *Gastroenterology* 1990; 99 (2): 295–304.
10. Somasundaram S, Hayllar H, Rafi S et al. The biochemical basis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract: a review and hypothesis. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30 (4): 289–99.
11. Endo H, Hosono K, Inamori M et al. Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers. *Digestion* 2009; 79: 44–51.
12. Endo H, Sakaib E, Higurasbib 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.
13. 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: 803–9.
14. Gasbarrini G, Andreone P, Baraldini M et al. Antacids in gastric ulcer treatment: evidence of cytoprotection. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25 (Suppl. 174): 44–7.
15. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Пособие для врачей. М.: РГА, 2010.
16. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Шифрин О.С., Юрьева Е.Ю. Место антацидов в современной терапии язвенной болезни. *РМЖ*. 2002; 4 (2): 42–6.
17. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний. *Cons. Med.* 2003; (Прил.) 2: 7–10.
18. Ушкалова Е.А. Клиническая фармакология современных антацидов. *Фарматека*, 2006; 11: 1–6.
19. Maton P, Burton M. Antacids revisited: a review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. *Drugs* 1999; 57 (6): 855–70.
20. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клин. фармакология и терапия*. 2004; 13 (3): 1–4.
21. Верткин АЛ, Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *РМЖ. Кардиология*. 2009; 17 (9): 570–5.
22. 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.
23. Patrono C, Collier B, Dalen JE et al. Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 199: 39S–63S.
24. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
25. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261–6.
26. Taylor DW, Barnett HJM et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 2179–83.
27. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 347: 1309–17.



Резистин и диабетическая кардиомиопатия: патогенетические взаимосвязи

Ан.А.Александров¹, О.А.Шацкая¹, С.С.Кухаренко¹, М.Н.Ядрихинская¹, Е.Н.Абдалкина², Е.Н.Дроздова¹, М.В.Шестакова¹

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва;

²НОУ ВПО Медицинский институт «Реавиз», Самара

Люди в своем большинстве живо интересуются всем на свете, за исключением того, что действительно стоит знать.

Оскар Уайльд

Хорошо известно, что основная причина сердечно-сосудистой смертности больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2) связана с развитием застойной сердечной недостаточности (СН). Существенный вклад в ее развитие вносят осложнения ишемической болезни сердца (ИБС), которая встречается у данной категории пациентов в 2–4 раза чаще, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. При этом развитие застойной СН приобретает особенно злокачественный характер в связи с тем, что при СД ишемизация миокарда протекает на фоне специфических изменений сердечной мышцы, возникающих под влиянием нарушенного углеводного обмена. Подобное некоронарогенное поражение миокарда у больных СД носит название диабетической кардиомиопатии.

Диабетическая кардиомиопатия характеризуется наличием гипертрофии миокарда, снижением сократительной способности и нарушением диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), апоптозом кардиомиоцитов, фиброзом миокарда, в том числе связанным с общим увеличением содержания коллагена и преобладанием коллагена 3-го типа над коллагеном 1-го типа, развитием недостаточности кровообращения. К сожалению, механизмы развития этого состояния недостаточно ясны.

Миокардиальное ремоделирование: фундаментальная концепция

Сердце обладает значительными возможностями изменять размер, форму и свои клеточно-молекулярные свойства в ответ на изменение гемодинамических или метаболических условий. К подобным факторам относятся и изменения потребляемых миокардом энергоносителей, как это имеет место при СД. За счет подобного ремоделирования сердце имеет возможность поддерживать внешнюю работоспособность на клинически приемлемом уровне [1].

Важную роль в данном патофизиологическом миокардиальном ответе играют многочисленные типы клеток миокарда. Во-первых, это преимущественно кардиомиоциты и кардиальные фибробласты, во-вторых – эндотелиальные клетки и присутствующие в миокарде клеточные элементы крови. При этом характер ответа разных клеточных элементов зависит от свойств воздействующих факторов.

Кардиомиоциты составляют большую часть миокарда, поэтому их гипертрофия с увеличением количества сократительных белков или других внутриклеточных кардиомиоцитарных органелл обязательно приводит к всеобщей кардиальной и особенно желудочковой гипертрофии.

Немиоцитарные клеточные компоненты миокарда (кардиальные фибробласты, эндотелиальные клетки и клеточные элементы крови) также способствуют развитию гипертрофии. При этом они или сами увеличиваются в количестве, или начинают продуцировать ненормально большое количество разных молекул, кото-

рые могут как накапливаться внутри данных клеток, так и секретироваться в межмиокардиальное внесклеточное пространство.

Подобный ремоделирующий процесс, по сути, является адаптивным, компенсаторным ответом, направленным на усиление сократительных возможностей сердечной мышцы и сохранение ее достаточной работоспособности и общего системного гомеостаза.

Однако если такие индуцированные изменения носят вначале адаптивный характер, их длительное сохранение в большинстве случаев приводит к нарушению функционирования сердечной мышцы [2] и появлению клинических признаков сердечно-сосудистой недостаточности.

Генерация сократительной силы и передача сократительного усилия

Функция сердца связана с нагнетанием крови в сосудистое русло. В основе ее лежит сократительное усилие, осуществляемое саркомерами кардиомиоцитов. Однако одного только усилия, развиваемого саркомерами, недостаточно для осуществления полезной кардиальной работы. Произведенное усилие не принесет нужных результатов, если оно одновременно будет передаваться в диаметрально противоположных направлениях саркомера. Усилие должно осуществляться в тщательно скоординированной форме вдоль вектора, который позволяет эффективно сокращаться как отдельному кардиомиоциту, так и миокарду в целом. Передача направленного усилия осуществляется за счет связи саркомера кардиомиоцита с экстрацеллюлярным матриксом миокарда с помощью сложного комплекса «соединительных» белков [3]. Многие из этих белков продуцируются кардиальными фибробластами.

Принципиальная важность механизма, направленно передающего миокардиальное усилие от саркомера к экстрацеллюлярному матриксу, для реализации функции сократимости миокарда стала особенно очевидной в последние 10 лет. Наблюдение за пациентами с разными формами врожденной мышечной дистрофии обнаружило у большинства из них нарушение сократительной функции сердца, ведущее к развитию недостаточности кровообращения [3–5].

Оказалось, что основная причина слабости периферической мускулатуры и нарушения сократительной функции сердца у этих больных связана с врожденными точечными генными мутациями, приводящими к дефициту синтеза «соединительного» белка дистрофина, физически соединяющего саркомер мышечной клетки с экстрацеллюлярным матриксом. In vitro саркомеры кардиомиоцитов, выделенные у пациентов с данными формами мышечной дистрофии, сокращались совершенно нормально. Однако in vivo передача усилия с саркомера кардиомиоцита на экстрацеллюлярный матрикс была нарушена, и работоспособность ЛЖ значительно снижена.

Эти исследования являются основополагающими для современного понимания физиологической значимости «соединительных» белков в реализации сократительной функции кардиомиоцитов сердца. Необходимо помнить при этом, что нарушения передачи сократительного усилия, связанные с патологией дистрофина, – это только один из возможных вариантов поражения «соединительных» белков, участвующих в направленной передаче мышечного усилия.

Таким образом, нормальное «миоцит-матриксное» взаимодействие должно быть принципиально сохранено для того, чтобы механическая функция сердца была адекватна предъявляемым требованиям.

Факторы, контролирующие экстрацеллюлярный матрикс

Экстрацеллюлярный матрикс является остовом, на котором сформирован кардиомиоцит. Синтез экстрацеллюлярного матрикса, включающего протеогликаны, гликоаминогликаны, коллаген, гликопротеины, определяется преимущественно или исключительно активностью функционирования кардиальных фибробластов [6]. В настоящее время известно, что «соединительный» белок дистрофин также синтезируется в фибробластах миокардиальной ткани.

Воздействие фибробластов на специфические компоненты экстрацеллюлярного матрикса связано с транскрипцией и трансляцией генов фибробластов, кодирующих синтез и деградацию этих белковых компонентов.

Активность синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса зависит от относительной активности матриксных металлопротеаз (ММП), которые расщепляют и деградируют матриксные белки [7], и эндогенных тканевых ингибиторов металлопротеаз – ТИМП (Woessner, 1991), замедляющих распад этих белков. Комплекс ММП/ТИМП также преимущественно продуцируется в кардиофибробластах.

Комплекс ММП/ТИМП может или повышать общее содержание фиброзной ткани в миокарде, или ремоделировать экстрацеллюлярный матрикс, изменяя пропорциональное содержание его специфических компонентов. Синтез и деградация разных элементов экстрацеллюлярного миокардиального матрикса определяются деятельностью описанных факторов, и от их суммарного результата зависит выраженность кардиального фиброза.

Характеристики экстрацеллюлярного матрикса являются первичными детерминантами пассивных диастолических свойств сердца [2, 8]. Эта функция в пер-

вую очередь поддерживается миокардиальным коллагеном.

Диастолические свойства сердечной мышцы изменяются при перераспределении коллагеновых изоформ. Коллаген 1-го типа, образующий мало поперечных связей, – это преобладающая изоформа в нормальном сердце, что и обеспечивает нормальную податливость миокарда. Коллаген 3-го типа образует много поперечных связей и снижает способность сердечной стенки к растяжению.

Любые воздействия, которые увеличивают количество изоформ коллагена 3-го типа в ЛЖ, повышают дополнительное диастолическое давление в желудочке за счет увеличения ригидности стенок желудочка. В результате – ненормально высокое желудочковое диастолическое давление при любом уровне желудочкового объема в обязательном порядке передается на легочные сосуды, усиливая легочный сосудистый застой и приводя к развитию признаков застойной недостаточности.

Кардиомиоциты ответственны как за активное сокращение, так и за активное миокардиальное расслабление.

Кроме того, оказалось, что кардиомиоциты секретируют биологически активное соединение под названием «резистин», прямо участвующее в обмене коллагена сердечной мышцы. Механизм подобного воздействия представлен на рис. 1.

Таким образом, кардиомиоцит и кардиофибробласт представляют собой тесно взаимосвязанный функционально-морфологический комплекс. С одной стороны, он позволяет осуществлять эффективное направленное сократительное усилие, морфологически обеспечивая существование как саркомера, так и экстрацеллюлярного матрикса, функционирующих как единое целое. С другой – каждый из этих двух компонентов единого комплекса оказывает регулирующее метаболическое воздействие на состояние своего визави, что, по-видимому, и обеспечивает их адекватное взаимоприспособление в изменяющихся условиях функционирования миокарда как единого целого (рис. 2).

Резистин и сахарный диабет

История открытия резистина насчитывает около 14 лет. Резистин, известный также как адипоцит-специфический секретируемый фактор, идентифицирован в 2000–2001 гг. тремя группами исследователей в клетках белой жировой ткани. Резистин относится к семейству цистеинсодержащих белков FIZZ (found in inflammatory zone – обнаруженные в зоне воспаления) или RELMs (resistin like molecules – резистиноподобные молекулы), циркулирует в плазме в виде пептида массой 12,5 кДа [11]. У человека резистин вырабатывается клетками костного мозга, легких, кардиомиоцитами, плацентарной тканью, клетками поджелудочной железы и др. Синтез резистина происходит в ответ на разные стимулы, в том числе провоспалительные цитокины, липополисахариды, а также генетически детерминированные факторы.

Резистин влияет на несколько типов клеток, способствуя воспалению, инсулинорезистентности и атеросклерозу путем активации ядерного фактора κB (NF- κB). Резистин вносит свой вклад в патогенез атеросклероза путем разрушения сосудистого эндотелия, а также увеличения пролиферации гладкомышечных клеток и преобразования пенных клеток. Резистин напрямую влияет на функцию кардиомиоцитов, предрасполагая к повреждению миокарда. Резистин рассматривается в настоящее время как один из факторов, влияющих на развитие гипертрофии миокарда (рис. 3).

Особое внимание к резистину как к возможному маркеру сердечно-сосудистой патологии при СД 2, было привлечено исследованием Gargano Heart Study

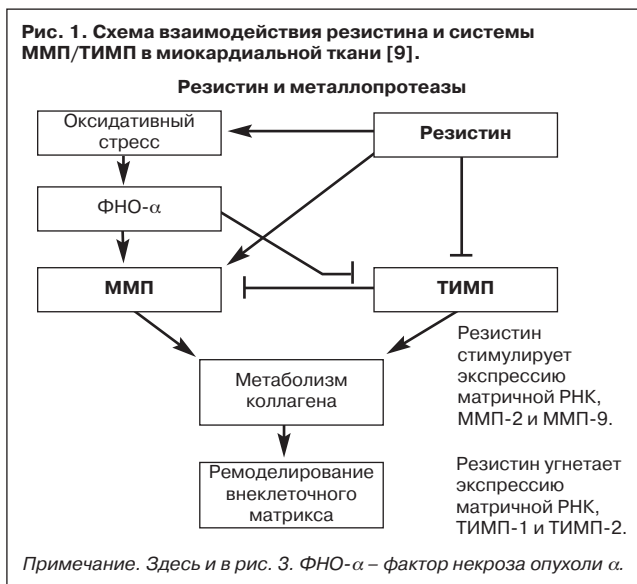
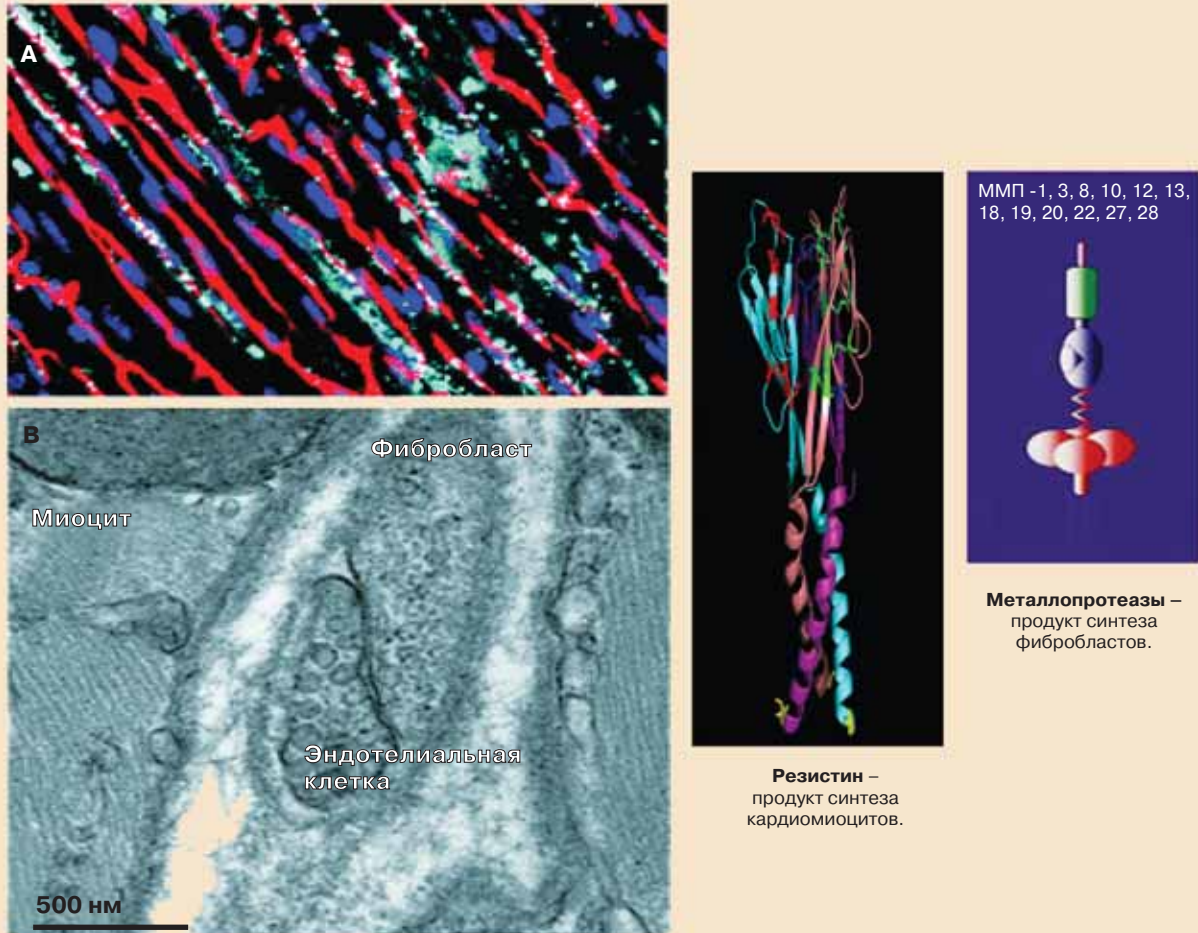


Рис. 2. Интракардиальные факторы контроля фиброза и гипертрофии миокарда [10, 11].

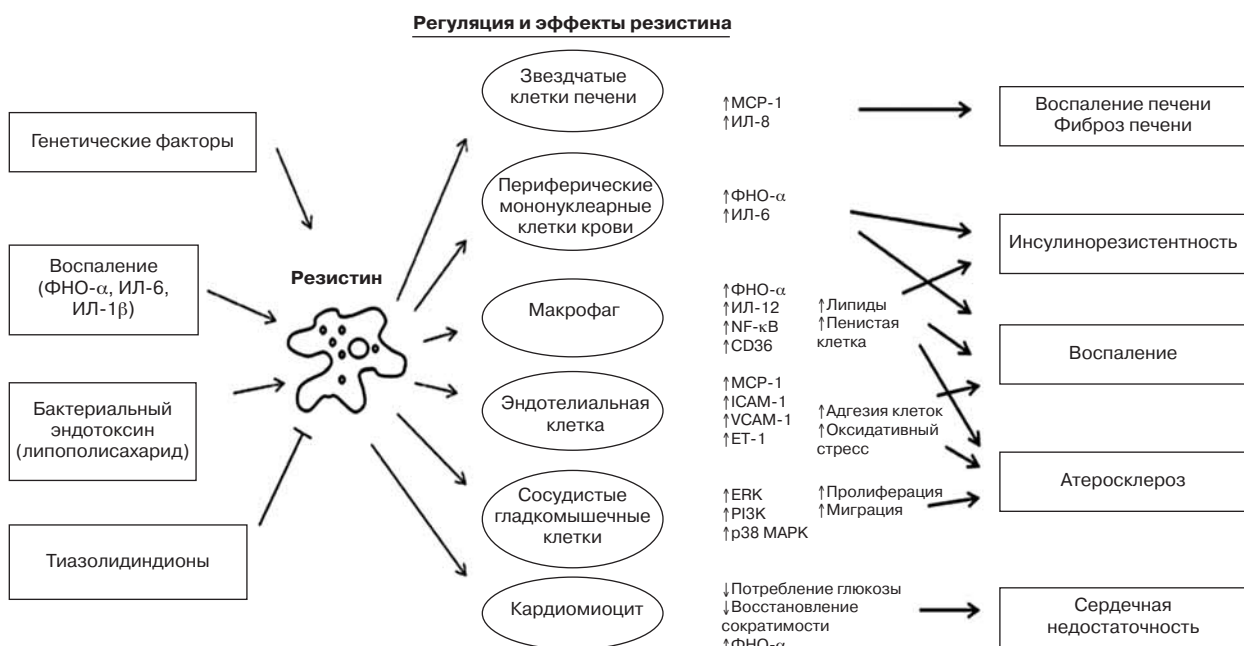


(GHS), опубликованным в 2013 г. [13]. Исследование GHS включало 798 европейцев, проживающих в Италии, с диагнозом СД 2. Эти больные с 2001 по 2008 г. наблюдались в Эндокринологическом центре IRCCS «Casa Sollievo della Sofferenza» в San Giovanni Rotondo (Gargano, Center East Coast of Italy) в рамках исследования по генетике сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследователи обнаружили, что смертность этих пациентов достоверно зависела от уровня резистина в крови (рис. 4).

При оценке кардиальных эффектов резистина было обнаружено, что диабетическое сердце экспрессирует высокие уровни резистина (M.Kim, 2011) и что морфологическая картина миокарда при диабетической кар-

Рис. 3. Роль резистина в воспалении, гомеостазе глюкозы и развитии сердечно-сосудистых заболеваний [12].



Примечание. ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Таблица 1. Морфологическая картина миокарда при диабетической кардиомиопатии и гиперрезистинемии [14, 15]

Диабетическая кардиомиопатия	Влияние гиперрезистинемии на миокард
Гипертрофия миокарда Снижение сократительной способности миокарда Нарушение диастолической функции ЛЖ Апоптоз кардиомиоцитов Фиброз миокарда: увеличение содержания коллагена, преобладание коллагена 3-го типа над коллагеном 1-го типа Развитие недостаточности кровообращения	Гипертрофия миокарда Снижение сократительной способности миокарда Нарушение диастолической функции ЛЖ Апоптоз кардиомиоцитов Фиброз миокарда: увеличение содержания коллагена, преобладание коллагена 3-го типа над коллагеном 1-го типа Развитие недостаточности кровообращения
Circulation 2007; 115: 3213–23.	J Moll Cell Cardiol 2011; 51 (2):144–55.

диомиопатии практически не отличается от таковой при гиперрезистинемии (табл. 1)

Эти данные позволили высказать гипотезу о том, что гиперрезистинемия, вероятно, является прогностически значимым маркером развития диабетической кардиомиопатии [16].

В 2012 г. нам представилась возможность оценить влияние резистина на сердечно-сосудистые показатели больных СД 2.

В своей работе мы поставили перед собой **цель**: оценить влияние резистина сыворотки на состояние гипертрофированного ЛЖ сердца с сохраненной фракцией выброса (ФВ) у больных СД 2 с признаками недостаточности кровообращения.

Материалы и методы

В исследование включены 60 больных СД 2 с ИБС, имеющих хроническую СН (ХСН) II–III функционального класса (ФК) по NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация), госпитализированных в отделение кардиологии в 2012 г. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 2. Среди обследованных были 12 мужчин и 48 женщин с медианой возраста 62 [56; 68] года. Длительность СД составила 12 [6; 17] лет, все пациенты получали сахароснижающую терапию. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) находился на уровне 8,2% [7,3; 9,4]. Гипертонической болезнью (ГБ) страдали 58 человек (63,3% – II стадии и 33,3% – III стадии). Все пациенты получали β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и статины.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование (стандартный набор клинических анализов, гликемический профиль, HbA_{1c}, исследование функции почек и сердечно-сосудистой системы).

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась с помощью ультразвуковой диагностической системы с интегрированным стресс-пакетом HDI-5000cv фирмы ATL (США). В М- и В-режимах оценивались толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), а также задней стенки (ЗС) ЛЖ (в диастолу), конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ. Из апикальной позиции рассчитывались площади левого (ЛП) и правого предсердия (за критерий нормы принималось значение 20 см² и менее).

Массу миокарда (ММ) рассчитывали по формуле R.Devereux:

$$\text{ММ ЛЖ} = 1,04 \times [(\text{МЖП} + \text{КДР} + \text{толщина ЗС})^3 - (\text{КДР})^3] \times 0,8 + 0,6 \text{ (г)}.$$

Для расчета индекса ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ) использовали формулу:

$$\text{ИММ ЛЖ} = \text{ММ ЛЖ} / \text{площадь поверхности тела} - \text{ППТ (г/м}^2\text{)},$$

где ППТ рассчитывалась в м² по формуле Dubois. За нормальные значения ИММ ЛЖ принимались цифры у мужчин 117 г/м² и менее, у женщин – 104 г/м² и менее.

Относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ определялась по формуле:

$$\text{ОТС} = (\text{МЖП} + \text{ЗС}) / \text{КДР ЛЖ}.$$

За повышение ОТС принимались значения 0,45 и более.

В зависимости от величины ИММ ЛЖ и ОТС выделялись **4 разных типа геометрии ЛЖ** [16]: нормальной геометрией считали ОТС 0,45 и менее при нормальном ИММ, концентрическое ремоделирование диагностировали при ОТС более 0,45 и нормальном ИММ, концентрическую гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) – при ОТС более 0,45 и увеличенном ИММ, эксцентрическую ГЛЖ – при ОТС менее 0,45 и увеличенном ИММ.

Систолическая функция ЛЖ оценивалась в 4-камерной апикальной позиции в В-режиме посредством измерений конечно-систолического и конечно-диасто-

Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных больных

Параметр	Значение
Возраст, лет	62 [56; 68]
Пол	
• Мужчины, n (%)	13 (21,7)
• Женщины, n (%)	47 (78,3)
ИМТ, кг/м ²	36,3 [30,1; 39,4]
Длительность СД, годы	12 [6; 17]
HbA _{1c} , %	8,2 [7,3; 9,4]
Сахароснижающая терапия	
• ПССП, n (%)	25 (41,7)
• ПССП + инсулинотерапия, n (%)	9 (15)
• Инсулинотерапия, n (%)	26 (43,3)
Диабетическая ретинопатия, n (%)	23 (38,3)
Диабетическая нефропатия, n (%)	7 (11,7)
Диабетическая полинейропатия, n (%)	48 (80)
Диабетическая кардиопатия, n (%)	60 (100)
ИБС, n (%)	60 (100)
ГБ, n (%)	
• II стадии	38 (63,3)
• III стадии	20 (33,3)
ХСН (по NYHA), n (%)	
• II ФК	42 (70)
• III ФК	18 (30)
β-адреноблокаторы, n (%)	60 (100)
ИАПФ, n (%)	60 (100)
Статины, n (%)	60 (100)

Примечание. ПССП – пероральные сахароснижающие препараты.

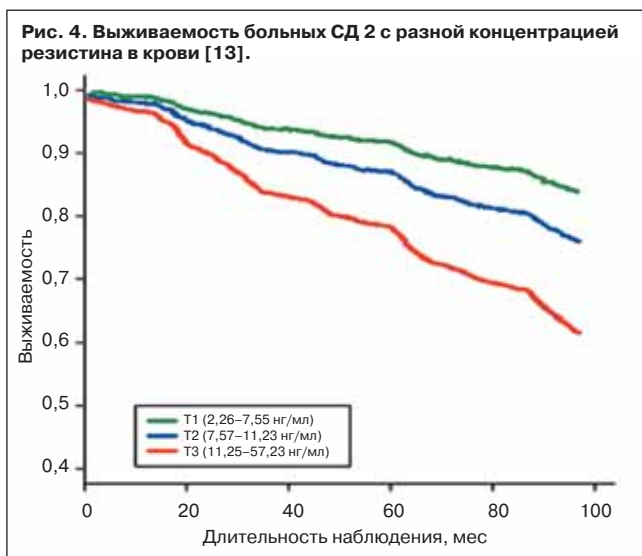


Рис. 5. Типы ремоделирования миокарда ЛЖ у больных СД 2 с сохраненной ФВ ЛЖ, число человек.

лического объемов ЛЖ, вычисления ФВ ЛЖ по методу Симпсона. Сохраненной считалась ФВ 50% и более.

Суточное мониторирование ЭКГ осуществлялось на системе холтеровского мониторирования Del Nar Reynolds Medical, Inc. (США). Регистрация ЭКГ осуществлялась в течение 24 ч. Признаками диагностики ишемии миокарда считалась ишемическая депрессия сегмента ST глубиной более 1 мм.

Содержание резистина в сыворотке крови больных определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы BioVendor (Германия).

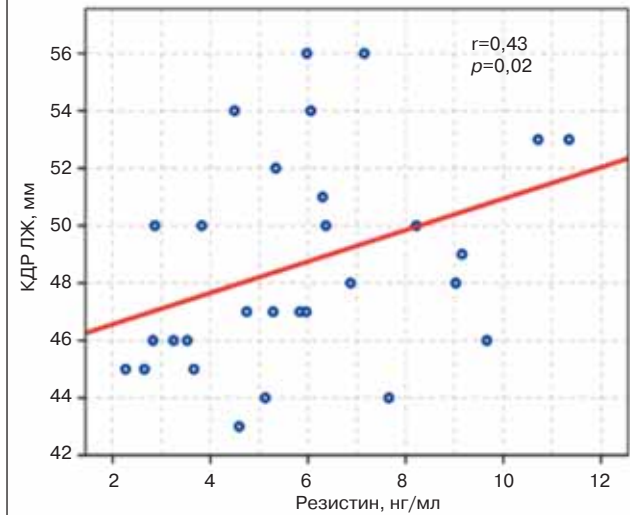
Для математической обработки результатов использовался пакет компьютерной программы SPSS для Windows (версия 17).

Результаты

При ЭхоКГ-исследовании было обнаружено, что из 60 больных с сохраненной ФВ ЛЖ концентрическая ГЛЖ диагностирована у 29 человек, эксцентрическая ГЛЖ – у 12 (рис. 5).

Группы больных, разделенные по типу ГЛЖ, были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), артериальному давлению (АД), частоте сердечных сокращений (ЧСС), степени компенсации углеводного обмена, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровню резистина. Сравнительная характеристика групп представлена в табл. 3. У обеих групп пациентов концентрация резистина сыворотки находилась на физиологическом уровне (см. табл. 3).

Сравнение данных ЭхоКГ пациентов с концентрической и эксцентрической гипертрофией миокарда под-

Рис. 6. Взаимосвязь концентрации резистина и КДР ЛЖ у больных с концентрической ГЛЖ и сохраненной ФВ.

твердило адекватность разделения пациентов по выделенным типам ГЛЖ. Используемые для разделения пациентов такие показатели ЭхоКГ, как ОТС, толщина МЖП и ЗСЛЖ, действительно достоверно различались у этих групп больных (табл. 4). Кроме того, достоверное различие групп пациентов по КДР ЛЖ еще раз подтвердило адекватность отнесения пациентов к двум разным типам ГЛЖ.

При этом выраженность ГЛЖ в обеих группах больных достоверно не отличалась, о чем свидетельствовали практически одинаковые ИММ ЛЖ (см. табл. 4).

Анализируя взаимосвязь между уровнем резистина и показателями ЭхоКГ у пациентов с концентрической гипертрофией миокарда, мы обнаружили положительную корреляционную взаимосвязь между уровнем резистина и КДР ЛЖ (рис. 6).

Так, у больных с концентрической ГЛЖ больший КДР ЛЖ отмечался у лиц с более высоким уровнем резистина. Учитывая то, что у всех этих пациентов отмечалась высокая ФВ, больший КДР ЛЖ, возможно, свидетельствует о более выраженной релаксационной способности ЛЖ этих больных.

Исходя из этого, правомерно предположить, что наличие достоверной положительной корреляции между

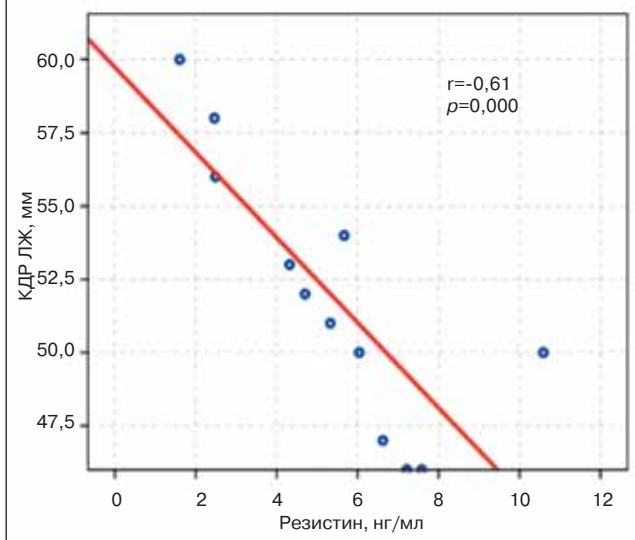
Таблица 3. Сравнительная характеристика групп больных с сохраненной ФВ ЛЖ и разным типом ГЛЖ

Параметр	Концентрическая ГЛЖ (n=29)	Эксцентрическая ГЛЖ (n=12)	p
Возраст, годы	64 [58,5; 71,5]	60,1 [57,5; 70]	>0,05
Пол			
• Мужчины, n (%)	2 (6,9)	5 (41,7)	
• Женщины, n (%)	27 (93,1)	7 (58,3)	
ИМТ, кг/м ²	36,3 [31,8; 40,3]	35,8 [25,3; 38,9]	>0,05
Систолическое АД, мм рт. ст.	155 [140; 160]	150 [140; 163,8]	>0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [80; 100]	90 [80; 97,5]	>0,05
ЧСС, уд/мин	74 [65,5; 77]	69 [66,5; 75]	>0,05
HbA _{1c} , %	7,8 [6,8; 9,2]	8,5 [7,2; 9,4]	>0,05
Резистин, нг/мл	7,8 [6,8; 9,2]	5,5 [2,9; 7,1]	>0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	86 [69,3; 97]	95 [74,5; 101,3]	>0,05

Таблица 4. Морфофункциональные показатели сердца у больных СД 2 с сохраненной ФВ и разным типом ГЛЖ

Параметр	Концентрическая ГЛЖ (n=29)	Эксцентрическая ГЛЖ (n=12)	p
ФВ, %	59,2 [54,6; 61,7]	50 [57,7; 60,5]	>0,05
Площадь ЛП, см ²	7,8 [6,8; 9,2]	24,1 [20,1; 27,2]	>0,05
КДР ЛЖ, мм	48 [46; 51,5]	51,5 [47,8; 55,5]	0,039
ЗСЛЖ, мм	12 [11,5; 12,4]	11 [10,6; 11,6]	0,002
МЖП, мм	14 [12,5; 15,7]	11,9 [11,4; 12,8]	0,004
ОТС	0,52 [0,50; 0,58]	0,42 [0,45; 0,46]	0,000
ИММ ЛЖ, г/м ²	124,5 [119; 142,8]	121,7 [104,8; 144]	>0,05

Рис. 7. Взаимосвязь концентрации резистина и КДР ЛЖ у больных с эксцентрической ГЛЖ.



уровнем резистина и КДР ЛЖ у больных СД 2 с эксцентрической гипертрофией миокарда с сохраненной ФВ указывает на лучшее сохранение релаксационной способности миокарда ЛЖ у подобных пациентов при уровне резистина, находящемся на верхней границе физиологической нормы.

Анализируя взаимосвязь уровня резистина на формирование показателей ЭхоКГ у больных с эксцентрической гипертрофией миокарда, мы обнаружили отрицательную корреляционную взаимосвязь между уровнем резистина и КДР ЛЖ (рис. 7).

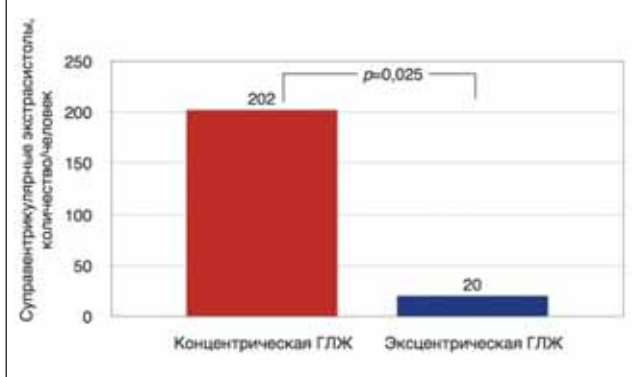
Так, у больных с эксцентрической ГЛЖ меньший КДР ЛЖ отмечался у лиц с более высоким уровнем резистина. Как правило, меньший КДР ЛЖ при эксцентрической ГЛЖ свидетельствует о сохранении лучших показателей сократимости ЛЖ.

Исходя из этого, правомерно предположить, что наличие достоверной отрицательной корреляции между уровнем резистина и КДР ЛЖ у пациентов с СД 2 с эксцентрической гипертрофией миокарда с сохраненной ФВ указывает на лучшее сохранение сократительной способности миокарда ЛЖ у подобных больных при уровне резистина, находящемся на верхней границе физиологической нормы.

В итоге выявленные взаимосвязи вероятнее всего указывают на то, что физиологические уровни резистина оказывают прогностически благоприятное воздействие на выраженность признаков недостаточности кровообращения у больных СД 2 с сохраненной ФВ ЛЖ.

Так, при концентрической гипертрофии резистин уменьшает вероятность прогрессирования признаков

Рис. 8. Суправентрикулярная экстрасистолия у пациентов с ГЛЖ с сохраненной ФВ.



недостаточности кровообращения за счет улучшения показателей диастолы, а при эксцентрической гипертрофии – за счет поддержания адекватного уровня сократимости миокарда.

Учитывая то, что подобное воздействие резистина вполне вероятно реализуется посредством его воздействия на формирование мезенхимальной, фиброзной ткани миокарда, естественно, встает вопрос об адекватности применения именно в подобных конкретных ситуациях и у подобных групп больных других дополнительных медикаментозных средств, активно воздействующих на состояние соединительной ткани миокарда. Как свидетельствуют данные литературы, в ряде ситуаций, связанных с недостаточностью кровообращения, подобное вмешательство не всегда может быть безопасно. Безусловно, это требует специального исследования. В результате исследований было бы полезным ответить на вопрос о том, может ли обнаружение нормального уровня резистина в сыворотке крови оказаться полезным при решении вопроса о выборе дополнительной антифиброзной терапии.

Однако необходимо подчеркнуть, что нормальный уровень резистина, по нашим данным, не одинаково безопасен для разных групп больных СД 2.

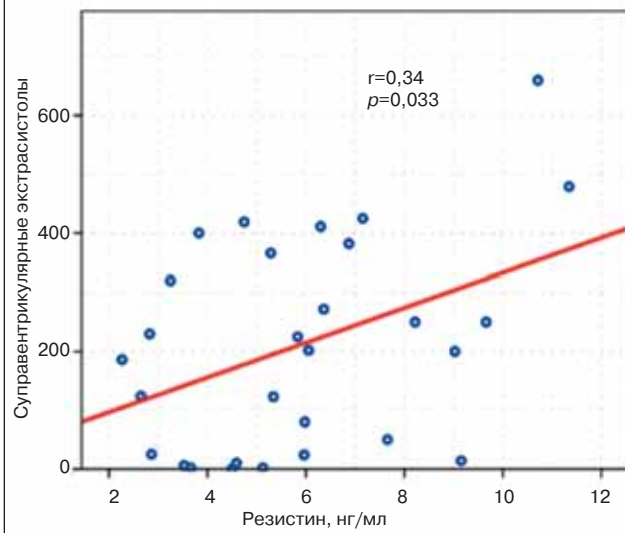
Так, при исследовании частоты нарушений ритма у описанных групп больных с помощью холтеровского мониторирования было обнаружено, что у пациентов с СД 2 с концентрической ГЛЖ отмечалось статистически значимое увеличение количества суправентрикулярных экстрасистол по сравнению с группой больных, имеющих эксцентрическую ГЛЖ (рис. 8).

При этом в группе больных с концентрической ГЛЖ количество суправентрикулярных экстрасистол положительно коррелировало с уровнем резистина ($r=0,34$; $p=0,033$); рис. 9.

Причины подобной взаимосвязи нуждаются в изучении.

Известно, что нарастание суправентрикулярных нарушений ритма у больных тесно связано с развитием диастолической дисфункции ЛЖ. Таким образом, все факторы, модифицирующие эту функцию, могут так или иначе влиять на риск возникновения нарушений ритма. Даже замедляя развитие диастолической дисфункции ЛЖ, резистин, по-видимому, не способен адекватно компенсировать связанный с ней риск нарастания аритмогенеза. Необходимо учитывать также то, что модификация резистином обмена «соединительных» белков на фоне выраженной гипертрофии кардиомиоцитов может иметь и свой собственный специфический проаритмогенный потенциал.

Рис. 9. Взаимосвязь концентрации резистина с суправентрикулярной экстрасистолией у пациентов с концентрической ГЛЖ.



Заключение

Застойная СН, являясь важнейшей причиной сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2, привлекает внимание многих исследователей. Новые факты о значимости соединительной ткани миокарда в реализации сократительной способности кардиомиоцитов и внедрение современных методов клинической протеомики привели к открытию ранее неизвестных белковых соединений, регулирующих обмен экстрацеллюлярного матрикса миокарда, в частности к открытию резистина. Особые свойства этого белка, связанные с его воздействием на показатели углеводного обмена и инсулинорезистентность, его синтез как адипоцитами жировой ткани, так и кардиомиоцитами сердечной мышцы, поставили вопрос о роли этого белка в развитии сердечно-сосудистой патологии при СД 2. В результате проведенных исследований была выдвинута гипотеза о гиперрезистинемии как маркере развития диабетической кардиомиопатии.

Проведенное нами исследование подтвердило важную роль физиологического уровня резистина в формировании сердечно-сосудистых показателей функционирования гипертрофированного миокарда у больных СД 2 с признаками застойной СН и поставило вопрос возможной прогностической значимости разных уровней резистина и использования этих показателей для оптимизации выбора проводимой терапии.

Литература

1. Bore JS, Schuleri K. Myocardial remodeling: physiological and pathological. In: Greenberg B, ed. *Myocardial remodeling: mechanisms and treatment*. New York: Taylor and Francis, 2006; p. 121–38.
2. Hein S, Arnon E, Kostin S et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* 2003; 107: 984–91.

3. Leiden J. The genetics of dilated cardiomyopathy: emerging clue to the puzzle. *N Engl J Med* 1997; 337: 1080–1.
4. Towbin JA. Role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 131–9.
5. Bowles NE, Bowles KP, Towbin JA. The «final common pathway» hypothesis and inherited cardiovascular disease: the role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy. *Herz* 2000; 25: 168–75.
6. Eghbali M, Tomek R, Woods C et al. Cardiac fibroblasts are predisposed to convert into myocyte phenotype: specific effect of TGF β . *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 795–9.
7. Tyagi SC, Lewis K, Pikes D et al. Stretch-induced membrane type matrix metalloproteinase and tissue plasminogen activator in cardiac fibroblast cells. *J Cell Physiol* 1998; 176: 734–82.
8. Hess OM, Schneider J, Koch R et al. Diastolic function and myocardial structure in patients with myocardial hypertrophy. *Circulation* 1981; 63: 360–71.
9. Ding Q, Chai H, Mahmood N et al. Matrix metalloproteinases modulated by protein kinase C ϵ mediate resistin-induced migration of human coronary artery smooth muscle cells. *J Vasc Surg* 2011; 53 (4): 1044–51.
10. Kang S, Chermaly ER, Hajjar RJ, Lebeche D. Resistin Promotes Cardiac Hypertrophy via the AMP-activated Protein Kinase/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) and c-Jun N-terminal Kinase/Insulin Receptor Substrate 1 (JNK/IRS1) pathways. *J Biol Chem* 2011; 286 (21): 18465–73.
11. Kim M, Oh JK, Sacata S et al. Role of Resistin in Cardiac Contractility and Hypertension. *J Moll Cell Cardiol* 2008; 45 (2): 270–80.
12. Park H, Ahima RS. Resistin in Rodents and Humans. *Diabetes Metab J* 2013; 37 (6): 404–14.
13. Menzaghi C, Bacci S, Salvemini L et al. Serum Resistin, Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE* 2013; 8 (6): e64729. Doi:10.1371/journal.pone.0064729.
14. Boudina S, Abel ED. Diabetic Cardiomyopathy Revisited. *Circulation* 2007; 115: 3213–23.
15. Chermaly ER, Hadri L, Zhang S et al. Long-term in vivo Resistin Overexpression Induces Myocardial Dysfunction and Remodeling in Rats. *J Moll Cell Cardiol* 2011; 51 (2): 144–55.
16. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardio* 1992; 19: 1550–8.

Приоритеты выбора антигипертензивного препарата у пациентов с сочетанной кардиопульмональной патологией и метаболическим синдромом

А.И.Пономарева¹, О.Г.Компаниец¹, В.В.Макухин¹, Г.С.Иванчура², Г.А.Агафонова¹, Н.В.Босак³

¹Кафедра клинической фармакологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар;

²ГБУЗ Краевая клиническая больница №2 Минздрава Краснодарского края, Краснодар, поликлиника специализированного курсового амбулаторного лечения;

³МБУЗ Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

В современной гипертензиологии для достижения целевого уровня артериального давления (АД) врач выбирает препарат из нескольких клинико-фармакологических групп антигипертензивных лекарственных средств. Общеизвестно, что лекарственная минимизация позволяет избежать негативного фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия, снижает риск нежелательных побочных реакций [1]. Именно поэтому в реальной клинической практике особым пиететом, в частности при кардиальной полиморбидности, пользуются лекарственные сред-

ства, во-первых, способные приводить пациентов к целевым показателям по нескольким гемодинамическим параметрам и, во-вторых, используемые по двум и более показаниям в соответствии с инструкциями к препарату и фактами доказательной медицины.

α -Адреноблокаторы, центральные агонисты адренергических систем и прямые блокаторы ренина – ограничены единственным «кардиальным» показанием – артериальная гипертензия (АГ) [2]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина II назначаются в

лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН). Лидерами по количеству зарегистрированных показаний являются β -адреноблокаторы (β -АБ) и недигидропиридиновые антагонисты кальция. Представители этих групп помимо антигипертензивного эффекта обладают отрицательным хронотропным действием, что позволяет применять их при синусовой тахикардии разного генеза и ишемической болезни сердца (ИБС); отрицательный батмотропный эффект нивелирует экстрасистолию; отрицательный дромотропный — обеспечивает замедление атриовентрикулярного проведения, снижая частоту желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий [3]. Несмотря на то что оба упомянутых класса препаратов обладают перечисленными фармакодинамическими достоинствами, трудно не заметить разительные отличия в частоте их назначения в реальной клинической практике в пользу β -АБ. Редкость назначения недигидропиридиновых антагонистов кальция связана прежде всего с противопоказанием к их применению при ХСН, в то время как доминирующее положение β -АБ обеспечено блестящей доказательной базой и наличием показаний в инструкциях в отношении лечения этого состояния.

Таким образом, для пациентов, имеющих разные сочетания АГ с ИБС, ХСН, тахиформами, нарушения ритма, β -АБ выступают в качестве доминирующей альтернативы, что позволяет снизить риски полипрагмазии.

Помимо АГ ключевыми звеньями патогенетической цепочки, ведущей пациента к сердечно-сосудистой катастрофе, являются атерогенная дислипидемия и гипергликемия [4, 5]. Применение «ранних» неселективных β -АБ, сохраняющих высокую селективность к β_2 -адренорецепторам, вносит ятрогенный компонент в нарушение липидного и углеводного обменов. В метаанализе, включившем 94 492 пациента, показано, что применение β -АБ при АГ увеличивает риск развития сахарного диабета (СД) на 22% [6]. Результаты метаанализа (160 тыс. пациентов) показали, что применение β -АБ и диуретиков достоверно ассоциируется с более высоким риском развития СД, чем использование плацебо, а наименьший риск возникновения СД зафиксирован при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина [7].

Влияние β -АБ на углеводный обмен осуществляется посредством β_2 -адренорецепторов, через эти же рецепторы регулируются секреция инсулина и глюкагона, гликогенолиз в мускулатуре и синтез глюкозы в печени. Как следствие эти препараты увеличивают риск развития СД, а при его наличии ухудшают контроль гликемии и липидемии, несмотря на проводимую сахароснижающую терапию [8].

Метаболические осложнения фармакотерапии направили научный потенциал фармацевтики последних десятилетий на создание β -АБ с высоким профилем безопасности. Прорыв в увеличении афинности ксенобиотика к β_1 -адренорецепторам обеспечил **небиволола гидрохлорид** [9–11]. Оригинальный препарат небиволола гидрохлорид (Небилет®, производство компании «Берлин-Хеми/ А. Менарини», Германия) представляет собой рацемическую смесь D-небиволола и L-небиволола в соотношении 1:1. Конкурентную высокоселективную блокаду β_1 -адренорецепторов вызывает D-небиволол, имеющий связь с белками крови 98,1%. Нивелирование адренергических влияний обеспечивает гипотензивный эффект у пациентов с АГ как в покое, так и при физической нагрузке и стрессе [2]. В первых отечественных исследованиях по применению небиволола с 1999 г. в основном изучались основные эффекты препарата и его профиль безопасности. Л.И.Ольбинская и соавт. показали сочетание высокой антигипертензивной активности с хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности при-

менения небиволола у пациентов с мягкой и умеренной АГ [12]. По гипотензивной эффективности 5 мг небиволола соответствует 100 мг атенолола [13]. Высокая антигипертензивная эффективность препарата доказана в крупных клинических исследованиях. В 65 исследованиях, охвативших 2874 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавших небиволол, была показана его несомненная эффективность в среднем у 70% больных. Антигипертензивный эффект наступает через 2–5 дней, стойкий антигипертензивный эффект проявляется через 2 нед лечения, стабильное действие — через 1–2 мес [2, 14]. Лечение небивололом пациентов с АГ сопровождалось улучшением регуляторно-адаптивных возможностей организма, что проявилось в уменьшении ширины диапазона синхронизации сердечного и дыхательного ритмов, увеличении длительности развития синхронизации на минимальной границе [15]. Антигипертензивный эффект и органопротективное действие на органы-мишени получены при изучении комбинации препарата Небилет® с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента зофеноприлом (Зокардис®) [16]. Комбинированная терапия эналаприлом и небивололом у больных с хроническим пиелонефритом с нефрогенной АГ улучшила почечную гемодинамику и метаболизм оксида азота (NO) [17].

Инсулинорезистентность и вызванная ею компенсаторная гиперинсулинемия находится в основе патогенеза АГ при метаболическом синдроме, задействуя несколько механизмов: повышение активности симпатoadrenalовой системы и синтеза эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ (эндотелин-1, тромбоксан A_2) — и снижая секрецию таких мощных вазодилататоров, как простациклин и NO. L.van Bortel и соавт. проводилось полугодовое наблюдение за пациентами с АГ, принимающими Небилет® в суточной дозе 2,5–10 мг [18]. Оценивали состояние липидного спектра, микроциркуляцию, гемореологические характеристики до и после лечения методом конъюнктивальной биомикроскопии и с помощью лабораторных методов. Установлено корригирующее действие небиволола на исходно нарушенную микроциркуляцию за счет преимущественного действия на сосудистое и капиллярное звено. Длительное применение небиволола не сопряжено с отрицательным действием на липидный спектр плазмы, что особенно важно для профилактики появления ассоциированных с АГ клинических состояний, в частности, ИБС. Каждая составляющая «липидной триады» (гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и повышение фракции малых плотных частиц липопротеидов низкой плотности) представляет собой независимый фактор риска развития ИБС, а наличие всех компонентов у пациентов даже без СД увеличивает риск ИБС в 3–5 раз. Необходимо обеспечить метаболическую нейтральность базовых антиангинальных средств, особенно β -АБ, показания к которым общепризнаны при постинфарктном кардиосклерозе, стенокардии напряжения. Антиангинальное действие β -АБ базируется на снижении потребности миокарда в кислороде на фоне медикаментозного урежения ритма и снижения сократимости [3]. О.И.Шушляпин и соавт. изучили комбинацию Небилет® + Кардиомагнил® + аторвастатин у пациентов с ИБС и дислипидемией. Атерогенные фракции холестерина снизились, что было более достоверным при дислипидемии IV типа по сравнению с дислипидемией IIА и IIВ типов [19]. При долгосрочном применении небиволол улучшает показатели углеводного и липидного обмена, повышает чувствительность тканей к инсулину, уменьшает инсулинорезистентность, что очень важно у больных с метаболическим синдромом и СД [20, 21].

Не выявлено негативного влияния небиволола на показатели липидного обмена и уровень гликемии натощак, более того, глюкозотолерантный тест показал снижение уровня глюкозы сыворотки крови у пациентов, принимавших Небилет®, с 7,0 до 5,55 ммоль/л, что подтверждает наличие у препарата особых свойств, принципиально отличающих его от всех остальных β -АБ [22].

Данные Ю.В.Гаврилова и соавт. в сравнительном рандомизированном исследовании антиангинальной эффективности небиволола в средней дозе 7,5 мг и метопролола в средней дозе 175 мг/сут у больных со стабильной стенокардией напряжения показали увеличение продолжительности нагрузочной пробы до появления стенокардии и депрессии сегмента ST на электрокардиограмме, а также более эффективное уменьшение количества эпизодов «немой» ишемии миокарда на фоне приема небиволола по сравнению с метопрололом [23]. В сравнении с другими β -АБ антиишемическое действие небиволола дополнено уникальным свойством его левовращающего энантиомера RSSS-небиволола (L-небиволол). L-небиволол проявляет свойства мягкого вазодилатора за счет модуляции синтеза NO эндотелием сосудов с участием L-аргинина. Эндогенный NO, выделяемый эндотелием, является универсальным фактором-регулятором, вызывающим релаксацию сосудистой гладкомышечной стенки, ингибирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов, тормозящим пролиферацию гладкомышечных клеток, оказывающим цитопротекторное действие [24, 25]. При приеме небиволола внутрь происходит увеличение концентрации NO в плазме крови и улучшается вазодилатирующая функция эндотелия. Совершенствование вазодилатирующей функции эндотелия на фоне небиволола, повышение уровня нитратов/нитритов в плазме крови, нормализация показателей кислородтранспортной функции крови оптимизируют лечение как ИБС, так и АГ, причем не только на ранних стадиях заболевания, но и при АГ 3-й степени [26, 27]. Применение препарата Небилет® у больных АГ 2-й степени улучшало кислородное обеспечение тканей (увеличивался pO_2 , нормализовался $p50$, уменьшалось pCO_2). У пациентов с АГ 3-й степени под влиянием небиволола уменьшались проявления гипоксии (увеличивалось $p50$, уменьшалось pCO_2). Положительное влияние препарата на кислородтранспортную функцию крови объясняется увеличением синтеза NO, который может изменять сродство гемоглобина к кислороду. Высокая селективность и способность оптимизировать вазодилатацию обеспечивают особый статус препарата Небилет® при лечении стенокардии у мужчин в связи с отсутствием типичного для многих препаратов этой группы отрицательного влияния на эректильную функцию [28].

Наличие метаболического синдрома в значительной степени повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, в частности риск развития ишемического инсульта увеличивается в 1,5–2 раза (в 1,9 у мужчин и 1,52 у женщин) [29], риск развития ИБС – в 3 раза [30]. Такие факты обязывают врача индивидуализировать выбор лекарственного средства у пациентов с уже имеющейся кардиальной патологией и метаболическим синдромом.

Ниже представлен клинико-фармакологический разбор тактики кардиотропной фармакотерапии у пациента с сочетанной патологией.

Больной К., 59 лет, доставлен в приемное отделение стационара с жалобами на сильные головные боли в затылочной области пульсирующего характера, сопровождающиеся тошнотой, однократной рвотой, одышкой с затрудненным выдохом, учащенным сердцебиением, головокружением.

Объективно: состояние средней тяжести. Больной несколько возбужден, испуган. Кожные покровы чистые, повышенной влажности, отмечается гиперемия лица и шеи. В легких распространенные сухие экспираторные хрипы. Пульс – симметричный, напряжен, частый – 94 уд/мин; АД на правой руке – 195/100 мм рт. ст., на левой – 200/100 мм рт. ст. Границы сердца – левая – на 1,5 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии. Сердечные тоны звучные, ритмичные, акцент II тона на аорте. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 96 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Отеков нижних конечностей нет.

В процессе сбора *анамнеза* выяснилось, что пациент более 10 лет наблюдается в поликлинике по месту жительства по поводу АГ, а также, с его слов, «болезни сердца и бронхов». Курит до 10–13 сигарет в день. Пять лет назад обследовался в стационаре, периодически направлялся на консультации к специалистам краевой поликлиники, заключений консультантов, выписок с собой нет. Препараты принимает нерегулярно, в последние недели эпизодически лизиноприл, индапамид, ингаляции сальбутамола. За 3 дня до ухудшения состояния по совету приехавшего в гости родственника начал принимать 2 раза в сутки метопролол. Ночью проснулся от чувства нехватки воздуха с затруднением выдоха, далее в течение дня более 5–6 раз использовал ингалятор с нестойким положительным эффектом, в день вызова бригады скорой помощи усугубилась одышка, повысилось АД.

В приемном покое в связи с повышенным АД, тахикардией и признаками бронхообструкции терапевтом назначен верапамил внутривенно, после инъекции усилились головокружение и слабость, появились брадикардия, отмечалось снижение АД до 60/40 мм рт. ст. По данным электрокардиографического исследования верифицирована атриовентрикулярная блокада 2-й степени, пациент переведен в отделение интенсивной терапии, где проведена синдромальная терапия с положительным эффектом, гемодинамика стабилизировалась на целевых значениях. Пациент переведен в кардиологическое отделение. Консультирован пульмонологом, кардиологом, проведено клинико-лабораторное и инструментальное дообследование, верифицирован *диагноз*: гипертоническая болезнь III стадии. Риск 4. ИБС: стенокардия напряжения II функционального класса. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) средней степени тяжести, фаза обострения. Дислипидемия. Ожирение 2-й степени.

При выписке рекомендованы гипотиазид 12,5 мг/сут; комбинированный препарат амлодипина и периндоприла (10/8 мг), небиволол (Небилет®) 5 мг/сут.

Анализ клинико-фармакологических аспектов ведения пациента на разных этапах оказания помощи выявляет достаточно типичные ситуации. На догоспитальном этапе пациент имел низкую приверженность лечению и недостаточную осведомленность об опасности применения лекарственных средств вне врачебного назначения, что привело к приему противопоказанного ему из-за бронхообструктивного синдрома метопролола. Последствиями приема метопролола стали усугубление бронхообструкции, дальнейший самостоятельный прием симпатомиметика сальбутамола «по требованию» превысил допустимую инструкцией кратность и вызвал гипертонический криз и тахикардию. Повышение АД и суправентрикулярные тахикардии у пациентов с бронхообструктивным синдромом купируются традиционно не β -АБ, а недигидропиридиновым антагонистом кальция, и с этой точки зрения тактика была верна. Однако недоучет негативного взаимодействия метопролола, принятого пациентом до госпитализации в стационар, и введенного в приемном от-

делении верапамила привел к резкому усилению фармакодинамического взаимовлияния этих препаратов. Синергизм метопролола и верапамила в отношении хронотропного, инотропного и дромотропного эффектов вызвал выраженную брадикардию, гипотензию и атриовентрикулярную блокаду. При выписке обращает на себя внимание отсутствие детализации диагноза ХОБЛ и дислипидемии, отсутствие назначения статинов и препаратов, снижающих табачную зависимость. С учетом метаболических нарушений замена гипотиазида на индапамид является оптимальной. При появлении отека приоритетом будет пользоваться торасемид, так как он в отличие от индапамида имеет в инструкции показание «отекающий синдром» и является наиболее метаболически нейтральным диуретиком. В отношении метаболической нейтральности β -АБ именно Небилет® является доминирующей альтернативой в фармакотерапии кардиальной патологии. Фармакодинамика небиволола позволяет использовать его у разных категорий больных при АГ, ИБС, ХСН [31–34]. Особые свойства препарата Небилет® отличают его от других представителей своего класса и обуславливают хороший уровень ответа пациентов на терапию препаратом с одновременно более низкой частотой и выраженностью побочных явлений [35]. Позитивный эффект высокой аффинности к β_1 -адренорецепторам опосредует не только метаболическую нейтральность небиволола, но и минимизацию рисков других нежелательных явлений, связанных с блокадой β_2 -адренорецепторов, в частности, локализующихся на гладкомышечных клетках бронхов. Это крайне важно, так как ХОБЛ в экономически развитых странах прочно занимают 3–4-е место в ряду причин смерти, уступая только сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям [36–38].

Влияет ли наличие ХОБЛ на тактику выбора кардиотропных лекарственных средств? В клинических рекомендациях «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (пересмотр 2011 г.) подчеркивается, что лечение ИБС и АГ у пациентов с ХОБЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что эти заболевания следует лечить иначе при наличии ХОБЛ [39]. Большинство пациентов с ИБС показаны β -АБ как для лечения стабильной стенокардии, так и после инфаркта миокарда. Терапия селективными β_1 -АБ характеризуется высоким профилем безопасности, польза от назначения селективных β_1 -АБ при ИБС значительно больше, чем связанный с лечением потенциальный риск, даже у пациентов с тяжелой ХОБЛ [39]. Следовательно, небиволол, обладая наибольшей аффинностью к β_1 -адренорецепторам, в описанном нами клиническом случае является оптимальным β -АБ. Более чем у 1/2 больных ХОБЛ течение заболевания осложняется развитием хронического легочного сердца [40, 41], нарушениями ритма [42–44]. У многих пациентов, аналогично нашему клиническому случаю, ХОБЛ сопровождается тахикардией в ответ на гипоксию и ятрогенное влияние, связанное с приемом подавляющего большинства бронхолитиков. В разделе «Фармакодинамика» в инструкции к препарату Небилет® указано антиаритмическое действие, связанное с подавлением патологического автоматизма и замедлением атриовентрикулярной проводимости [2] без упоминания о нарушении ритма в качестве показания. В связи с этим представляют интерес соответствующие исследовательские работы Т.Е.Морозовой и Е.Р.Латыповой [45], в которых изучены характер и частота нарушений сердечного ритма и проводимости у больных с хроническим легочным сердцем в зависимости от клинико-функционального класса заболевания, а также эффективность небиволола у больных с экстрасистолией и мерцатель-

ной аритмией (фибрилляцией предсердий). В указанной работе не выявлены ухудшения пиковой скорости выдоха, показана клиническая эффективность применения небиволола у больных с экстрасистолией и мерцательной аритмией. С этими данными согласуются результаты сравнительного рандомизированного изучения дисперсии зубца Р – неинвазивного электрокардиографического предиктора фибрилляции предсердий, нормализация которого уменьшает риск развития данного нарушения ритма. Проводилось сравнение эффектов небиволола и атиенолола на длительность и дисперсию зубца Р у пациентов с мягкой и умеренной АГ, которые получали либо 5 мг небиволола, либо 50 мг атиенолола в сутки в течение 1 мес, что привело к снижению дисперсии зубца Р в обеих группах [46]. У пациента, описанного в нашем клиническом случае, препарат Небилет® в соответствии с описанной фармакодинамикой должен нивелировать учащение ритма, снизить потребность миокарда в кислороде и способствовать вазодилатации коронарных артерий за счет влияния на синтез NO с участием L-аргинина, что особенно важно с учетом верифицированной в стационаре стенокардии напряжения. Целевая ЧСС для таких пациентов 55–60 уд/мин, при необходимости для усиления отрицательного хронотропного эффекта возможно подключение ивабрадина.

Таким образом, применение селективного β -АБ небиволола у пациентов с сочетанной кардиопульмональной патологией (АГ, ИБС, ХОБЛ) является позитивным как в отношении эффективности и снижения риска полипрагмазии, так и в отношении метаболической нейтральности, что крайне важно в реальной клинической практике врачей разных специальностей, все чаще курирующих пациентов, имеющих нарушения углеводного обмена и дислипидемии.

Литература

1. Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Ю.Б.Белозова, В.К.Лепехина, В.Г.Жукеса, В.И.Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Государственный реестр лекарственных средств. URL: grls.rosminzdrav.ru/
3. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. Е.Е.Чазова, Ю.Н.Беленкова. М.: Ланнкетта, 2004: 6.
4. Gress TW, Nieto FJ, Sbarbaro E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med 2000; 342: 905–12.
5. Sharma AM, Pischon T, Hardt S et al. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: systematic analysis. Hypertension 2001; 37: 250–4.
6. Kovacic D, Marinsek M, Gobec L et al. Effect of selective and non-selective beta-blockers on body weight, insulin resistance and leptin concentration in chronic heart failure. Clin Res Cardiol 2008; 97 (1): 24–31.
7. Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369: 207–10.
8. Мамедов М.Н., Поддубская Е.А., Ковригина М.Н. и др. Первичная профилактика сахарного диабета: коррекция ранних нарушений углеводного обмена в кардиологической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8 (1): 81–7.
9. Van Nueten L, De Cree J. Nebivolol: Comparison of the effects of dl-nebivolol, d-nebivolol, l-nebivolol, atenolol, and placebo on exercise-induced increases in heart rate and systolic blood pressure. Cardiovasc Drugs Therapy 1998; 12: 339–44.
10. Van de Water A et al. Pharmacological and hemodynamic profile of Nebivolol, a chemically novel, potent and selective β_1 -adrenergic antagonist. J Cardiovasc Pharm 1998; 11: 552–63.
11. Nuttall SL, Routledge HC, Kendall MJ. A comparison of the beta1-selectivity of three beta1-selective beta-blockers. J Clin Pharm Ther 2003; 28 (3): 179–86.
12. Ольбинская Л.И., Вартамова О.А., Хапаев Б.А. Антигипертензивная эффективность и безопасность долгосрочной терапии β_1 -кардиоселективным адреноблокатором небивололом при монотерапии или в комбинации с

- гидрохлоротиазидом у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. журн.* 1999; 5.
13. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивакин В.Т. Активация симпатической нервной системы при ожирении. Как повлиять на энергетический гомеостаз? *Артериальная гипертензия*. 2011; 17 (2): 102–14.
14. Ambrosioni E, Borghi C. Tolerability of nebivolol in clinical trials comparing it with other selective beta-blockers in the treatment of hypertension. A meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prevent* 2005; 12 (1): 27–35.
15. Самородская Н.А., Компаниец О.Г., Иванчура Г.С., Пономарева А.И. Бета-адреноблокаторы в лечении сочетанной сердечно-сосудистой патологии и коррекции регуляторно-адаптивных возможностей пациентов с артериальной гипертензией, в том числе в сочетании с сохранением. Краснодар: МУЗ ГБ № 2, 2011; 13 (1): 1–7. URL: <http://vestnikmldol.ru/pdf/11/01/05.pdf>
16. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Антигипертензивная эффективность и влияние на состояние органов-мишеней терапии зифеноприлом, в том числе в сочетании с небивололом. *Рос. кардиол. журн.* 2007; 6: 42–50.
17. Абазжанова Н.Р., Даминов Б.Т. Особенности почечной гемодинамики и метаболизма оксида азота в ходе коррекции нефрогенной артериальной гипертензии эналаприлом и небивололом. *Врач-аспирант*. 2009; 3: 248–52.
18. Van Bortel LM, Bulpiet C, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1060–6.
19. Шушлятин О.И., Шелест А.Н., Шумова Н.В. и др. Ловастатин и аторвастатин + Небилет + кардиомагнил в терапии дислипидемии. Серия «Медицина. Фармация». Научные ведомости. 2011; 10 (105): 70–6.
20. Ахмедова О.О., Гаврилов Ю.В., Петрий В.В. и др. Антигипертензивная эффективность кардиоселективных бета-адреноблокаторов – метопролола и небиволола при монотерапии у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом II типа. *Рос. кардиол. журн.* 2003; 2: 44–8.
21. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Гемодинамические и клинические эффекты фармакологической модуляции синтеза оксида азота в сосудистом эндотелии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. журн.* 2004; 5.
22. Морозова Т.Е., Шилов Е.М., Белобородова А.В., Андрущишина Т.Б. Метаболический синдром и хроническая болезнь почек. Возможности Небилета. *Cons. Med.* 2010; 5 (12): 125–30.
23. Гаврилов Ю.В., Сулимов В.А., Маколкин В.И. Небиволол в лечении стабильной стенокардии напряжения. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 3 (2): 11–5.
24. Ignarro LJ, Napoli C. Novel features of nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase, and atherosclerosis. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 17–23.
25. Kapila V, Sellke FW, Suuronen EJ et al. Nitric oxide and the angiogenic response: can we improve the results of therapeutic angiogenesis? *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14 (1): 37–44.
26. Пронько Т.П., Лис М.А. Влияние β-селективного адреноблокатора Небилета на функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией. *Здравоохранение*. 2003; 12: 9–11.
27. Pronko TP, Zinchuk VV. Effect of nebivolol on blood oxygen transport indices and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Clin Physiol Funct Imaging* 2009; 29: 170–6.
28. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Особенности лекарственной терапии стенокардии у мужчин. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13 (2): 61–4.
29. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385–90.
30. Isomaa B, Lahti K, Almgren P et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24 (4): 683–9.
31. Маркова Л.И., Самсонова И.В., Самойленко Т.Н., Радзевич А.Э. Влияние небиволола на микроциркуляцию, гемореологию, липидный спектр крови у больных артериальной гипертензией. *Мед. помощь*. 2009; 1: 34–6.
32. Хурс Е.М., Зиновьева Ю.А., Поддубная А.В., Смоленская О.Г. Влияние небиволола на процессы ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией без хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2007; 47 (12): 15–20.
33. Гаврилов Ю.В., Сулимов В.А., Маколкин В.И. Небиволол в лечении стабильной стенокардии напряжения. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 3 (2): 11–5.
34. Гуревич М.А., Санина Н.П., Хохлова Т.Ф., Бувалицев В.И. Оценка клинико-гемодинамического действия небиволола у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. журн.* 2001; 2.
35. Cockcroft J. Nebivolol: a review. *Exp Opt Pharmacother* 2004; 5 (4): 893–9.
36. Talikka M, Sierro N, Ivanov NV et al. Genomic impact of cigarette smoke, with application to three smoking-related diseases. *Critical Rev Toxicol* 2012; 42 (10): 877–89.
37. Wilker EH, Alexeeff SE, Poon A et al. Candidate Genes for Respiratory Disease Associated with Markers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Elderly Men. *Atherosclerosis* 2009; 206 (2): 480–5.
38. Cui H, Miao D-M, Wei Z-M et al. Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to 2010. *J Geriatr Cardiol* 2012; 9: 5–10.
39. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. Под ред. А.С.Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012.
40. Lewis MJ, Short AL, Lewis KE. Autonomic nervous system control of the cardiovascular and respiratory systems in asthma. *Respir Med* 2006; 100: 1688–705.
41. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М.: Медицина, 2000; с. 11–25.
42. Гросу А.А., Штырбул А.А., Шевченко Н.М. Нарушения сердечного ритма у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких (обзор). *Терапевт. арх.* 1988; 12: 133–6.
43. Добротворская Т.Е., Химочко Т.Г., Орлова О.П., Гордина О.В. Хроническое легочное сердце: результаты суточного мониторинга ЭКГ. В кн.: Вопросы кардиологии. Тезисы докладов I съезда кардиологов Казахстана. Алма-Ата, 1991; с. 81.
44. Лысый Ю.С. Нарушение сердечного ритма у больных с хроническим легочным сердцем. Дис. ... канд. мед. наук. Минск, 1999.
45. Морозова Т.Е., Латыпова Е.Р. Больной артериальной гипертензией и с метаболическим синдромом: какой β-адреноблокатор выбрать? *Cons. Med.* 2013; 10 (15): 5–8.
46. Гунсер М., Фетцер Д.В., Гунес Й. и др. Сравнение влияния небиволола и атенолола на дисперсию зубца Р у пациентов с гипертонической болезнью. *Кардиология*. 2008; 48 (4): 42–5.

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хеми/А.Менарини»



Роль процесса обучения больных сахарным диабетом типа 2 принципам самоконтроля и профилактики патологии нижних конечностей

Л.А.Жукова, А.А.Гуламов, Е.В.Кузнецов

Кафедра эндокринологии ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет Минздрава России

Синдром диабетической стопы (СДС) – грозное осложнение сахарного диабета (СД), приводящее к ампутациям нижних конечностей (НК) и ограничению разных видов жизнедеятельности пациента. Как можно более полное устранение этих ограничений и создание полноценного образа жизни для больных СД с поражениями НК – важная задача диабетологии. Одним из способов ее решения следует считать обучение пациентов управлению своим заболеванием. В процессе опроса у значительной части (49,2%) больных было установлено неадекватное отношение к своему заболеванию [1].

По данным наших исследований, у пациентов с СД типа 2, нуждающихся в оказании медицинской помощи в условиях эндокринологического стационара, среднее число хронических осложнений составило $4,09 \pm 0,03$ на 1 пациента. При этом наиболее распространенными из них являлись диабетическая нейропатия (86,62%), ангиопатия НК (83,85%) и диабетическая ретинопатия (83,29%). Первые два осложнения непосредственно патогенетически связаны с развитием СДС, который встречался у 8,08% госпитализированных в эндокринологический стационар [2].

Риск развития СДС с язвенным дефектом у каждого пациента с СД в России в течение жизни составляет около 15%. Частота образования язвенных дефектов стоп при СД (новые случаи в течение 1 года) находится на уровне 1–4,1%, распространенность (накопленные случаи СДС в популяции) составляет 4–10%. Частота ампутаций НК вследствие СДС у пациентов с СД – 2,1–13,7 на 1 тыс. пациентов в разных регионах. Смертность прооперированных пациентов в течение 1-го года после ампутации достигает 40%, в течение трех лет – 35–65%. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, подавляющее большинство (до 80%) ампутаций может быть предотвращено при надлежащих профилактике и лечении поражений стоп у пациентов [3].

Прогресс в лечении пациентов с СДС в России как результат совершенствования системы длительного наблюдения за пациентами (внедрение новых методов диагностики и лечения, открытие кабинетов «Диабетическая стопа», обучение специалистов и др.) реализовался в виде значительного снижения числа ампутаций при СД, однако существует ряд нерешенных проблем. К их числу можно отнести недостаточно эффективное выявление и наблюдение пациентов с высоким риском СДС в условиях амбулаторного звена оказания медицинской помощи населению. Кроме того, чрезвычайно большое значение имеют отношение пациентов к своему заболеванию и уровень знаний о СД и его осложнениях. Недостаточный уровень знаний у пациентов и отсутствие мотивации к сотрудничеству с врачом в достижении контроля СД приводит к неэффективной профилактике осложнений. А несвоевременное обращение пациентов за медицинской помощью – к появлению запущенных случаев осложнений СД, включая СДС.

Для повышения эффективности работы диабетологической службы г. Курска нами была разработана **спе-**

циальная программа обучения больных СД с поражениями НК как комплекс мероприятий на пути к полноценному образу жизни таких пациентов.

Цель программы – повышение уровня знаний пациентов с СД в группах риска развития СДС о мерах по профилактике поражений НК, целенаправленное обучение больных СД принципам самоконтроля своего состояния и профилактике поражений НК.

Задачи программы:

- 1) создание условий для достижения пациентами адекватного метаболического контроля;
 - 2) профилактика осложнений СД, в том числе СДС.
- Программа разработана на курс занятий с группой больных из 6–8 человек в течение 10 дней. Занятия проводились ежедневно в течение 60 мин. Общая длительность курса – 10 ч. Тематика занятий была следующей:
1. Что такое СД.
 2. Принципы диеты при диабете. Расчет суточного калоража.
 3. Гипергликемия и гипогликемия: их предотвращение.
 4. Факторы риска при атеросклерозе. Нормализация массы тела и артериального давления (АД).
 5. Физические упражнения и СД.
 6. Поздние осложнения СД. Уход за стопами.
 7. Инсулинотерапия.
 8. Техника введения инсулина. Правила его хранения.
 9. Техника самоконтроля гликемии.
 10. Тестовый контроль усвоения программы.

По академической системе (врач–пациент) проводилось обучение больных с диабетической нейропатией и ишемической или нейропатической формой СДС, имевших в анамнезе язвенно-некротические поражения стоп или остеоартропатию, а также пациентов с диабетической полинейропатией без СДС.

Было проведено исследование, целью которого являлась оценка эффективности обучения пациентов с СД типа 2 как фактора, модифицирующего прогноз в отношении развития/прогрессирования СДС путем формирования правильного образа жизни пациентов.

Кроме того, исследование должно было оценить такие параметры, как:

- 1) исходный уровень знаний пациентов о контроле СД и профилактике поражения НК;
- 2) выживаемость знаний пациентов через 3 и 6 мес после обучения;
- 3) влияние обучения на показатели контроля СД и применение пациентами правил ухода за стопами через 3 и 6 мес.

Дизайн исследования. Исследование проводилось в 2012–2013 гг. на базе Курского диабетологического и эндокринологического центра с привлечением врачей-преподавателей Школы сахарного диабета и врачей-хирургов кабинета «Диабетическая стопа».

В обучении участвовали 3 группы пациентов с разными поражениями НК:

- 1-я – больные СД типа 2 без нейропатии (30 человек);
- 2-я – пациенты с диабетической полинейропатией без СДС (30 человек);

- 3-я – пациенты с ишемической или нейропатической формой СДС, имевшие в анамнезе язвенно-некротические поражения стоп и/или остеоартропатию (30 человек).

Исследование выполнялось по следующему плану:

1. Исходная оценка уровня знаний пациентов о своем заболевании, принципах диетотерапии, медикаментозного лечения, самоконтроля, профилактики поражения НК с помощью специально разработанного опросника (1-й визит).
2. Оценка показателей метаболического контроля СД (гликированный гемоглобин – HbA_{1c}, средняя тощаковая и постпрандиальная гликемия – ППГ – за 3 дня, липиды крови), средние значения АД за 3 дня, индекс массы тела (ИМТ), осмотр стоп (1-й визит).
3. Обучение пациентов в группах по структурированной программе в течение 10 дней.
4. Повторная оценка уровня знаний пациентов на визитах через 3 и 6 мес после обучения с помощью опросников (2 и 3-й визит).
5. Повторная оценка показателей метаболического контроля, АД, ИМТ – через 3 и 6 мес после обучения, осмотр стоп (2 и 3-й визит).

Уровень знаний пациентов до и после обучения определялся по специально разработанной анкете, которая содержала группы вопросов для оценки знаний пациентов по разделам: знания о своем заболевании, об осложнениях СД (включая поражение НК), о принципах диеты и снижения массы тела, о самоконтроле гликемии, о контроле липидов крови и АД, о медикаментозной терапии СД, об уходе за стопами. По каждому разделу уровень знаний оценивался по 10-балльной системе от 0 («знания отсутствуют») до 10 баллов («отличные знания»), затем рассчитывался средний показатель по всем разделам. Опросник для 3-го визита содержал дополнительные вопросы об изменениях в диете, сахароснижающей терапии, лечении сопутствующих заболеваний, физической активности за последние 6 мес.

По данным дневников самоконтроля определялись показатели гликемии: средняя гликемия натощак за 3 дня и средняя ППГ за 3 дня (измерения через 2 ч после каждого приема пищи). Для измерения гликемии всеми пациентами использовались глюкометры «Контур ТС» (Contour TS).

Осмотр стоп проводился с целью оценки правильности выполнения пациентами рекомендаций по уходу за стопами (правильность подрезания ногтей и их состояние, наличие гиперкератозов, трещин, потертостей, состояния кожи). Ухоженность стоп определялась по 10-балльной системе от 0 («неудовлетворительный уход») до 10 баллов («отличный уход») врачом кабинета «Диабетическая стопа» с учетом изменений стоп на фоне нейропатии и СДС.

Пациенты имели разные схемы сахароснижающей терапии, получали лечение сопутствующих заболеваний. В процессе наблюдения пациентов специальных изменений в схему лечения не вносилось, любая коррекция лечения основного и сопутствующих заболеваний имела штатный характер и осуществлялась врачами поликлиник в рамках ведения пациентов.

Результаты и обсуждение

Обследованные группы пациентов были сопоставимы по числу (по 30 человек в группе – 15 мужчин и 15 женщин) и возрасту (группа 1 – 56,41±4,13 года, группа 2 – 58,17±3,97 года, группа 3 – 55,04±8,39 года; $p>0,05$). Исходя из отбора пациентов в группы по наличию и степени выраженности диабетического поражения НК, больные отличались по длительности анамнеза СД типа 2 ($p<0,05$). Наименьший стаж заболевания установлен у пациентов группы 1 без нейропатии (0,93±0,14 года), наибольший – у группы 3

с СДС – 13,29±4,27 года. Пациенты группы 2 с проявлениями нейропатии без СДС имели длительность анамнеза 5,72±2,11 года (см. таблицу).

Результаты оценки исходного уровня знаний были следующими: наиболее высокий уровень знаний имели пациенты из группы 1 (не имеющие диабетической нейропатии) – 6,36±0,19 балла. У большинства из них СД типа 2 был выявлен недавно, и они проходили курс обучения в Школе сахарного диабета. Лица из группы 2 имели несколько более низкий исходный уровень знаний – 5,11±0,21 балла. Наиболее низким (и неудовлетворительным) этот показатель был у пациентов из группы 3 (больные с СДС) – 3,17±0,46 балла.

Структура исходных знаний пациентов существенно отличалась в разных группах. Так, в группе 1 пациенты хорошо знали информацию о своем заболевании, о самоконтроле гликемии, принципах диеты и снижения массы тела, в группе 2 лучше ориентировались в осложнениях СД и самоконтроле гликемии, а пациенты из группы 3 показали приблизительно одинаковый уровень знаний по всем разделам. При этом уровень субъективного контроля (понимание пациентом своей ответственности за происходящие изменения в самочувствии и состоянии здоровья) был средним в группах 1 и 2 и низким в группе 3. Кроме того, у пациентов группы 3 отсутствовала установка на активный самоконтроль.

Как видно из таблицы, через 3 мес после обучения уровень знаний во всех группах был выше исходного, а через 6 мес несколько снизился, однако у всех групп превышал исходные значения: в группах 1 и 2 знания стали хорошими (7–8 баллов), в группе 3 – удовлетворительными (6–7 баллов). При этом знания пациентов стали более равномерно охватывать все разделы, уровень субъективного контроля стал высоким в группах 1 и 2 и средним в группе 3. У всех пациентов появилась установка на активный самоконтроль.

Исходный уровень HbA_{1c} существенно отличался в разных группах. Как и следовало ожидать, наиболее низкий уровень HbA_{1c} был у пациентов из группы 1 – 7,23±0,14%, самый высокий – у больных группы 3 (лица с СДС) – 10,04±0,17%. Пациенты из группы 2 занимали промежуточное положение: 8,71±0,18% ($p<0,05$). Среди пациентов группы 1 уровень HbA_{1c} соответствовал индивидуальным целевым значениям в 53,33% случаев, в группе 2 – в 13,33% случаев, в группе 3 таких пациентов не было.

В результате обучения в группе 1 средний уровень HbA_{1c} существенно не менялся, но имел тенденцию к снижению через 3 мес и к повышению – через 6 мес ($p>0,05$). Число пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} через 6 мес, имело тенденцию к увеличению и составило 66,67% ($p>0,05$).

В группах 2 и 3 к 3-му месяцу имело место статистически значимое снижение HbA_{1c} с 8,71±0,18 до 8,12±0,12% (на 0,6%) и с 10,04±0,17 до 8,69±0,15% (на 1,3%) соответственно ($p<0,05$). Показатели HbA_{1c} к 6-му месяцу у пациентов указанных групп имели тенденцию к дальнейшему снижению.

У всех пациентов имели место проявления дислипидемии. Уровень общего холестерина (ОХС) был повышен у большинства больных (от 93,33 до 100% в разных группах). Величина данного показателя была выше в группах 2 и 3 (соответственно 6,26±0,21 и 6,62±0,25 ммоль/л) и несколько ниже в группе 1 – 5,52±0,11 ммоль/л ($p<0,05$). После курса обучения через 3 и 6 мес на визитах отмечено незначительное снижение ХС до приблизительно одинакового уровня во всех группах – 5,21–5,55 ммоль/л (лабораторная норма – 0,00–5,30 ммоль/л).

Показатель ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) также был повышен (лабораторная норма – до 3,4 ммоль/л) у всех пациентов и был выше в группах 2 и

3 (соответственно $4,52 \pm 0,17$ и $4,44 \pm 0,16$ ммоль/л) по сравнению с больными группы 1 – $3,53 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,05$). Через 3 мес после курса обучения уровень ХС ЛПНП снизился во всех группах на 12–16%. Через 6 мес в группе 1 данный показатель имел тенденцию к повышению, а в группах 2 и 3 сохранилась тенденция к дальнейшему снижению.

Уровень ХС липопротеинов высокой плотности у большинства пациентов не имел статистически значимых изменений до и после обучения.

Показатели триглицеридов также были исходно повышенными у всех пациентов. Их уровень был выше у лиц из групп 2 и 3 (соответственно $2,87 \pm 0,13$ и $3,19 \pm 0,12$ ммоль/л) и ниже у пациентов группы 1 ($2,39 \pm 0,11$ ммоль/л; $p < 0,05$). Через 3 мес уровень триглицеридов во всех группах статистически значимо снизился (в группе 1 в среднем на $15,9 \pm 0,14\%$, в группе 2 на $26,82 \pm 0,21\%$, в группе 3 на $32,91 \pm 0,28\%$) и достиг общего уровня $1,90$ – $2,02$ ммоль/л. Через 6 мес показатель имел тенденцию к дальнейшему медленному снижению.

Показатели гликемии натощак исходно были наиболее высокими у пациентов группы 3 ($10,54 \pm 0,44$ ммоль/л), у больных из групп 1 и 2 – несколько ниже и сопоставимы (соответственно $8,14 \pm 0,31$ и $8,78 \pm 0,22$ ммоль/л; $p < 0,05$). Через 3 мес после обучения уровень гликемии натощак снизился и стал соответствовать индивидуальным целевым значениям у 65,81% больных 1-й группы, 44,96% в группе 2 и 26,15% в группе 3. На 3-м визите через 6 мес после обучения уровень гликемии натощак имел тенденцию к росту. В группе 3 показатели тощачной гликемии превышали соответствующие значения у пациентов групп 1 и 2.

Средние показатели ППГ исходно у большинства пациентов выходили за пределы индивидуальных целевых значений. Наиболее высокими они были в группе 3 ($15,02 \pm 0,83$ ммоль/л), наиболее низкими – в группе 1 ($8,51 \pm 0,39$). Пациенты из группы 2 занимали промежуточное положение – $10,98 \pm 0,82$ ммоль/л ($p < 0,05$). В группе 1 гликемия после еды соответствовала индивидуальным целевым значениям у 40,00% пациентов, в группе 2 – у 13,33%, в группе 3 таких пациентов не было. После обучения через 3 мес средние значения ППГ стали ниже в группе 1 в среднем на $1,33 \pm 0,15$ ммоль/л, в группе 2 на $2,12 \pm 0,17$ ммоль/л, в группе 3 снижение было наиболее значимым и составило $3,83 \pm 0,17$ ммоль/л. Через 6 мес показатели гликемии в группах 1 и 2 имели тенденцию к росту, а в группе 3 – к дальнейшему снижению. На последнем визите показатели ППГ стали соответствовать индивидуальным целевым значениям в группе 1 у 60,00% пациентов, в группе 2 у 33,33% больных, в группе 3 у 20,00% пациентов.

Анализ дневников пациентов показал, что частота измерений гликемии и АД существенно отличалась среди пациентов разных групп. Так, в группе 1 пациенты в среднем выполняли по $9,16 \pm 1,03$ измерений гликемии и $8,86 \pm 0,93$ измерений АД в неделю. В группе 2 пациенты реже измеряли гликемию ($5,16 \pm 0,78$ раза в неделю) при сходной частоте измерений АД ($8,18 \pm 0,68$ раза в неделю). В группе 3 пациенты существенно реже выполняли контроль гликемии ($3,22 \pm 0,77$ раза в неделю) при более частом измерении АД ($12,45 \pm 0,72$ раза в неделю). Понедельный анализ частоты измерений гликемии у пациентов разных групп показал, что число измерений с каждой неделей становилось более редким и через 6 мес стало реже исходного в среднем на

Результаты обследования пациентов

	Группа 1 (пациенты без нейропатии)			Группа 2 (пациенты с нейропатией без СДС)			Группа 3 (пациенты с СДС)		
	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
Число пациентов	30			30			30		
Соотношение М:Ж, п	15:15			15:15			15:15		
Возраст, лет	$56,41 \pm 4,13$			$58,17 \pm 3,97$			$55,04 \pm 8,39$		
Длительность СД	$0,93 \pm 0,14$			$5,72 \pm 2,11$			$13,29 \pm 4,27^1$		

Оценка уровня знаний пациентов

Уровень знаний	$6,36 \pm 0,19$	$9,21 \pm 0,27^*$	$8,02 \pm 0,39^{*#}$	$5,11 \pm 0,21^1$	$9,09 \pm 0,18^*$	$7,49 \pm 0,26^{*#1}$	$3,17 \pm 0,46^{1,2}$	$7,25 \pm 0,25^{*1,2}$	$6,52 \pm 0,15^{*#1}$
----------------	-----------------	-------------------	----------------------	-------------------	-------------------	-----------------------	-----------------------	------------------------	-----------------------

Оценка показателей контроля СД

HbA _{1c} , %	$7,23 \pm 0,14$	$7,09 \pm 0,11$	$7,15 \pm 0,15$	$8,71 \pm 0,18^1$	$8,12 \pm 0,12^{*1}$	$7,92 \pm 0,18^{*1}$	$10,04 \pm 0,17^{1,2}$	$8,69 \pm 0,15^{*1,2}$	$8,55 \pm 0,16^{*1,2}$
ОХС, ммоль/л	$5,52 \pm 0,11$	$5,21 \pm 0,10^*$	$5,34 \pm 0,09$	$6,26 \pm 0,21^1$	$5,41 \pm 0,11^*$	$5,43 \pm 0,10^*$	$6,62 \pm 0,25^1$	$5,55 \pm 0,14^*$	$5,51 \pm 0,09^*$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,53 \pm 0,12$	$2,94 \pm 0,09^*$	$3,13 \pm 0,10^*$	$4,52 \pm 0,17^1$	$3,85 \pm 0,12^{*1}$	$3,70 \pm 0,11^{*1}$	$4,44 \pm 0,16^1$	$3,91 \pm 0,09^{*1}$	$3,68 \pm 0,08^{*1}$
Триглицериды, ммоль/л	$2,39 \pm 0,11$	$2,01 \pm 0,10^*$	$1,79 \pm 0,10^*$	$2,87 \pm 0,13^1$	$2,10 \pm 0,12^*$	$1,90 \pm 0,09^*$	$3,19 \pm 0,12^1$	$2,14 \pm 0,09^*$	$2,02 \pm 0,08^*$
Средняя гликемия натощак, ммоль/л	$8,14 \pm 0,31$	$7,09 \pm 0,28^*$	$7,23 \pm 0,33^*$	$8,78 \pm 0,22$	$7,59 \pm 0,26^*$	$8,04 \pm 0,28^*$	$10,54 \pm 0,44^{1,2}$	$8,77 \pm 0,36^{*1,2}$	$9,42 \pm 0,37^{1,2}$
Средняя ППГ, ммоль/л	$8,51 \pm 0,39$	$7,13 \pm 0,22^*$	$7,45 \pm 0,40^*$	$10,98 \pm 0,82^1$	$8,77 \pm 0,74^{*1}$	$9,01 \pm 0,67^{*1}$	$15,02 \pm 0,83^{1,2}$	$11,06 \pm 0,57^{*1,2}$	$10,31 \pm 0,45^{*1}$
Изменение массы тела, кг	–	$0,11 \pm 0,78$	$0,19 \pm 0,72$	–	$0,10 \pm 0,64$	$0,42 \pm 0,87$	–	$0,12 \pm 0,78$	$0,09 \pm 0,65$

Оценка качества ухода за стопами

Уход за стопами	$4,01 \pm 0,13$	$9,16 \pm 0,21^*$	$7,44 \pm 0,19^{*#}$	$4,78 \pm 0,21^1$	$9,02 \pm 0,11^*$	$7,25 \pm 0,15^{*#}$	$5,55 \pm 0,16^{1,2}$	$9,24 \pm 0,15^*$	$8,03 \pm 0,18^{*#1,2}$
-----------------	-----------------	-------------------	----------------------	-------------------	-------------------	----------------------	-----------------------	-------------------	-------------------------

Примечание:

^{1,2,3} – отличается от соответствующего показателя группы с указанным номером ($p < 0,05$);

^{*}отличается от исходного показателя внутри данной группы ($p < 0,05$);

[#]отличается от показателя «через 3 мес» внутри данной группы ($p < 0,05$).

38–42%. Измерения гликемии выполнялись глюкометром «Контур ТС» (Contour TS), технических отказов за период наблюдения пациентов не было.

На момент включения в исследование 93,33–100,0% пациентов в каждой группе имели артериальную гипертензию; все пациенты не достигали целевых значений АД на текущей гипотензивной терапии. За период наблюдения у пациентов всех групп не выявлено статистически значимых изменений цифр систолического и диастолического АД ($p>0,05$).

Проанализирована динамика массы тела пациентов. Исходно все пациенты (100,00%) имели ожирение алиментарно-конституционального генеза (1-й степени – 68,89%, 2-й – 31,11%). В процессе наблюдения масса тела через 3 и 6 мес существенно не изменялась, но имела тенденцию к увеличению ($p>0,05$).

Результаты оценки состояния стоп до и после обучения были следующими. До начала обучения состояние ухоженности стоп было лучшим у пациентов, уже имеющих диабетическую полинейропатию (4,78±0,21 балла) и СДС (5,55±0,16 балла). У пациентов без нейропатии уровень мотивации на правильный уход за стопами был ниже (оценка качества ухода составила 4,01±0,13 балла; $p<0,05$). Таким образом, до начала обучения уровень мотивации на уход за стопами у пациентов в значительной степени определялся наличием и выраженностью клинических проявлений диабетической нейропатии, ангиопатии НК и СДС.

Через 3 мес после обучения качество ухода за стопами у пациентов всех групп было на достаточно высоком уровне и составило 9,02–9,24 балла. На 3-м визите (через 6 мес) качество ухода за стопами у всех пациентов несколько снизилось до 7,44–8,03 балла. При этом более качественным уходом за стопами отличались пациенты 3-й группы, имеющие актуализирующий фактор в виде СДС (8,03±0,18 балла).

Анализ ответов пациентов в опроснике по изменению образа жизни за последние 6 мес после курса обучения показал следующее. Более тщательное соблюдение диеты подтвердили 93,33% пациентов из группы 1, 86,67% из группы 2 и 73,33% больных из группы 3. Дополнительные физические нагрузки в свой образ жизни ввели 20,00% лиц из группы 1, из группы 2 – 16,67%, из группы 3 – 6,67% пациентов. Регулярный самоконтроль гликемии и АД с ведением дневника подтвердили 76,67% больных из группы 1, 83,33% из группы 2 и 76,67% пациентов из группы 3. Изменения в схеме сахароснижающей терапии за истекшие 6 мес были у всех пациентов (увеличение доз, добавление новых препаратов, включая инсулины). Изменения в схеме лечения сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений СД отметили в группе 1 40,00% пациентов, в группе 2 – 50,00%, в группе 3 – 53,33% больных. При этом во всех группах инициатива об усилении сахароснижающей терапии исходила от самих больных в 16,67–20,00% случаев.

Анализ исходной ситуации показал, что у пациентов всех групп исходный общий уровень знаний имел взаимосвязь средней силы со всеми приведенными в таблице показателями* и не отличался в группах 1, 2 и 3 (данные приводятся для всех пациентов без учета группы): по уровню HbA_{1c} ($r=-0,68$; $p<0,001$), ХС ЛПНП ($r=-0,55$; $p<0,05$), триглицеридов ($r=-0,71$; $p<0,001$), показателем средней гликемии натощак ($r=-0,74$; $p<0,001$), показателем средней ППГ ($r=-0,73$; $p<0,001$), среднего систолического АД ($r=-0,65$; $p<0,001$), среднего диастолического АД ($r=-0,67$; $p<0,001$), массы тела ($r=0,51$; $p<0,05$). Характер указанных взаимосвязей по показателям через 3 и 6 мес не менялся.

Модификация образа жизни больных СД является неотъемлемой частью терапии СД. В понятие образа

жизни входят и изменение характера питания, и физическая нагрузка, и самоконтроль уровня гликемии, и некоторые другие параметры. Обучение пациентов повышает суммарный уровень их знаний, изменяет отношение к своему заболеванию, повышает уровень мотивации к выполнению рекомендаций лечащего врача. Эффект от повышения грамотности пациентов, как правило, позитивно сказывается и на результатах лабораторного контроля, что и было продемонстрировано в нашем исследовании.

Таким образом, обучение больных – важный фактор, снижающий риск поздних осложнений и влияющий на прогноз заболевания.

Проведение самоконтроля позволяет улучшить контроль гликемии за счет своевременной коррекции сахароснижающей терапии и изменения пищевого поведения пациентами. Важно, чтобы глюкометр был удобен для применения даже пожилым пациентам, и глюкометр «Контур ТС» (Contour TS), используемый для самоконтроля в нашем исследовании, показал себя надежным и удобным помощником.

Для определения уровня гликемии в приборе «Контур ТС» 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, быстрое время измерения – 8 с; для проведения исследования требуется маленький размер капли крови (0,6 мкл). В тест-полосках используется фермент, предотвращающий влияние на результат неглюкозных сахаров, медиаторов (например, ацетилсалициловой кислоты). Точности измерения гликемии способствует функция распознавания «недозаполнения» полоски.

Выводы

1. Обучение пациентов с СД формированию надлежащего образа жизни, установок на контроль заболевания и сотрудничество с лечащим врачом является перспективным и мощным ресурсом для повышения эффективности лечения больных СД типа 2 и снижения факторов риска развития и прогрессирования поражений НК.
2. Необходимы повторные курсы обучения пациентов для поддержания надлежащего уровня знаний и установок на контроль заболевания. Для пациентов без нейропатии – 1 раз в 1,5 года, с нейропатией – 1 раз в 1 год, с СДС – 1 раз в 6 мес.
3. В программе обучения необходимо широкое освещение вопросов снижения массы тела и популяризации контроля АД для создания мотивации на эффективную модификацию этих факторов риска.

Литература

1. Жукова ЛА. Результаты внедрения структурированной программы обучения у больных с синдромом диабетической стопы. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2000; (4): 6–8.
2. Гуламов АА. Медико-социальная характеристика госпитализированных больных сахарным диабетом в условиях эндокринологического отделения многопрофильной больницы. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2006; (4): 50–2.
3. Галстян Г.Р., Сергеева С.В., Игнатьева В.И. и др. Клинико-экономическое обоснование стоимости квоты на лечение пациентов с синдромом диабетической стопы. Сахарный диабет. 2013; (3): 71–83.
4. Токмакова А.Ю. Современная концепция диагностики и лечения хронических ран у больных с синдромом диабетической стопы. Сахарный диабет. 2009; (1): 14–7.

*Характер взаимосвязи перечисленных показателей определялся методом корреляционного анализа. По величине полученного коэффициента корреляции можно судить о силе взаимосвязи (взаимовлияния) любых двух анализируемых параметров (они анализируются попарно). Если коэффициент корреляции более 0,75 – взаимосвязь между двумя параметрами сильная, 0,5–0,75 – средней силы, 0,25–0,5 – слабая. Если коэффициент со знаком «-», то взаимосвязь обратная.

Оригинальный аторвастатин в комплексной терапии больных с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий

А.В.Руденко¹, Б.А.Руденко²

¹ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва;

²ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

Гиполипидемическая терапия занимает центральное звено в комплексной медикаментозной профилактике атеросклероза и его осложнений. Один из наиболее известных и широко применяемых препаратов этой группы оригинальный аторвастатин – Липримар® (Pfizer) доказал свою высокую эффективность как для первичной профилактики ишемической болезни сердца – ИБС (когда у пациента имеются только факторы риска ее развития), так и для вторичной (замедление прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и снижение риска осложнений). Такие крупные рандомизированные исследования, как ASCOT-LLA, TNT, CARDS, убедительно доказали, что благодаря эффективному достижению целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на терапии оригинальным аторвастатином в дозе 80 мг достоверно снижаются риск развития ИБС и частота возникновения осложнений при этой патологии [1–3]. У больных очень высокого риска (например, при наличии коморбидной патологии – сахарного диабета) достоверное улучшение прогноза наблюдалось даже при изначально невысоком уровне холестерина ЛПНП – 2 ммоль/л. Это имеет важное клиническое значение, поскольку наглядно иллюстрирует, что положительное влияние препарата Липримар® на отдаленный прогноз не исчерпывается достижением целевых значений ЛПНП. Когда мы говорим об эффективности применения оригинального аторвастатина с целью снижения риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, то не меньшую, а, может быть, даже большую роль отводим его плеiotропным – нелипидным механизмам действия. Эти свойства Липримара позволяют препятствовать атерогенезу, стабилизировать состояние атеросклеротической бляшки и в конечном счете – снижать риск развития серьезных осложнений у пациента [4–7].

Внимание исследователей к плеiotропным эффектам препарата Липримар® еще более возросло в последнее время в связи с бурным развитием эндоваскулярных технологий лечения ИБС и появившимися данными об улучшении результатов ангиопластики и стентирования на фоне лечения большими дозами этого средства. Так, целый ряд исследований продемонстрировал положительный эффект высоких доз аторвастатина при имплантации стентов в коронарные артерии: ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty), ARMYDA-ACS (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty – Acute Coronary Syndrome), ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty), STATIN STEMI (Efficacy of High Dose atorvaSTATIN Loading Before Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST Elevation Myocardial Infarction) [8–12]. Метаанализ 13 рандомизированных исследований по применению высоких доз статинов перед проведением коронарной ангиопластики показал 44% снижение частоты периоперационных инфарктов миокарда и серьезных сердечно-сосудистых

осложнений после вмешательства [13]. Безусловно, уменьшение частоты осложнений у пациентов, получивших высокие дозы Липримара перед проведением ангиопластики со стентированием, обусловлено не столько гиполипидемическим эффектом препарата, сколько его плеiotропными свойствами.

Таким образом, на сегодняшний день убедительно доказана способность препарата Липримар® снижать риск возникновения ИБС, улучшать прогноз при уже имеющейся ИБС, а также улучшать результаты эндоваскулярного лечения этого заболевания. В то же время эффективность гиполипидемической терапии (и, в частности, терапии аторвастатином) в профилактике цереброваскулярных осложнений у больных с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий является менее изученной областью. Современные рекомендации по тактике ведения больных с транзиторной ишемической атакой (ТИА) или ишемическим инсультом указывают на важность назначения агрессивной гиполипидемической терапии [14]. К сожалению, в реальной клинической практике при лечении этой категории пациентов в нашей стране не уделяется должного внимания, т.е., несмотря на то, что цереброваскулярные осложнения занимают одну из лидирующих позиций среди причин смертности и инвалидизации от сердечно-сосудистых заболеваний, профилактические меры задействуются недостаточно. Целью настоящей работы является анализ роли и места статинов (и, в частности, аторвастатина) в профилактике инсульта у больных с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий.

Атеросклероз экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий является причиной 25% случаев ишемических инсультов, что в структуре всех причин этой патологии занимает второе место после тромбозомболических осложнений при мерцательной аритмии. Распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий достаточно высока. Около 5% людей в возрасте старше 65 лет имеют атеросклеротическое поражение экстракраниального отдела сонных артерий со стенозированием просвета на 50% и более. У мужчин эта патология встречается практически в 2 раза чаще, чем у женщин [15–17]. Согласно результатам большого количества наблюдений, риск инсульта при стенозе более 50% составляет в среднем 5% в течение года наблюдения [17, 18]. При этом состоявшиеся ишемические эпизоды (ТИА или инсульт) увеличивают риск повторных цереброваскулярных осложнений до 15% в год.

Частота развития церебральных ишемических осложнений при стенозах брахиоцефальных артерий менее 50% составляет около 1% в год [17]. Тем не менее кроме величины бляшки на частоту развития неблагоприятных исходов влияют ее анатомо-морфологические особенности. Так, согласно консенсусу специалистов Американского общества по эхокардиографии, даже утолщение комплекса интима–медиа или наличие гемодинамически незначимой бляшки в сонной

артерии сопряжено с повышенным риском развития инсульта, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти или комбинации этих событий [19]. Богатые липидами структуры, некротизированные, имеющие повреждения фиброзного покрытия или признаки геморагий, повышают риск развития осложнений [20]. Таким образом, бляшки, не стенозирующие просвет каротидной артерии более 50%, при наличии эмбологенной структуры также могут иметь высокий риск развития ишемических церебральных событий. Существующие рекомендации профильных научных ассоциаций как в Европе, так и в Америке считают нецелесообразным проведение реваскуляризации при каротидных стенозах менее 50% [21–23]. И в этой ситуации существенная роль для профилактики церебральных осложнений отводится сбалансированной, оптимальной медикаментозной терапии. Несомненно, что для улучшения прогноза краеугольным камнем в этой терапии является лечение статинами.

Как было отмечено, статины проявляют свои положительные влияния на состояние бляшки посредством ЛПНП-независимого, плеiotропного действия. Снижение выраженности дисфункции эндотелия, торможение миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, уменьшение агрегации тромбоцитов на поверхности бляшки – все эти механизмы препятствуют прогрессированию атеросклероза и в конечном счете противостоят риску развития сердечно-сосудистых осложнений [24–29]. Один из наиболее значимых эффектов – противовоспалительное действие статинов, которое было продемонстрировано в ряде исследований на примере уменьшения уровня маркеров системного воспаления [30–34].

В исследовании **ATHEROMA** (Effects of Atorvastatin on Macrophage Activity and Plaque Inflammation Using Magnetic Resonance Imaging) оценивалось влияние низко- и высокодозовой терапии Липримаром на воспалительный процесс в атеросклеротической бляшке, диагностируемый с помощью определения степени накопления в ней сверхмалых суперпарамагнитных частиц оксида железа (ССОЖ) [35]. Повреждение и дисфункция эндотелия вызывают и поддерживают реакцию воспаления в артериальной стенке и позволяют накапливаться в субэндотелиальном пространстве ЛПНП. Окисленные частицы ЛПНП поглощаются макрофагами, в результате чего образуются «пенистые» клетки. Частицы ССОЖ, близкие по размеру к ЛПНП, проникают в атеросклеротические бляшки с повышенной эндотелиальной проницаемостью. Макрофаги поглощают инородные структуры, что позволяет визуализировать эти клеточные медиаторы воспаления при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В исследовании **ATHEROMA** были включены 47 пациентов с выявленной методом ультразвукографии степенью стеноза сонных артерий более 40% и накоплением ССОЖ внутри бляшки. В группе терапии 80 мг препарата Липримар® было выявлено выраженное снижение уровня воспаления внутри бляшки. Изменений в группе терапии 10 мг atorvastatina выявлено не было. Помимо этого количество микроэмболий, оцененное с помощью транскраниального доплера, на фоне приема 80 мг Липримара было значительно меньше, чем при приеме 10 мг. Разница составила 79% по истечении 6 нед и 94% – по окончании 12 нед наблюдения. Эти результаты наглядно демонстрируют, что прием высоких доз atorvastatina оказывает реальное благоприятное действие на стабилизацию бляшки.

Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, стенозирующее просвет сосуда более 50% по диаметру, является общепринятым показанием к проведению реваскуляризации. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта, проведение реваскуляризации це-

лесообразно при наличии стеноза 50–70% и неврологической симптоматики (так называемый симптомный стеноз). При выявлении стеноза более 70% наличие неврологической симптоматики уже не имеет определяющего значения и таких пациентов рекомендуется направлять на реваскуляризацию независимо от клинических проявлений атеросклероза [21]. Длительное время хирургическая операция эндалтерэктомии оставалась «золотым стандартом» лечения у больных со стенозами брахиоцефальных артерий более 50%. Такая тактика во многом была основана на результатах крупных рандомизированных исследований NASCET и ACAS, проведенных в середине 1990-х годов. В исследовании **NASCET** (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) хирургическая эндалтерэктомия достоверно снижала риск развития инсульта на 15% по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией у больных с симптомными каротидными стенозами, в исследовании **ACAS** (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) выполнение эндалтерэктомии также сопровождалось достоверным снижением риска инсульта (5%) у бессимптомных пациентов [36, 37]. Тем не менее необходимо отметить, что понятие «оптимальная медикаментозная терапия» во время проведения этих исследований не подразумевало не только высокие дозы статинов, но и назначение этих препаратов вообще. В упомянутых исследованиях в группах с консервативным лечением обязательным являлось только назначение препаратов антиагрегантного типа действия.

Современная концепция первичной и вторичной профилактики атеросклероза подразумевает не противопоставление разных методов лечения, а использование их как взаимодополняющие в комплексном воздействии на данную патологию. Бурное развитие эндоваскулярных технологий и широкое внедрение метода в лечение атеросклероза брахиоцефальных артерий, с одной стороны, позволяют снизить травматичность инвазивного лечения, а с другой – открывают новые возможности для применения статинов, что убедительно доказано в нескольких последних исследованиях.

Длительное время стентирование сонных артерий не могло составить какую-либо конкуренцию хирургическому методу. Отсутствие унифицированных критериев по технике процедуры, виду стентов, применению дистальной защиты, требованиям к опыту оперирующего персонала и так далее делали результаты эндоваскулярного лечения непредсказуемыми. Рандомизированные исследования EVA-3S, SPACE вообще были преждевременно остановлены из-за явных различий в частоте осложнений между двумя методами [38, 39]. Тем не менее совершенствование технологий, накопление опыта и обязательное применение противоэмболических устройств привели к тому, что непосредственные результаты эндоваскулярного лечения в настоящее время сопоставимы с открытой операцией эндалтерэктомии и достоверно не различаются по частоте развития острого нарушения мозгового кровообращения со стойкой неврологической симптоматикой. Более того, у пациентов с тяжелой коморбидной патологией каротидное стентирование демонстрирует явные преимущества. В исследовании **SAPHIRE** (Stenting and Angioplasty With Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) сравнивались результаты стентирования и эндалтерэктомии у пациентов с высоким хирургическим риском [40]. В результате годичного наблюдения за больными после проведенного вмешательства отмечена сопоставимая частота возникновения серьезных сердечно-сосудистых осложнений среди тех, кто исходно имел неврологическую симптоматику. У «бессимптомных» больных общее число осложнений к моменту окончания исследования было значительно меньше при проведении малоинва-

живного вмешательства, чем при эндартерэктомии (9,9% vs 21,5%; $p=0,02$).

По данным рандомизированного исследования **CREST**, частота выявления послеоперационных ишемических микроочагов на МРТ (как бессимптомных, так и с преходящим неврологическим дефицитом) выше после имплантации стента (4,1%) по сравнению с операцией эндартерэктомии (2,3%; $p<0,05$) [41]. Подобные находки могут быть обусловлены большей частотой микроэмболизации, связанной с эндоваскулярными манипуляциями в атеросклеротически измененных сосудах.

В то же время исследование **CREST** показало более высокую частоту развития инфаркта миокарда в периоперационном периоде после эндартерэктомии (2,3%) в сравнении со стентированием (1,1%; $p<0,05$). Согласно отдаленным результатам исследования **CREST**, смертность от любых причин в течение 4-летнего периода наблюдения после каротидного стентирования составляет 13,3%, после каротидной эндартерэктомии – 15% ($p<0,05$).

Одно из главных преимуществ эндоваскулярного лечения – малотравматичность, что может иметь большое значение в вопросах качества жизни после проведенного лечения. После операции эндартерэктомии происходит обширное повреждение интимы и более часто по сравнению со стентированием возникает рестеноз в области вмешательства (что требует повторных госпитализации и дополнительных вмешательств). Специфическое осложнение после каротидной эндартерэктомии – парез гортанного нерва, частота развития которого и его влияние на качество жизни недостаточно изучены. Дополнительное преимущество эндоваскулярной имплантации стента, которое игнорируется и не изучается должным образом – стойкое снижение артериального давления (АД) после процедуры вследствие воздействия на барорецепторы каротидного сплетения. При выполнении дилатации и имплантации стента во внутреннюю сонную артерию происходит ремоделирование стенки сосуда с расширением внешнего диаметра, что приводит к активации барорецепторов и рефлекторному снижению АД. Многие пациенты отмечают стабильное снижение АД после каротидного стентирования, тем не менее эти данные не систематизированы и не опубликованы в литературе.

В настоящее время накоплены данные, свидетельствующие о благоприятном влиянии терапии статинами на прогноз пациентов, перенесших малоинвазивное лечение сонных артерий. K.Gröschel и соавт. провели ретроспективный анализ осложнений, развившихся при проведении стентирования у пациентов с выраженной неврологической симптоматикой [42]. У больных, получавших статины, сердечно-сосудистые осложнения возникали в 4% случаев, в то время как в группе без терапии этот показатель составил 15%. При этом частота развития инсульта составила соответственно, – 4 и 12%. Показатель развития инфаркта миокарда при выполнении каротидного стентирования у больных, не получавших статины, составил 2%, в то время как в группе терапии ни одного случая отмечено не было.

Перспектива улучшения прогноза пациентов, перенесших стентирование сонных артерий, на фоне применения терапии статинами требует более детального изучения проблемы. В исследовании **ARMYDA-9 CAROTID** (Clopidogrel and Atorvastatin Treatment During Carotid Artery Stenting) [43] оценивалась эффективность применения высоких доз оригинального аторвастатина у пациентов перед проведением каротидного стентирования. В исследование были включены 156 человек, в течение длительного времени принимавших статины. 76 больных стали получать Липримар® 80 мг за 12 ч до процедуры и 40 мг – за 2 ч до вмеша-

тельства, 80 пациентов составили контрольную группу. После вмешательства больные обеих групп получали оригинальный аторвастатин в дозе 40 мг. По истечении 30 дней наблюдения после проведения процедуры частота развития инсульта или ТИА в группе терапии составила 18,4%, а в группе контроля – 35%. Таким образом, назначение 80 мг препарата Липримар® перед проведением стентирования сонных артерий сопровождается снижением частоты церебральных осложнений даже у пациентов, длительно получавших ранее терапию статинами. В исследовании **ARMYDA-9 CAROTID** положительный эффект нагрузочной дозы Липримара не может быть обусловлен его гиполипидемическим действием, так как 12 ч, прошедшие между приемом препарата и процедурой, совершенно недостаточны для развития ЛПНП-зависимого действия. Вероятные пути нейропротекции – это уменьшение микроэмболизации и объема травматизации во время вмешательства. Предыдущие исследования продемонстрировали также, что статины снижают проницаемость гематоэнцефалического барьера [44] и его инфильтрации лейкоцитами [46]. Улучшение функции эндотелия и увеличение мозгового кровотока за счет увеличения выработки оксида азота способствуют снижению ишемического стресса клеток мозга [47].

Результаты исследования **ARMYDA-9 CAROTID** позволяют рекомендовать пациентам перед проведением каротидной ангиопластики со стентированием терапию Липримаром в дозе 80 мг с целью снижения риска развития церебральных осложнений.

Результаты, продемонстрированные в рассмотренных нами исследованиях, получены при применении оригинального препарата Липримар®. На сегодняшний день нет оснований полагать, что аналогичные эффекты стабилизации атеросклеротических бляшек будут получены при использовании генерических препаратов аторвастатина, даже если использовать их в высоких дозах. Мы можем отследить гиполипидемическое действие «неоригинального» препарата. Но для оценки эффекта стабилизации бляшки, влияния на частоту сердечно-сосудистых осложнений необходимо проведение крупных рандомизированных исследований.

Литература

1. 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.
2. Shephard 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.
3. Colhoun 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.
4. Schulz R. Pleiotropic effects of statins: acutely good, but chronically bad? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1292–4.
5. Sanguigni V, Pignatelli P, Lenti L et al. Short-term treatment with atorvastatin reduces platelet CD40 ligand and thrombin generation in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 2005; 111: 412–9.
6. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
7. Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins. *Am J Cardiol* 2003; 91 (Suppl): 4B–8B.
8. 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.
9. Patti G, Pasceri V, Colonna G et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes under-

- going early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (12): 1272–8.
10. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (6): 558–65.
11. Kim JS, Kim J, Choi D et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATINSTEMI trial. *JACC Cardiovasc Int* 2010; 3 (3): 332–9.
12. Briguori C, Visconti G, Focaccio A et al. Novel Approaches for Preventing or Limiting Events (Naples) II Trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2157–63.
13. Patti G, Cannon CP, Murphy SA et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011; 123: 1622–32.
14. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association. *Stroke* 2011; 42 (1): 227–76.
15. Writing Group Members, Roger VL, Go AS et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update. *Circulation* 2012; 125: e2–e220.
16. De Weerd M, Greving JP, De Jong AW et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and metaregression analysis. *Stroke*. *J Cereb Circul* 2009; 40: 1105–13.
17. Sander DDC, Eckstein HH et al. S3 Guideline Extracranial Carotid Stenosis, chapter 6: Epidemiology. *Gefäßchirurgie* 2012; 17: 497–501.
18. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M et al. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. *Official J Eur Soc Vasc Surg* 2005; 30: 275–84.
19. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93–111.
20. Nigboghossian N, Drexel L, Douek P. The vulnerable carotid artery plaque: current imaging methods and new perspectives. *Stroke* 2005; 36: 2764–72.
21. Brott TG, Halperin JL, Abbara S et al. ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1002–44.
22. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851–906.
23. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E et al. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg* 2011; 54: e1–e31.
24. Negre-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.
25. Hinoi T, Matsuo S, Tadebara F et al. Acute effect of atorvastatin on coronary circulation measured by transthoracic Doppler echocardiography in patients without coronary artery disease by angiography. *Am J Cardiol* 2005; 96: 89–91.
26. Wassmann S, Faul A, Hennen B et al. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition on coronary endothelial function. *Circ Res* 2003; 93: e98–e103.
27. 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.
28. Tannous M, Cbeung R, Vignini A, Mutus B. Atorvastatin increases eNOS levels in human platelets of hyperlipidemic subjects. *Thromb Haemost* 1999; 82 (5): 1390–4.
29. 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.
30. 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.
31. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D et al. For PROVE IT-TIMI22 Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352 (1): 20–8.
32. Wilson PWF, Pencina M, Jacques P et al. C-Reactive Protein and Reclassification of Cardiovascular Risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1: 92–7.
33. Shioimi M, Ito T, Hirouchi Y, Enomoto M. Fibromuscular cap composition is important for the stability of established atherosclerotic plaques in mature WHHL rabbits treated with statins. *Atherosclerosis* 2001; 157: 75–84.
34. Martin-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gomez-Hernandez A et al. Intensive treatment with atorvastatin reduces inflammation in mononuclear cells and human atherosclerotic lesions in one month. *Stroke* 2005; 36: 1796–800.
35. Tang TY, Howarth SP, Miller SR et al. The ATHEROMA (Atorvastatin Therapy: Effects on Reduction of Macrophage Activity) Study. Evaluation using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in carotid disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (22): 2039–50.
36. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1995; 325: 445–53.
37. Michael D, Walker MD, John R et al. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 1421–8.
38. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1660–71.
39. Eckstein HH, Ringelb P, Allenberg JR et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7 (10): 893–902.
40. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P et al. SAPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting vs endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 358 (15): 1572–9.
41. Mantese VA, Timaran CH, Chiu D et al. CREST Investigators The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST): stenting versus carotid endarterectomy for carotid disease. *Stroke* 2010; 41 (Suppl. 10): S31–4.
42. Gröschel K, Ernemann U, Schulz JB et al. Statin therapy at carotid angioplasty and stent placement: effect on procedure-related stroke, myocardial infarction, and death. *Radiology* 2006; 240: 145–51.
43. Patti G, Tomai F, Melfi R et al. Strategies of Clopidogrel Load and Atorvastatin Reload to Prevent Ischemic Cerebral Events in Patients Undergoing Protected Carotid Stenting: Results of the Randomized ARMYDA-9 CAROTID (Clopidogrel and Atorvastatin Treatment During Carotid Artery Stenting) Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (13): 1379–87.
44. Ifergan I, Wosik K, Cayrol R et al. Statins reduce human blood-brain barrier permeability and restrict leukocyte migration: relevance to multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2006; 60: 45–55.
45. Yang D, Knight RA, Han Y et al. Vascular recovery promoted by atorvastatin and simvastatin after experimental intracerebral hemorrhage: magnetic resonance imaging and histological study. *J Neurosurg* 2011; 114: 1135–42.
46. Jung KH, Chu K, Jeong SW et al. HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes sensorimotor recovery, suppressing acute inflammatory reaction after experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2004; 35: 1744–9.
47. Endres M, Laufs U, Huang Z et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8880–5.



Применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении пациентов с разными соматическими заболеваниями: позиция клинициста (лекция)

С.К.Зырянов

Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

Актуальность проблемы эректильной дисфункции (ЭД) достаточно велика. Важно понимать, что ЭД возможна и как самостоятельное расстройство, но, конечно, и как синдром, сопровождающий нарушения функции при многих соматических, эндокринологических заболеваниях, сосудистых нарушениях. ЭД очень часто сопровождает сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые заболевания, нарушения метаболизма. Сама по себе ЭД может быть не только проявлением дисфункции эндотелия, но и предвестником каких-то дальнейших событий – последствий этой дисфункции. ЭД может быть первым грозным «звоночком», предвещающим те или иные сердечно-сосудистые осложнения (ССО). Так, известна работа I.Thomson, показавшая последовательное развитие событий: в течение первых 5 лет после возникновения первичной ЭД у каждого десятого пациента развивается какое-то серьезное ССО, а в течение 10 лет развитие тяжелых форм ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается уже на 65%, инсульта – на 43% по сравнению с мужчинами этого же возраста без ЭД (рис. 1).

Как уже отмечалось, риск ЭД увеличивается при развитии ожирения и СД (рис. 2). Для такого развития событий есть очень много причин, так или иначе, метаболические нарушения, сопровождающие развитие СД, приводят к тому, что ЭД у таких пациентов развивается почти в 2,5 раза чаще, нежели у пациентов, имеющих нормальную массу тела и не страдающих СД.

Все, что является бичом современности – метаболические расстройства в виде гипергликемии и дислипидемии, артериальная гипертензия (АГ), ментальный стресс, – приводит к тому, что сначала развивается дисфункция эндотелия, а ее следствием становятся ЭД, атеросклероз, атеротромбоз. Это взаимосвязанные процессы, которые являются проявлением одного и того же патологического состояния – дисфункции эндотелия (рис. 3).

В целом ряде работ показано, что ликвидация симптомов ЭД приводит к улучшению качества жизни. При этом следует понимать, что ЭД обычно сочетается с другими патологическими состояниями, заболеваниями и, соответственно, препараты, которые используются для лечения ЭД, должны быть высокоэффективны, просты в употреблении, удобны для пациента, а также безопасны. Препараты, используемые для лечения ЭД, не должны вступать во взаимодействие с другими лекарственными средствами (ЛС), изменять их эффективность, а их применение не должно негативно сказываться на течении АГ, ИБС, СД. Пациенты, страдающие соматическими заболеваниями и ЭД, обычно относятся к группам среднего и пожилого возраста, как следствие – количество препаратов, применяемых у них, может быть значительно. Так, по данным эпидемиологических исследований, проведенных в Великобритании, пациенты пожилого возраста в 1/2 случаев в течение дня для компенсации хронических заболеваний получают 5 и более лекарственных препаратов (рис. 4).

Для клинического фармаколога чрезвычайно важными, узловыми являются оценка возможных взаимодействий лекарственных препаратов и профилактика неблагоприятных взаимодействий тех ЛС, которые получает пациент в течение дня. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения все лекарственные взаимодействия (ЛВ) делятся на 4 группы: А, В, С, D. Для клинического фармаколога представляет интерес профилактика ЛВ типов С и D. Тип С – ЛВ, сопровождающиеся либо уменьшением эффективности лекарственных препаратов, использующихся в комбинации, либо нейтрализацией их действия. Тип D – это опасное взаимодействие, которое может сопровождаться развитием

Рис. 1. Развитие кардиологических осложнений после появления ЭД. Prostate Cancer Prevention Trial (n=9457)

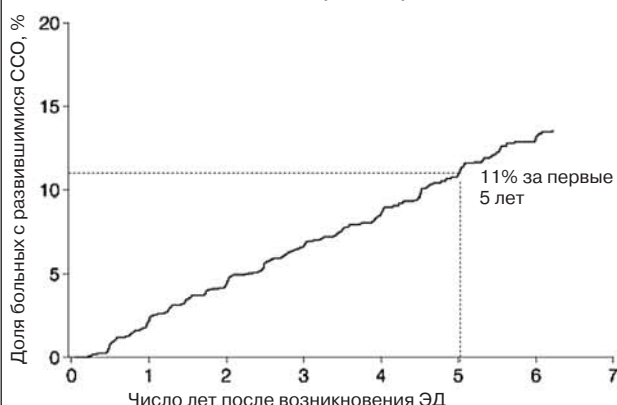


Рис. 2. Увеличение риска ЭД при ожирении и СД.

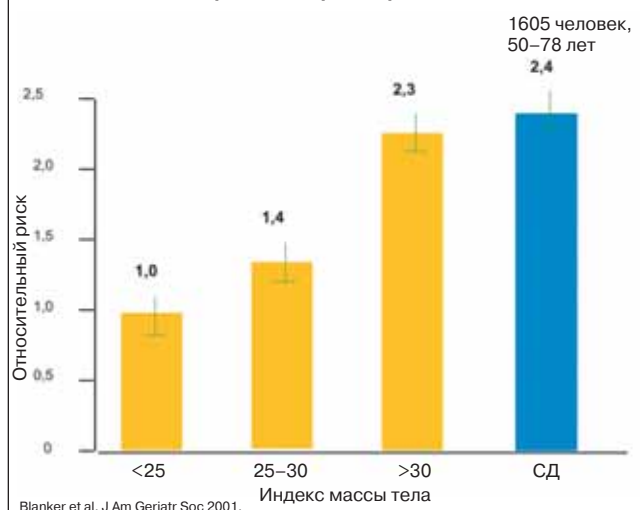
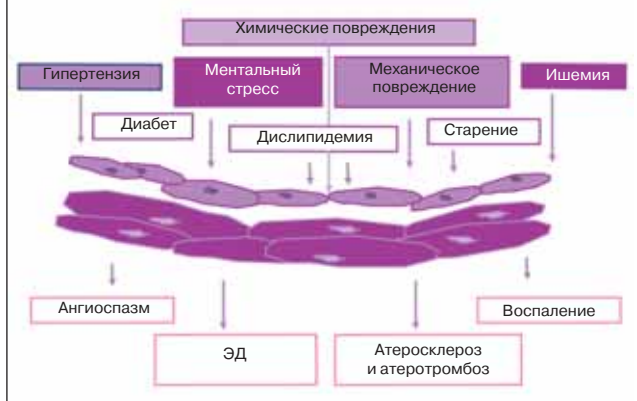
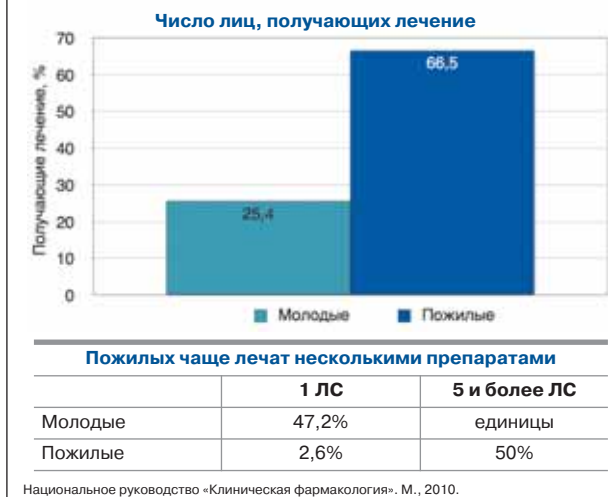


Рис. 3. Факторы риска развития ЭД и проявления дисфункции эндотелия.

тяжелых неблагоприятных побочных реакций. Интересны данные Нового шведского регистра. Исследование было проведено в 2005 г., а данные опубликованы в 2006 г. В регистре были сведены данные о назначении лекарственных препаратов более чем 600 тыс. пациентов в возрасте старше 75 лет. Была предпринята попытка оценить, опасно/безопасно ли использование лекарственных препаратов в этой возрастной группе, как происходит ЛВ и какие сочетания приводят к развитию нежелательных явлений. Было показано, что количество ЛВ типа С (сопровождающихся либо уменьшением, либо нейтрализацией эффекта) прямо пропорционально количеству выписанных и употребляемых пациентом препаратов. Так, если пациенту одновременно назначили 5 ЛС, то у каждого пятого пациента развивалось ЛВ типа С. Если пациент получал 10 ЛС, то вероятность развития ЛВ типа С была выше 45%. Та же зависимость, только с чуть меньшей частотой, проявляется при изучении ЛВ типа D (сопровождающиеся развитием опасных, неблагоприятных побочных реакций). По данным шведского регистра, если пациент одновременно получает 10 ЛС (для России это достаточно обыденная ситуация – когда пациент пожилого возраста в сутки получает до 10 ЛС), частота ЛВ типа D может достигать 8–10%. Иными словами, у каждого десятого пожилого пациента, получающего около 10 лекарственных препаратов, мы можем ожидать развития каких-то тяжелых, опасных для жизни неблагоприятных побочных реакций (рис. 5, 6).

Виды ЛВ:

- фармацевтическое;
- фармакодинамическое;
- физиологическое;
- фармакокинетическое.

Рис. 4. Потребление ЛС в зависимости от возраста.**Рис. 5. При увеличении числа препаратов увеличивается риск развития взаимодействия.**

ЛВ происходит на разных уровнях. Оно может происходить непосредственно в ротовой полости, например, когда пациент выпивает одновременно два лекарственных препарата, один из которых имеет кислотную структуру, а другой – щелочную. Взаимодействуя, эти препараты химически нейтрализуют друг друга. Этот процесс называется «фармацевтическим взаимодействием».

Препараты могут вступать во взаимодействие в организме пациента, конфликтуя в отношении точки приложения, например, α -адреномиметики и α -адреноблокаторы в отношении α -адренорецепторов или β 2-агонисты и β -адреноблокаторы в отношении β -адренорецепторов. Такое взаимодействие приводит к нивелированию эффектов двух препаратов. Такое взаимодействие называется «фармакодинамическим». Фармацевтический и фармакодинамический типы взаимодействий наиболее известны докторам. И врачи понимают, что нельзя назначать препараты, являющиеся антагонистами по механизму действия.

Гораздо менее изученным практикующими врачами является фармакокинетическое взаимодействие. Это взаимодействие на этапе всасывания, распределения, метаболизма и выведения. Фармакокинетика – движение препарата в организме. Взаимодействие на этих этапах зачастую для практикующего врача terra incognita, и, когда читаешь лекции по фармакокинетическому взаимодействию, врачи часто спрашивают: «А в инструкции это написано?». Написано, но общими словами. После объяснения тонких механизмов взаимодействия все становится более понятным и приобретает значимость для доктора.

Пациент, страдающий комплексом патологических состояний, обычно получает целый список лекарственных препаратов. Если к этому списку добавить еще препарат для компенсации проявлений ЭД, всегда есть

Рис. 6. При увеличении числа препаратов увеличивается риск развития взаимодействия.

Рис. 7. Силденафил показывает прекрасный результат при лечении ЭД у пациентов с сопутствующей патологией.



риск взаимодействия и нивелирования эффектов лекарств. Поэтому делать выбор препарата, титровать дозу следует с особой осторожностью.

Наиболее изученной группой препаратов, используемых для лечения ЭД и доказавших свою эффективность и безопасность, являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5). Их эффективность и безопасность на сегодняшний день не вызывают сомнения. Эти препараты составляют основную группу средств для лечения ЭД. Первый препарат этой группы – силденафил, изменивший в свое время подходы к лечению данного состояния. На сегодняшний день он является самым изученным препаратом, который применяется для лечения ЭД; по состоянию на август 2013 г. было проведено 421 исследование силденафила. Причем обращает на себя внимание, что был не просто изучен эффект силденафила при ЭД, – тщательному анализу было подвергнуто применение силденафила именно у пациентов с ЭД и разными сопутствующими заболеваниями, изучались опасные в отношении возможных нежелательных взаимодействий комбинации у пациентов с СД, АГ, депрессией и т.д.

Почему важно подчеркивать эффективность силденафила не только при состояниях, сопровождающихся дисфункцией эндотелия, но и при депрессии? Теперь мы знаем и понимаем, что силденафил будет эффективен не только при сосудистом варианте развития ЭД, но доказана эффективность силденафила и при депрессии, сопровождающейся психогенной и смешанной формой ЭД (рис. 7).

Кроме того, к настоящему времени известно, что применение силденафила эффективно и безопасно у больных с эпилепсией, рассеянным склерозом, гипер-

Рис. 8. Более 1/2 пациентов продолжают принимать силденафил спустя 6 мес после назначения.



липидемией, у больных после радикальной простатэктомии, находящихся на гемодиализе, у пациентов после травм спинного мозга и т.д. Доказанные эффективность и безопасность препарата объясняют популярность и приверженность пациентов лечению, которые действительно имеют место в отношении применения силденафила. В частности, исследование 2005 г. показало, что если сравнивать приверженность пациентов разным ИФДЭ (сравнивали силденафил, варденафил и тадалафил), то приверженность силденафилу была значительно более высокой в сравнении с двумя другими исследуемыми ИФДЭ (рис. 8). Это приводит к тому, что пациенты, начавшие применять данный препарат, гораздо реже ищут ему замену и гораздо реже переключаются на другой ИФДЭ, нежели те, кто использует варденафил или тадалафил (рис. 9).

Почему все-таки важно подробно говорить о ЛВ, почему силденафил будет препаратом выбора для лечения пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями? Попробуем разобраться на примере фармацевтического взаимодействия, которое может возникнуть при употреблении каких-то лекарственных препаратов, использующихся при лечении АГ, ИБС, эпилепсии, язвенной болезни желудка и для лечения ЭД. Для практикующих врачей наибольшей проблемой является именно фармацевтическое взаимодействие. И особенным видом такого взаимодействия является взаимодействие на уровне метаболизма в системе цитохрома Р-450. Это система, отвечающая в организме за метаболизм любых ксенобиотиков – чужеродных веществ, поступающих в организм пациента. Лекарственные препараты – это тоже ксенобиотики, соответственно, цитохром Р-450 активно участвует в метаболизме лекарств. Важно понимать, что часть лекарственных препаратов не просто метаболизируется через систему цитохрома Р-450, а еще и изменяет при этом его активность. Есть препараты, которые повышают активность системы цитохрома (они относятся к группе индукторов системы цитохрома), и есть препараты, замедляющие активность этой системы, – они называются «ингибиторы системы цитохрома Р-450». Классическими индукторами системы цитохрома являются барбитураты, а также известные противосудорожные препараты карбамазепина (фенитоин) и противотуберкулезный антибиотик рифампицин. К классическим ингибиторам относятся противогрибковые препараты из группы триазолов (кетоконазол, флуконазол), H₂-блокаторы (в большей степени способность ингибировать систему цитохрома отмечается у циметидина), а также антиаритмические препараты (амиодарон) и макролидный антибиотик кларитромицин (рис. 10).

Каким образом совместное назначение препаратов, влияющих на активность системы цитохрома Р-450 и ИФДЭ, может повлиять на лечение пациента с ЭД и со-

Рис. 9. Мужчины реже переключаются на другой ИФДЭ-5 с силденафила.

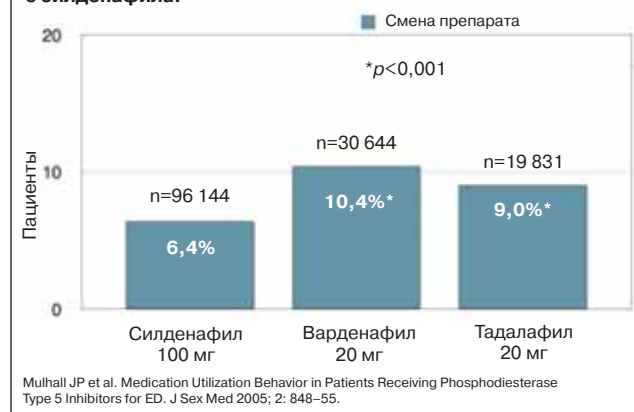


Рис. 10. Лекарственные препараты, влияющие на активность цитохрома Р-450.

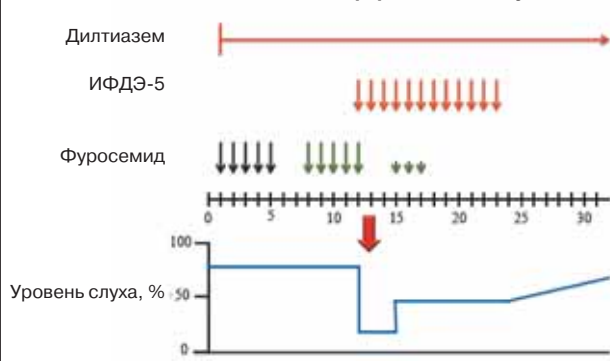
Индукторы	Ингибиторы
• Барбитураты • Карбамазепин • Рифампицин • Фенитоин	• Кетоконазол • Циметидин • Кларитромицин • Амиодарон

путствующими соматическими заболеваниями? Это важный вопрос, поскольку ИФДЭ-5 по механизму своего действия являются вазодилататорами. И необходимо понимать, что повышение концентрации этих препаратов в системном кровотоке при замедлении их метаболизма может не только сопровождаться вазодилатацией в кавернозных телах, но и приводить к системной вазодилатации, что будет сопровождаться, например, снижением артериального давления (АД). Отсюда важный вывод: назначение препарата из группы ФДЭ-5 одновременно с препаратами, оказывающими гипотензивный эффект, требует аккуратной титрации дозы. Необходима титрация прежде всего препарата, применяемого для лечения ЭД. Следует начинать с минимальной дозы и дальше эту дозу повышать определенным образом, чтобы не вызвать развития у пациента снижения АД и/или ортостатической гипотензии. Совместное назначение препаратов, ингибирующих систему цитохрома Р-450 (например, макролидного антибиотика при инфекции дыхательных путей или в составе антихеликобактерной терапии при язвенной болезни желудка), и препарата из группы ФДЭ-5 приведет к замедлению метаболизма последнего. И, если врач не учтет этот момент, возможно нарастание концентрации препарата и, соответственно, значительно возрастает риск развития неблагоприятных побочных реакций, в частности артериальной гипотензии, головокружения, коллапса. Поэтому при назначении ИФДЭ-5, в частности силденафила, с ингибиторами системы цитохрома Р-450 точно так же важна титрация дозы, и начальная должна составлять минимальную возможную дозу, прописанную в инструкции, – 25 мг.

Аналогична ситуация и при комбинировании препаратов для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (это препараты из группы α -адреноблокаторов) и препаратов для лечения ЭД. Все то же самое: целесообразна стартовая дозировка 25 мг.

Почему важно это учитывать? Вот простейший клинический пример, который был опубликован относительно недавно в специализированном журнале (рис. 11).

Клиническое наблюдение пациента, который получал препараты для лечения сердечно-сосудистого заболевания и решил купировать проявления симптоматики ЭД. По поводу ИБС пациент лечился дилтиаземом,

Рис. 11. Для чего важно понимать фармакокинетику.

Skeith L, Yamashita C et al. Sildenafil and furosemide associated ototoxicity: consideration of drug-drug interactions, synergy, and broader clinical relevance. J Popul Ther Clin Pharmacol 2013; 20 (2): e128–31.

Рис. 12. Уникальная технология деления таблетки.

периодически принимал фуросемид. На фоне приема двух этих препаратов ему была назначена терапия ИФДЭ-5. Это привело к резкому падению слуха у пациента. Слух упал до 20% от нормы. С чем это было связано? После того, как была проанализирована терапия, все стало понятно. Комбинация трех препаратов привела к тому, что кровоток во внутреннем ухе значительно ухудшился, и все это сопровождалось развитием тугоухости, проявления которой купировались после того, как были отменены фуросемид и силденафил. Эти препараты влияют на сосудистый тонус, и, кроме того, дилтиазем обладает свойством ингибировать систему цитохрома Р-450, замедляет метаболизм силденафила. Концентрация силденафила в кровотоке выросла, и возникла неблагоприятная реакция. Знание механизмов взаимодействия позволяет понять причины развития и, соответственно, предпринять мероприятия по профилактике или устранению подобной симптоматики. Ведь снижение слуха на фоне приема силденафила не говорит о том, что силденафил ототоксичен, – он не влияет на слух. Он изменяет кровоток совместно с другими препаратами, в частности кровотоком в кортие-вом органе, что и стало причиной преходящей тугоухости. Через 30 дней после отмены фуросемида и ИФДЭ-5 состояние слуха вернулось к исходному значению.

Новая технология, которая позволила нам вновь заговорить о силденафиле и его значимости, связана не столько с самой молекулой, сколько с новой лекарственной формой препарата, появившейся на фармацевтическом рынке.

Силденафил швейцарской компании «Сандоз» привлекателен своей лекарственной формой – легко делимой на 4 части таблеткой (рис. 12). Клиническим фармакологам хорошо известно и понятно, что доза лекарственного препарата, назначаемого, например, при АГ, может варьировать в зависимости от состояния пациента, от назначаемого ему сопутствующего медикамента, его текущего АД и погоды. То же можно сказать и в отношении силденафила: сегодня может понадобиться доза 25 мг, завтра пациент перестал принимать какой-то препарат (например, кларитромицин), и он перейдет на дозу 50 или 100 мг. На практике это очень удобно – иметь возможность самостоятельно легко подбирать дозировку. В противном случае пациент вынужден был бы приобретать таблетки трех доз: 25, 50 и 100 мг.

Появление новой легко делящейся таблетки со сплит-системой действительно облегчает жизнь и пациенту, и врачу. Пациенту легко изменить дозировку с помощью таких технологичных таблеток. Появление этой лекарственной формы достаточно интересно и перспективно не только в отношении силденафила, но и для других лекарственных препаратов. Но это пока вопрос будущего.

