

# CONSILIUM MEDICUM

Том 18, №5, 2016

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



## КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Аспекты моно- и комбинированной терапии артериальной гипертонии

---

Терапия ишемической болезни сердца и ее осложнений

---

Диагностика и разные подходы к лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

---

Баллонная ангиопластика легочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

---

Операции тромбэндартерэктомии из легочной артерии

---

Современное состояние проблемы транскатетерного репротезирования клапанов сердца по методике «клапан-в-клапан»

---

Современные эндоваскулярные технологии и отдаленный прогноз у больных с ишемической болезнью сердца с поражением ствола левой коронарной артерии

---

Самоконтроль гликемии при сахарном диабете: медицинские и психологические аспекты

---

Ведение пациентов с коморбидной патологией

---



**CONSIPIUM MEDICUM**

2016 г., Том 18, №5  
2016, VOL. 18, NO. 5

**Главный редактор номера:**

член-корреспондент РАН, профессор И.Е. Чазова  
Irina E. Chazova, prof., MD, PhD

**Главный редактор журнала:** БА. Филимонов

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Рег. номер: ПИ №ФС77-63969.

Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте [www.hmpm.ru](http://www.hmpm.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. 2016 г.

Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск

и распространение данного производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.

**«Объединённая редакция»  
«Ob'edinyonnaya redaktsia»**

**Адрес:** 123592, Москва,  
ул. Кулакова, д. 20, стр. 1А

**Телефон/факс:**  
+7 (499) 500-38-83

**E-mail:** [or@hmpm.ru](mailto:or@hmpm.ru)

**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



объединённая  
редакция

**ММА «МедиаМедика»****ММА «MediaMedica»**

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

**Почтовый адрес:** 127055, Москва, а/я 37

**Телефон/факс:** +7 (495) 926-29-83

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

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

**Директор:** Т.Л. Скоробогат

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

**Менеджер по работе с ключевыми**

**клиентами:** Н.А. Зуева

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

**Директор по рекламе:** Н.М. Сурова

**Менеджеры по рекламе:** Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Барина

**Менеджер по работе с подписчиками:**

**Телефон:** +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

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



MEDIAMEDICA

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****EDITORIAL BOARD****Аронов Д.М.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

**David M. Aronov,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Гельфанд Б.Р.,**

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Boris R. Gelfand,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Захарова И.Н.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

**Irina N. Zakharova,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Маев И.В.,**

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Igor V. Maev,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Поддубная И.В.,**

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Irina V. Poddubnaya,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Прилепская В.Н.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

**Vera N. Prilepskaya,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Смулевич А.Б.,**

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Anatoly B. Smulevich,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Чазова И.Е.,**

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Irina E. Chazova,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Шестакова М.В.,**

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**Marina V. Shestakova,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ  
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ  
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ  
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrew V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)  
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Салтанов А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr I. Saltanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ  
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)  
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

Чукаева И.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ  
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)  
Mariia Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ  
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Avgust M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ  
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
Nikolay G. Kochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksei A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ  
(INFECTIOIN and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**КАРДИОЛОГИЯ  
(CARDIOLOGY)**

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ  
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Белоусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)**

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ  
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)  
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid B. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

#### НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Natalia L. Kozlovskaja, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

#### ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)  
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

#### ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ваганов Н.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Nikolai N. Vaganov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Диас Х.А., профессор, д.м.н. (Порто)  
Jorge Amil Dias, MD (Porto, Portugal)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina N. Zakharova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Исаков Ю.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Yurii F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Никитина И.Л., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Irina L. Nikitina, prof., MD, PhD  
(St. Petersburg, Russia)

Плудовский П., профессор, д.м.н. (Варшава)  
Pludowski Pawel, MD, PhD (Warsaw, Poland)

Ревакина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

Савино Ф., профессор, д.м.н. (Турин, Италия)  
Francesco Savino, MD, PhD (Torino, Italy)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

Таранушенко Т.Е., профессор, д.м.н. (Красноярск)  
Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD  
(Krasnoyarsk, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

Учайкин В.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Vasilii F. Uchaikin, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

Шуматова Т.А., профессор, д.м.н.  
(Владивосток)  
Tatyana A. Shumatova, MD, PhD  
(Vladivostok, Russia)

#### ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)  
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

#### ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)  
Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н.  
(Санкт-Петербург)  
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD  
(St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)  
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)  
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

#### РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

#### СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)  
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

#### УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

#### ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

#### ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н.  
(Москва)  
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор,  
д.м.н. (Москва)  
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Petunina N.A. prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD  
(Moscow, Russia)

Фадеев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

# Содержание

---

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

<b>Комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона: новые перспективы в свете исследований SPRINT, HOPE-3 и ACCORDION</b> С.В.Недогода	8
---	---

<b>Актуальные вопросы выбора антигипертензивных препаратов</b> Т.Е.Морозова, О.А.Вартанова, С.С.Андреев	17
--	----

<b>Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии: эффективность и безопасность фелодипина</b> О.Д.Остроумова, Е.А.Смолярчук, И.И.Копченев	23
--	----

<b>Возможности использования современного петлевого диуретика торасемида в комплексной антигипертензивной терапии</b> Н.Н.Никулина, С.С.Якушин	30
---	----

<b>«Новейшая история» лекарственной терапии больных артериальной гипертензией: только ли антигипертензивная терапия?</b> С.Р.Гиляревский, М.В.Голшмид, И.М.Кузьмина, Г.Ю.Захарова, И.И.Синицина	36
--	----

<b>ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА</b> <b>Ивабрадин в комплексной терапии ишемической болезни сердца и ее осложнений</b> С.В.Шалаев, О.В.Абатурова, Л.В.Кремнева	43
---	----

<b>Эффективность стандартной терапии ишемической болезни сердца в сочетании с никорандилом у пациентов со стенокардией. Исследование взаимосвязи дисфункции эндотелия с данными лабораторно-инструментальных исследований</b> Ю.А.Солодова, А.С.Адамчик	48
--	----

<b>ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ</b> <b>На пути оптимизации подходов к лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии</b> Т.В.Мартынюк, С.Н.Наконечников, И.Е.Чазова	53
--	----

<b>Баллонная ангиопластика легочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии</b> Н.М.Данилов, Ю.Г.Матчин, И.Е.Чазова	59
---	----

<b>Операции тромбэндартерэктомии из легочной артерии: состояние проблемы</b> Р.С.Акчурина, К.В.Мершин, М.Г.Лепилин, С.В.Королев, Е.А.Табакьян	62
--	----

<b>ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ</b> <b>Что мы знаем о кандесартане: возможности клинического применения</b> Н.В.Добрынина	67
---	----

<b>Место розувастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний</b> А.А.Ялымов, Г.Г.Шехян, А.М.Щикота, В.С.Задонченко	70
--	----

<b>Ингибитор I<sub>7</sub>-каналов синусового узла ивабрадин – препарат, повышающий эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца</b> Д.И.Трухан	77
--	----

<b>Эффективность и безопасность разных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты</b> Н.М.Воробьева	82
--	----

<b>ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ</b> <b>Современное состояние проблемы транскатетерного репротезирования клапанов сердца по методике «клапан-в-клапан»</b> Т.Э.Имаев, А.Е.Комлев, А.С.Колегаев, П.М.Лепилин, Р.С.Акчурина	89
---	----

<b>Современные эндоваскулярные технологии и отдаленный прогноз у больных с ишемической болезнью сердца с поражением ствола левой коронарной артерии</b> В.Ю.Власов, Б.А.Руденко, А.С.Шаноян, В.П.Мазаев, А.Ш.Ахадова, Ф.Б.Шукуров	93
--	----

<b>СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ</b> <b>Самоконтроль гликемии при сахарном диабете: медицинские и психологические аспекты</b> Г.Е.Рунова	98
---	----

<b>Поражение печени у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом типа 2 – коварный тандем: возможности дополнительной органопротективной терапии</b> М.Е.Стаценко, С.В.Туркина, Н.Н.Шилина	103
---	-----

# Contents

---

## ARTERIAL HYPERTENSION

- Azilsartan medoxomil/chlorthalidone combination therapy: new prospects in light of SPRINT, HOPE-3 and ACCORDION trials**  
S.V.Nedogoda 8
- 
- Current issues in the choice antihypertensive drugs**  
T.E.Morozova, O.A.Vartanova, S.S.Andreev 17
- 
- Dihydropyridine calcium channel blockers in the treatment of arterial hypertension: efficacy and safety of felodipine**  
O.D.Ostromova, E.A.Smoliarchuk, I.I.Kopchenov 23
- 
- The possibility to use of modern loop diuretic torasemide in the complex antihypertensive therapy**  
N.N.Nikulina, S.S.Yakushin 30
- 
- The Contemporary History of the drug therapy in patients with arterial hypertension: is antihypertensive therapy only one way of treating?**  
S.R.Giliarevskii, M.V.Golshmid, I.M.Kuzmina, G.Yu.Zakharova, I.I.Sinitsina 36
- 

## CORONARY ARTERY DISEASE

- Ivabradine in the complex therapy of coronary heart disease and coronary heart disease complications**  
S.V.Shalaev, O.V.Abaturova, L.V.Kremneva 43
- 
- Efficiency of coronary heart disease standard therapy in combination with nikorandil in patients with angina. Study of the correlation of endothelial dysfunction with data of laboratory and instrumental investigations**  
Yu.A.Solodova, A.S.Adamchik 48
- 

## CHRONIC PULMONARY THROMBOEMBOLIC DISEASE

- On the way to optimization approach for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension**  
T.V.Martyniuk, S.N.Nakonechnikov, I.E.Chazova 53
- 
- Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension**  
N.M.Danilov, Yu.G.Matchin, I.E.Chazova 59
- 
- Pulmonary thromboendarterectomy: state of the problem**  
R.S.Akchurin, K.V.Mershin, M.G.Lepilin, S.V.Korolev, E.A.Tabakian 62
- 

## ISSUES FOR PREVENTION AND THERAPY

- What we know about candesartan: clinical applications**  
N.V.Dobrynina 67
- 
- Role of rosuvastatin in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease**  
A.A.Yalymov, G.G.Shekhyan, A.M.Shchikota, V.S.Zadionchenko 70
- 
- Inhibitor I<sub>f</sub>-sinus channels ivabradine – a drug, increases the effectiveness of treatment of chronic heart failure and coronary heart disease**  
D.I.Trukhan 77
- 
- Efficacy and safety of various acetylsalicylic acid formulations**  
N.M.Vorobyeva 82
- 

## INTERVENTIONAL CARDIOLOGY

- The current status of transcatheter heart valve replacement, using the valve-in-valve technique**  
T.E.Imaev, A.E.Komlev, A.S.Kolegaev, P.M.Lepilin, R.S.Akchurin 89
- 
- Modern endovascular technologies and long-term prognosis in patients with left main coronary artery disease**  
V.Yu.Vlasov, B.A.Rudenko, A.S.Shanoyan, V.P.Mazaev, A.S.Akhadova, F.B.Shukurov 93
- 

## HEART-RELATED PROBLEMS

- Self-monitoring blood glucose levels and glycemic control in diabetes mellitus: medical and psychological aspects**  
G.E.Runova 98
- 
- Liver damage in patients with ischemic chronic heart and type 2 diabetes – a treacherous tandem: possible additional organoprotective therapy**  
M.E.Statsenko, S.V.Turkina, N.N.Shilina 103
-

# Комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона: новые перспективы в свете исследований SPRINT, HOPE-3 и ACCORDION

С.В.Недогода<sup>✉</sup>

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

Результаты целого ряда крупных исследований (HOPE-3, ACCORDION, SPRINT) убедительно доказывают целесообразность более жесткого контроля артериального давления у пациентов как с умеренным, так и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений для успешного управления сердечно-сосудистым риском, что требует раннего назначения комбинированной антигипертензивной терапии. Необходимы двойные комбинации с максимально выраженным гипотензивным эффектом, благоприятным метаболическим профилем и потенциалом органопротекции, к которым относится фиксированная комбинация азилсартана медоксомил + хлорталидон.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, хлорталидон, азилсартана медоксомил.

✉ nedogodasv@rambler.ru

**Для цитирования:** Недогода С.В. Комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона: новые перспективы в свете исследований SPRINT, HOPE-3 и ACCORDION. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 8–14.

## Azilsartan medoxomil/chlorthalidone combination therapy: new prospects in light of SPRINT, HOPE-3 and ACCORDION trials

S.V.Nedogoda<sup>✉</sup>

Volograd State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh Bortsov, d. 1

The results of several large trials (HOPE-3, ACCORDION and SPRINT) proved the usefulness of tight control of blood pressure in patients at moderate and high risk for cardiovascular complications, for successful cardiovascular risk management and the importance of early combination antihypertensive therapy. Trials showed the need of dual maximum hypotensive effect combinations with favorable metabolic profile and organ protective potential, such as azilsartan-chlorthalidone fixed combination.

**Key words:** arterial hypertension, chlorthalidone, azilsartan medoxomil.

✉ nedogodasv@rambler.ru

**For citation:** Nedogoda S.V. Azilsartan medoxomil/chlorthalidone combination therapy: new prospects in light of SPRINT, HOPE-3 and ACCORDION trials. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 8–14.

В течение последнего полугодия медицинской обществу были представлены результаты 3 крупных исследований – **SPRINT** (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), **HOPE-3** (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3) и **ACCORDION** (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), которые имеют огромное значение не только в отношении определения целевого уровня артериального давления (АД) и стратегии снижения сердечно-сосудистого риска, но и в определении оптимальных фармакотерапевтических технологий при решении новых задач, предопределенных результатами этих исследований.

Прежде всего необходимо отметить, что все три исследования были независимыми от фармкомпаний: SPRINT – Национальный институт сердца, легких и крови США (NHLBI) в сотрудничестве с Национальным институтом диабета, заболеваний кишечника и почек, Национальным институтом неврологических нарушений и инсульта, Национальным институтом старения; HOPE-3 – Population Health Research Institute – Научно-исследовательский институт здоровья населения; ACCORDION – Национальный институт сердца, легких и крови. Если их ранжировать в порядке увеличения исходного сердечно-сосудистого риска, то они расположатся следующим образом – HOPE-3, SPRINT, ACCORDION. Еще одной интересной особенностью исследований стало то, что в них участвовали пациенты с избыточной массой тела (HOPE-3 – 27,2 кг/м<sup>2</sup>, SPRINT – 29,9 кг/м<sup>2</sup>, ACCORDION – 32 кг/м<sup>2</sup>). Не вдаваясь в детализацию и обсуждение результатов каждого из них, остановимся на тех принципиальных положениях, которые имеют прямое отношение к фармакотерапевтическим стратегиям снижения АД.

### HOPE-3

Целью исследования была оценка возможности снижения риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), имеющих средний (умеренный) риск их возникновения,

при помощи статинов (розувастатин 10 мг) и препаратов, снижающих АД (комбинация: кандесартан 16 мг и гидрохлортиазид 12,5 мг). Пациенты включались в исследование независимо от исходных значений липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и АД, и у них оценивался как отдельный эффект от применения статинов и комбинированной антигипертензивной терапии, так и их сочетанное воздействие. Пациенты с показаниями и/или противопоказаниями к статинам, ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторам рецепторов ангиотензина, тиазидным диуретикам исключались из исследования. В качестве первой первичной комбинированной точки были взяты наступление сердечно-сосудистой смерти, нефатального острого инфаркта миокарда (ОИМ), нефатального инсульта, а второй первичной комбинированной точки – наступление сердечно-сосудистой смерти, нефатального ОИМ, нефатального инсульта, реваскуляризация, сердечная недостаточность или успешная реанимация по поводу остановки сердца. Среднее время наблюдения в исследовании составило 5,6 года.

При анализе результатов по применению препаратов по снижению АД было установлено следующее. Среднее АД на момент включения в исследование составило 138,1/81,9 мм рт. ст., т.е. было ниже тех цифр, при которых рекомендуется начало медикаментозной антигипертензивной терапии практически всеми имеющимися рекомендациями. В группе активного лечения по окончании исследования систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) соответственно были на 6,0±13,0 и 3,0±8,0 мм рт. ст. ниже, чем в группе контроля. Первая первичная комбинированная точка наступила у 4,1% пациентов в группе лечения и у 4,4% в группе плацебо (относительный риск – ОР 0,93, 95% доверительный интервал – ДИ 0,79–1,1; p=0,4). Вторая первичная комбинированная точка наступила у 4,9% пациентов в группе лечения и у 5,2% в группе плацебо (ОР 0,95,

95% ДИ 0,81–1,11;  $p=0,51$ ). Различий по числу инсультов и госпитализации из-за сердечно-сосудистых причин также не было. При подгрупповом анализе было выявлено, что применение кандесартана вместе с гипотиазидом снижало риск наступления как первой (ОР 0,73, 95% ДИ 0,56–0,94), так и второй (ОР 0,76, 95% ДИ 0,60–0,96) первичной комбинированной точки в группе пациентов с исходным САД  $>143,5$  мм рт. ст., в то время как в группах с более низким САД эффекта от терапии не было. В группе лечения было больше отмен в связи с симптомами гипотонии и головокружением (3,4% против 2,0%,  $p<0,001$ ), но при этом число отмен активной терапии за счет синкопе, нарушений функции почек или изменений уровня калия в крови не отличалось между группами.

У пациентов, получавших терапию розувастатином и кандесартаном + гидрохлоротиазидом, отмечалось снижение ЛПНП на 0,87 ммоль/л и снижение САД на 6,2 мм рт. ст. больше в сравнении с группой плацебо. Первая первичная комбинированная точка наступила у 3,6% пациентов в группе лечения и у 5,0% – в группе плацебо (ОР 0,71, ДИ 0,56–0,90;  $p=0,005$ ). Вторая первичная конечная точка наступила у 4,3% пациентов в группе лечения и у 5,9% – в группе плацебо (ОР 0,72, 95% ДИ 0,57–0,89;  $p=0,003$ ). При этом число отмен из-за терапии было одинаковым в группе терапии и контроля (26,3 и 28,8% соответственно).

Анализ вклада разных компонентов терапии в снижение риска первичной конечной точки продемонстрировал, что эффект от комбинированной терапии выше у пациентов с САД  $>143$  мм рт. ст. в сравнении с пациентами с более низкими цифрами САД, и у пациентов с САД  $>143$  мм рт. ст. наблюдается сравнимый вклад в терапию розувастатина и комбинации кандесартана с гипотиазидом [1–4].

Таким образом, использование комбинации липофильного блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана и проблемного с метаболической точки зрения гидрохлоротиазида у пациентов без заболевания сердца, имеющих умеренный риск сердечно-сосудистых событий, при САД  $>143,5$  мм рт. ст. снизило риск наступления сердечно-сосудистой смерти, нефатального ОИМ, нефатального инсульта, реваскуляризации, сердечной недостаточности или успешной реанимации по поводу остановки сердца. *На практике это означает целесообразность начала комбинированной терапии с использованием блокатора ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и диуретика при САД  $<160$  мм рт. ст. и умеренном риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО).*

**Значение НОРЕ-3 для фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон:** целесообразность использования комбинации блокатора РАС и диуретика у пациентов без заболевания сердца, имеющих умеренный риск сердечно-сосудистых событий при САД  $>143,5$  мм рт. ст. Необходимо отметить, что фактически сразу же после публикации результатов НОРЕ-3 в комментариях к нему стали высказываться предположения о том, что если бы в исследовании была использована комбинация, в которой гидрохлоротиазид был бы заменен на более эффективный и метаболически нейтральный препарат, то результат был бы еще более впечатляющим. С этих позиций комбинация азилсартана медоксомил + хлорталидон представляется именно такой.

## SPRINT

Целью исследования была оценка преимуществ снижения САД до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. по сравнению со снижением до целевого уровня менее 140 мм рт. ст. у больных с исходным САД  $\geq 130$  мм рт. ст. и повышенным риском развития осложнений ССЗ, но без сахарного диабета (СД).

В исследование были включены пациенты старше 50 лет с уровнем САД от 130 до 180 мм рт. ст. и повышенным риском

развития осложнений ССЗ (наличие одного и более следующих критериев: клиническое или субклиническое ССЗ, хроническая болезнь почек – ХБП, кроме поликистоза почек, при расчетной скорости клубочковой фильтрации – рСКФ от 20 до менее 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела, риск развития ССЗ в течение 10 лет 15% или более по данным Фремингемской шкалы, возраст 75 лет или старше). В исследование не включали больных СД или с инсультом в анамнезе.

В одной группе пациентов планировалось достижение целевого уровня САД  $<140$  мм рт. ст. (группа стандартного режима терапии – СРТ), а в другой группе – целевого уровня САД  $<120$  мм рт. ст. (группа интенсивного режима терапии – ИРТ). Препараты, относящиеся ко всем основным классам антигипертензивных препаратов, были включены в соответствующий формуляр и бесплатно предоставлялись участникам (табл. 1). Допускалось назначение и других препаратов, не предоставляемых в ходе выполнения исследования. Было рекомендовано, но не являлось обязательным, использование антигипертензивных препаратов, для которых имеются доказательства того, что их применение приводит к снижению осложнений ССЗ, включая тиазидоподобные диуретики (хлорталидон; рекомендовался в качестве препарата 1-го ряда), петлевые диуретики (для больных с выраженной ХБП) и  $\beta$ -адреноблокаторы (у больных с ишемической болезнью сердца).

В качестве основного комбинированного показателя оценивали частоту развития инфаркта миокарда, инсульта, острой декомпенсации сердечной недостаточности и смертность от осложнений ССЗ. В качестве дополнительных показателей оценивался комбинированный показатель, включающий компоненты основного показателя и общую смертность.

Через 1 год после рандомизации средний уровень САД в группе ИРТ и СРТ составил 121,4 и 136,2 мм рт. ст. и ДАД 68,7 и 76,3 мм рт. ст. соответственно. Через 3 года наблюдения в группах ИРТ и СРТ средний уровень САД составил 121,5 и 134,6 мм рт. ст. при использовании 2,8 и 1,8 антигипертензивного препарата соответственно. При этом частота использования препаратов, относящихся к каждому из классов, была выше в группе ИРТ.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель, имели место в группах ИРТ и СРТ в 1,65 и 2,19% случаев (отношение риска 0,75 при 95% ДИ 0,64–0,89;  $p<0,001$ ), причем различие между группами становилось достоверным через 1 год после рандомизации.

Различие между группами по смертности становилось отчетливым через 2 года после рандомизации. В группе ИРТ по сравнению с группой СРТ снижение ОР смерти от осложнений ССЗ достигало 43% ( $p=0,005$ ).

Тяжелые нежелательные явления в группах ИРТ и СРТ развились у 38,3 и 37,1% больных соответственно (отношение риска 1,04;  $p=0,25$ ). Артериальная гипотония, обморок, электролитные нарушения и острое повреждение почек или острая почечная недостаточность чаще развивались в группе ИРТ по сравнению с группой СРТ. При этом статистически значимых различий между группами по частоте травматических падений или развития брадикардии не было.

Авторами исследования был сделан вывод о том, что у больных с высоким риском развития ССО при отсутствии СД снижение САД до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. по сравнению с целевым уровнем менее 140 мм рт. ст. приводит к достоверному снижению частоты развития смертельных и несмертельных тяжелых осложнений ССЗ, несмотря на статистически значимое увеличение частоты развития определенных нежелательных явлений в группе ИРТ.

Таблица 1. Исследование SPRINT: препараты для снижения АД				
Класс антигипертензивных препаратов	Препарат	Доступные дозировки	Суточная доза	Кратность приема
Диуретики	Хлорталидон	25 мг	12,5–25 мг	1
	Фуросемид	20, 40, 80 мг	20–80 мг	2
	Спиронолактон	25 мг	25–50 мг	1
	Триамтерен/гидрохлоротиазид	75/50 мг	37,5/25–75/50 мг	1
	Амилорид	5 мг	5–10 мг	1–2
ИАПФ	Лизиноприл	5, 10, 20, 40 мг	5–40 мг	1
БРА II	Лозартан	25, 50, 100 мг	25–100 мг	1–2
	Азилсартана медоксомил	40, 80 мг	40–80 мг	1
	Азилсартана медоксомил/хлорталидон	40/12,5, 40/25 мг	40/12,5–40/25 мг	1
Антагонисты кальция	Дилтиазем	120, 180, 240, 300 мг	120–540 мг	1
	Амлодипин	2,5, 5, 10 мг	2,5–10 мг	1
β-Адреноблокаторы	Метопролол тартрат	25, 50, 100 мг	50–200 мг	1–2
	Атенолол	25, 50, 100 мг	25–100 мг	1
	Атенолол/хлорталидон	50/25 мг	50/25 мг	1
Вазодилататоры	Гидралазин	25, 50, 100 мг	50–200 мг	2
	Миноксидил	2,5, 10 мг	2,5–80 мг	1–2
Агонисты α <sub>2</sub> -адренорецепторов	Гуанфацин	1, 2 мг	0,5–2 мг	1
α-Адреноблокаторы	Доксазозин	1, 2, 4, 8 мг	1–16 мг	1
Препараты калия	Хлорид калия (таблетированная форма)	20 мэкв	20–80 мэкв	1–2
	Хлорид калия (10% раствор для приема внутрь)	20 мэкв/15 мл	20–80 мэкв	1–2

Таким образом, для достижения более жесткого контроля АД у пациентов с исходно высоким риском ССО для его снижения требуется терапия с использованием более 2 антигипертензивных препаратов с высокой частотой использования тиазиподобного диуретика хлорталидона, в том числе у части пациентов – в виде фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон.

**Значение SPRINT для фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон:**

- Для достижения целевого уровня АД < 120 мм рт. ст. необходимо использование в среднем 2,8 препарата (в группе ИРТ 77% получали блокаторы PAC и 67% – диуретики, в группе СРТ – соответственно 55 и 43%). Следовательно, чтобы минимизировать частоту назначения тройной свободной комбинации, которая потенциально уменьшает приверженность терапии, необходимы двойные комбинации с максимально выраженным гипотензивным эффектом, к которым относится азилсартана медоксомил + хлорталидон (данные прямых сравнительных исследований приводятся ниже).
- В исследовании, главной целью которого являлось достижение целевого АД, среди рекомендованных антигипертензивных препаратов антагонистов рецепторов ангиотензина II применялся азилсартана медоксомил, диуретиков – хлорталидон и их комбинация.

**ACCORDION**

В исходном исследовании ACCORD пациенты с СД типа 2 были рандомизированы в группы интенсивного контроля гликемии (с целевым уровнем гликированного гемоглобина – HbA<sub>1c</sub> < 6,5%) и стандартного лечения (целевой уровень HbA<sub>1c</sub> в диапазоне 7–7,9%), интенсивного или стандартного снижения АД и гиполипидемической терапии. Длительность основного исследования ACCORD составила 4,9 года активного лечения, которое привело к недостоверному снижению первичной конечной точки (комбинация из сердечно-сосудистых событий) на 12%. В отношении инсультов преимущество более агрессивной тактики оказалось достоверным, но поскольку это была лишь одна

из 8 вторичных конечных точек, в отношении которых положительного эффекта получено не было, целесообразность интенсификации антигипертензивной терапии была отвергнута.

В исследовании ACCORDION пациенты уже имели одинаковые целевые уровни контроля гликемии. Эти пациенты, которые в основном исследовании были в группе интенсивного снижения АД, больше не имели цели достижения более низких целевых уровней, поэтому различия между группами постепенно нивелировались: к концу основного исследования разница между двумя группами составляла 14,5 мм рт. ст., а в конце долгосрочного наблюдения – лишь 4,2 мм рт. ст. Общая длительность наблюдения составила 8,8 года при участии 98% пациентов из исследования ACCORD, у которых не было случаев первичной конечной точки.

В течение этого срока на фоне интенсивного лечения снижение первичной конечной точки составило 9%, но оно не было статистически достоверным. Однако при длительном наблюдении оказалось достоверным взаимодействие между вмешательствами в отношении АД и гликемии (*p* для взаимодействия 0,037). Для пациентов из группы стандартной сахароснижающей терапии были получены доказательства преимущества интенсивного контроля АД (отношение рисков 0,79, 95% ДИ 0,65–0,96) в отношении первичной конечной точки. При этом положительное влияние на риск инсульта, которое отмечалось во время активного вмешательства, исчезло после того, как между группами значительно сократились различия по уровню АД, что стало подтверждением того, что наблюдавшийся в основной части исследования эффект не был случайным. Результаты дополнительного анализа исследования ACCORD продемонстрировали, что по сравнению с больными, у которых применялась тактика стандартной гипогликемической и гипотензивной терапии, изолированное применение тактики интенсивной антигипертензивной терапии приводит к статистически значимому снижению на 26% частоты развития тяжелых осложнений ССЗ в отсутствие дополнительных преимуществ от сочетания двух интенсивных режимов лечения.

Таблица 2. Данные клинических исследований азилсартана медоксомила

Исследования	Продолжительность, мес	Пациенты	Терапия	Первичные конечные точки	Исход
D.Sica и соавт., 2011 [7]	24	984 пациента Средний возраст: 58 лет Женщины: 48% ИМТ: 31 кг/м <sup>2</sup> Раса: 77% европеоидов	Азилсартана медоксомил 40 мг/сут (n=327) Азилсартана медоксомил 80 мг/сут (n=329) Валсартан 320 мг/сут (n=328)	Изменение среднесуточного САД к 24 нед терапии	Азилсартана медоксомил 40 мг/сут: -14,9 мм рт. ст. Азилсартана медоксомил 80 мг/сут: -15,3 мм рт. ст. Валсартан 320 мг/сут: -11,3 мм рт. ст.
W.White и соавт., 2011 [8]	6	1291 пациент Средний возраст: 56 лет Женщины: 46% ИМТ: 31 кг/м <sup>2</sup> Раса: 65% европеоидов	Азилсартана медоксомил 40 мг/сут (n=280) Азилсартана медоксомил 80 мг/сут (n=285) Валсартан 320 мг/сут (n=282) Олмесартана медоксомил 40 мг/сут (n=290) Плацебо (n=154)	Изменение среднесуточного САД к 24 нед терапии	Азилсартана медоксомил 40 мг/сут: -13,4 мм рт. ст. Азилсартана медоксомил 80 мг/сут: -14,5 мм рт. ст. (p<0,009 vs олмесартана медоксомил, p<0,001 vs валсартан) Валсартан 320 мг/сут: -10,2 мм рт. ст. Олмесартана медоксомил 40 мг/сут: -12,0 мм рт. ст. Плацебо: -0,3 мм рт. ст.
G.Bakris и соавт., 2011 [9]	6	1275 пациентов Средний возраст: 50 лет Женщины: 50% ИМТ: 30 кг/м <sup>2</sup> Раса: 73% европеоидов	Азилсартана медоксомил 20 мг/сут (n=283) Азилсартана медоксомил 40 мг/сут (n=283) Азилсартана медоксомил 80 мг/сут (n=285) Олмесартана медоксомил 40 мг/сут (n=282) Плацебо (n=142)	Изменение среднесуточного САД к 6 нед терапии	Азилсартана медоксомил 20 мг/сут: -12,2 мм рт. ст. Азилсартана медоксомил 40 мг/сут: -13,5 мм рт. ст. Азилсартана медоксомил 80 мг/сут: -14,6 мм рт. ст. (p<0,038 vs олмесартана медоксомил) Олмесартана медоксомил 40 мг/сут: -12,6 мм рт. ст. Плацебо: -1,4 мм рт. ст.
H.Rakugi и соавт., 2012 [10]	16	622 пациента Средний возраст: 57 лет Женщины: 39% ИМТ: 25,5 кг/м <sup>2</sup> Раса: 100% японцев	Азилсартана медоксомил до 40 мг/сут (n=313) Кандесартан до 12 мг/сут (n=309)	Изменение ДАД, измеренного в клинике в положении сидя, к 16 нед терапии	Азилсартана медоксомил: -12,9 мм рт. ст. Кандесартан: -9,7 мм рт. ст.; p<0,0003 (снижение САД к 16 нед: азилсартана медоксомил: -21,6 мм рт. ст.; кандесартан: -17,3 мм рт. ст.)
G.Bönnner и соавт., 2013 [11, 12]	24	884 пациента Средний возраст: 57 лет Женщины: 48% ИМТ: 30 кг/м <sup>2</sup> Раса: >99% европеоидов	Азилсартана медоксомил 40 мг/сут (n=295) Азилсартана медоксомил 80 мг/сут (n=294) Рамиприл 10 мг/сут (n=295)	Изменение САД, измеренного в клинике в положении сидя, к 24 нед терапии	Азилсартана медоксомил 40 мг/сут: -10,2 мм рт. ст. Азилсартана медоксомил 80 мг/сут: -10,5 мм рт. ст. Рамиприл 10 мг/сут: -4,9 мм рт. ст. (САД в клинике p<0,001)

### Значение ACCORDION для фиксированной комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон:

• У больных СД интенсивный режим антигипертензивной терапии по сравнению с группой СРТ после ее прекращения сопровождается долгосрочным снижением сердечно-сосудистого риска на протяжении последующих 4 лет, а при непосредственном применении ИРТ имеется снижение риска инсульта. Известно, что хлорталидон и блокаторы рецепторов ангиотензина II доказали свои преимущества в отношении именно снижения риска инсульта и когнитивных нарушений.

Таким образом, результаты трех крупных и значимых для клинической практики исследований HOPE-3, SPRINT, ACCORDION диктуют целесообразность раннего назначения комбинированной антигипертензивной терапии и достижения более жесткого контроля АД у пациентов как с умеренным, так и высоким риском развития ССО. Одним из возможных современных и эффективных путей решения этих задач является использование комбинации азилсартана медоксомил + хлорталидон.

Какие же клинически значимые преимущества есть у этой комбинации?

Азилсартана медоксомил (Эдарби®, «Такеда») является самым новым блокатором рецепторов ангиотензина II, одобренным FDA (Food and Drug Administration) 25 февраля 2011 г. для лечения артериальной гипертензии [5, 6]. Результаты прямых сравнительных клинических исследований азилсартана медоксомила с другими сартанами представлены в табл. 2.

В одном из наиболее крупных из них (W.White и соавт.) с участием 1291 пациента с исходным среднесуточным САД 145 мм рт. ст. азилсартана медоксомил, назначаемый по 40 или 80 мг 1 раз в сутки, сравнивали с плацебо, а также с максимально разрешенными дозами олмесартана медоксомила (40 мг 1 раз в сутки) и валсартана (320 мг 1 раз в сутки) [8]. Через 6 нед лечения азилсартана медоксомилом в дозе 80 мг продемонстрирована значительно более высокая эффективность по сравнению с валсартаном и олмесартаном медоксомилом, по данным как суточного мониторинга АД, так и офисного измерения АД. Схожие результаты были получены и в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании D.Sica и соавт., где через 24 нед лечения азилсартана медоксомил в дозах 40 или 80 мг 1 раз в сутки снижал офисное и 24-часовое АД почти на 10% больше, чем валсартан в дозе 320 мг [7].

Необходимо особо подчеркнуть, что в 4 из 5 приведенных исследований пациенты имели ожирение (индекс массы тела – ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup>). Этот факт переводит азилсартана медоксомил в лидеры среди других антигипертензивных препаратов по степени доказанности его высокой антигипертензивной эффективности у пациентов с ожирением.

Важным для понимания антигипертензивной силы азилсартана медоксомила является прямое сравнительное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование азилсартана медоксомила 40 и 80 мг с рамиприлом 10 мг 1 раз в сутки у 1229 пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени через 24 нед терапии. Было выявлено существенное преимущество азилсартана

Прямое сравнительное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование азилсартана медоксомила с рамиприлом у пациентов с артериальной гипертензией.

Изменение по сравнению с исходным показателем (стандартное отклонение), мм рт. ст.



медоксомила над рамиприлом во всех анализируемых подгруппах (см. рисунок) [11, 12].

Важно подчеркнуть, что эффективность азилсартана медоксомила подтверждена большим объемом данных клинических исследований III фазы с участием более 6 тыс. пациентов с артериальной гипертензией.

### Органопротекция

Считается, что дополнительным преимуществом азилсартана медоксомила является кардиопротекторное действие, которое достигается посредством ряда механизмов, о которых речь пойдет позже, не зависящих от снижения АД. Наиболее впечатляющие результаты были получены при использовании азилсартана медоксомила у пациентов, находящихся на гемодиализе. В исследовании изучали эффективность азилсартана медоксомила по сравнению с другими блокаторами рецепторов ангиотензина. Были включены 17 пациентов с артериальной гипертензией на гипотензивной терапии и гемодиализе, которым назначались блокаторы рецепторов ангиотензина, за исключением азилсартана медоксомила, в течение более чем 6 мес до включения. После включения в исследование они были переведены на азилсартана медоксомил. Анализы крови, холтеровское мониторирование, электрокардиографию, амбулаторное мониторирование АД и эхокардиографию проводили исходно и через 6 мес наблюдения. К 6-му месяцу терапии уровень АД значительно снизился (среднее 24-часовое САД с 150,9±16,2 до 131,3±21,7 мм рт. ст., p=0,008, САД при пробуждении с 152,1±16,9 до 131,7±23,2 мм рт. ст., p=0,01, ночное САД с 148,1±19,7 до 130,0±20,1 мм рт. ст., p=0,005). Наблюдались значительное снижение уровня сыровоточного норадrenalина, а также уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка после перевода на азилсартана медоксомил (с 550,1±282,9 до 351,7±152,3 пг/мл, p=0,002; с 117,0±26,4 до 111,3±23,9 г/м<sup>2</sup>, p=0,01 соответственно). Азилсартана медоксомил имел значительно более сильный гипотензивный эффект, чем другие блокаторы рецепторов ангиотензина. Таким образом, перевод на азилсартана медоксомил может не только улучшить прогноз у больных, находящихся на гемодиализе, но и обеспечить лучшую органопротекцию и уменьшение гиперактивации симпатоадреналовой системы [13]. При этом также у препарата имеется антипротеинурический эффект, причем, по данным D.Smith и соавт., азилсартана медоксомил уменьшает экскрецию белка с мочой в большей степени, чем олмесартана медоксомил [14].

### Плейотропные эффекты

Клинически важно, что азилсартана медоксомил уменьшает инсулинорезистентность и проявления метаболического синдрома [15]. По сравнению с кандесартаном азил-

сартана медоксомил более эффективно снижал уровень глюкозы и жирных кислот в крови, уменьшал количество и объем адипоцитов, повышал экспрессию PPAR-рецепторов в адипоцитах независимо от уровней АД и инсулина в крови [16]. Кроме этого, при наличии ожирения азилсартана медоксомил оказывает инсулинсенситизирующий эффект независимо от ограничения потребления пищи, изменений массы тела и активации PPAR-рецепторов [17], что приводит к снижению гиперинсулинемии, улучшению показателей глюкозотолерантного теста и индекса инсулинорезистентности НОМА.

Показано, что азилсартана медоксомил может модулировать клеточный рост путем блокады индуцируемой ангиотензином II активации киназ в гладкомышечных клетках сосудов. Важно отметить, что азилсартана медоксомил является мощным ингибитором пролиферации клеток сосудов даже при назначении в низких дозах, и этот его эффект проявляется также в клетках, не имеющих рецепторов ангиотензина 1-го типа. В экспериментальных исследованиях азилсартана медоксомил уменьшал экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 в гладкомышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах, что приводило к стабилизации атеросклеротических бляшек [18], поскольку именно повышенная экспрессия ингибитора активатора плазминогена-1 в сосудистой стенке ассоциируется с ускоренным атеросклерозом и нестабильностью атеросклеротических бляшек.

Логичным продолжением исследований по сравнительной эффективности азилсартана медоксомила в режиме монотерапии стали работы по оценке антигипертензивного эффекта разных комбинаций, основанных на нем. Так, 12-недельное рандомизированное двойное слепое исследование сравнивало комбинацию азилсартана медоксомила (40 и 80 мг) с хлорталидоном и олмесартана медоксомила (40 мг) и гидрохлоротиазида у 1071 пациента с артериальной гипертензией. Снижение САД составило соответственно 42,5, 44,0 и 37,1 мм рт. ст. от исходного уровня [19, 20]. В другом исследовании у 1085 пациентов с артериальной гипертензией 2-й степени сравнивались эти же фиксированные комбинации и были получены схожие результаты: азилсартана медоксомил (40 и 80 мг) с хлорталидоном (12,5 мг) снижал САД, соответственно, на 37,6 и 38,2 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем, в то время как олмесартана медоксомил (40 мг) и гидрохлоротиазид (25 мг) – на 31,5 мм рт. ст. [21].

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании [22] с участием 609 пациентов (средний возраст составил 56,7 года, 22% из них были в возрасте 65 лет и старше, средний ИМТ 31 кг/м<sup>2</sup>, СД имели 11%, ХБП III стадии – 8% участников, исходно среднее клиническое АД составило

Таблица 3. Азилсартана медоксомил + хлорталидон в сравнении с другими комбинациями

Терапия	Доза, мг в день	Среднее снижение АД, мм рт. ст.		Респондеры, %
		САД	ДАД	
Кандесартан/гидрохлоротиазид	8/12,5	20,6	9,9	56
Ирбесартан/гидрохлоротиазид	150/12,5	16,1	12,4	66
Лозартан/гидрохлоротиазид	50/12,5	16,5	12,0	70
Валсартан/гидрохлоротиазид	80/12,5	19,7	13,6	66
Олмесартана медоксомил/гидрохлоротиазид	20/12,5	20,1	16,4	79
<b>Азилсартана медоксомил/хлорталидон</b>	<b>40/25</b>	<b>36,2</b>	<b>16,2</b>	<b>83</b>

164,6/95,4 мм рт. ст. – клинико-демографические характеристики весьма схожи с таковыми в исследовании SPRINT) с систолической артериальной гипертензией после «отмывочного» периода (14–21 день) и 2-недельного периода плацебо больные получали азилсартана медоксомил 40 мг в течение 2 нед, а затем после рандомизации принимали азилсартана медоксомил + хлорталидон или азилсартана медоксомил + гидрохлоротиазид. Оба диуретика сначала назначали в дозе 12,5 мг, а при недостижении на 6-й неделе целевого АД (<140/90 или <130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД или ХБП) дозу диуретиков увеличивали до 25 мг. Титрование дозы диуретика потребовалось у 30,8% пациентов в группе хлорталидона и 45,9% – в группе гидрохлоротиазида ( $p < 0,001$ ). На 6-й неделе в группе азилсартана медоксомила/хлорталидона было отмечено достоверно большее снижение клинического САД (-35,1 мм рт. ст.) по сравнению с группой азилсартана медоксомила/гидрохлоротиазида (-29,5 мм рт. ст.), и разница средних значений по клиническому АД составила -5,6/-3,7 мм рт. ст., соответственно, для САД и ДАД ( $p < 0,001$ ) в пользу комбинации с хлорталидо-

ном по сравнению с комбинацией с гидрохлоротиазидом. В конце 10-й недели различие по клиническому АД также было в пользу группы азилсартана медоксомила/хлорталидона по сравнению с группой азилсартана медоксомила/гидрохлоротиазида (разница средних значений АД: -5,0/-2,7 мм рт. ст.;  $p < 0,001$ ). По данным суточного мониторинга АД разница средних значений по среднесуточному САД составила 5,8 мм рт. ст. (95% ДИ от 8,4 до -3,2;  $p < 0,001$ ) в пользу комбинации азилсартана медоксомила + хлорталидон. В конце 6-й недели целевое АД было достигнуто у 64,1% пациентов в группе азилсартана медоксомила/хлорталидона и у 45,9% в группе комбинации с гидрохлоротиазидом ( $p < 0,001$ ), при том что в этой группе было больше лиц, которым потребовалось повышение дозы диуретика до 25 мг. На 10-й неделе целевого АД в группе азилсартана медоксомила/хлорталидона достигли 71,5% против 62,3% на комбинации с гидрохлоротиазидом. Очевидно, что комбинация азилсартана медоксомила с хлорталидоном имеет большую антигипертензивную эффективность по сравнению с комбинацией с гидрохлоротиазидом.

Сегодня доказано, что хлорталидон более эффективен, чем гидрохлоротиазид, в подавлении изоферментов карбоангидразы [23], имеет большую продолжительность действия (45–60 ч против 8–15 ч), меньший риск побочных эффектов, а гипотензивный эффект приема 50 мг гидрохлоротиазида эквивалентен приему 25 мг хлорталидона [24]. Более того, при длительном приеме для снижения САД на 10 мм рт. ст. в сравнении с плацебо требуется 8,6 мг хлорталидона и 26,4 мг гидрохлоротиазида, а ДАД на 4 мм рт. ст. в сравнении с плацебо – 14 мг хлорталидона и 20,8 мг гидрохлоротиазида [25].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что комбинации с использованием азилсартана медоксомила и хлорталидона на сегодняшний день являются одними из самых мощных и эффективных в сравнении с другими комбинациями блокаторов рецепторов ангиотензина с диуретиком (табл. 3) [26].

Важно отметить, что комбинация азилсартана медоксомила с хлорталидоном позволяет одновременно воздействовать на три ключевых звена повышения АД: гиперактивацию РАС, гиперактивацию симпатoadреналовой системы и задержку натрия. Более того, эта комбинация за счет наличия в ней хлорталидона эффективно снижает АД при нормо- и гипорениновой формах артериальной гипертонии [10].

Все это свидетельствует о том, что комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона может существенно расширить возможности современной антигипертензивной терапии у следующих групп пациентов с артериальной гипертонией:

- когда другие комбинации не обеспечивают контроль АД у пациентов с умеренным и высоким риском ССО;
- при наличии ожирения и метаболического синдрома;
- при гиперактивации симпатoadреналовой системы.

#### Литература/References

1. Yusuf S, Bosch J et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; p. NEJMoa1600176.
2. Yusuf S, Lonn E et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; p. NEJMoa1600177.
3. Lonn EM, Bosch J et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374 (21): 2009–20.
4. Wright JT, Williamson JD et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 272 (373): 2103–16.
5. Edarbi (azilsartan medoxomil), prescribing information. Deerfield, Ill.: Takeda; February 2011.
6. FDA approves Edarbi to treat hypertension. February 25, 2011. Available at: [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm244722.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm244722.htm). Accessed May 4, 2011.
7. Sica D, White W et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Clin Hypertens* 2011; 13: 467–72.
8. White WB, Weber MA 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 (3): 413–20.
9. Bakris GL, Sica D et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens* 2011; 13 (2): 81–8.
10. Rakugi H, Enya K, Sugiura K et al. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res* 2012; 35 (5): 552–8.
11. Bönnner G, Bakris G et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens* 2013; 27 (8): 479–86.
12. Bönnner G, Bakris GL et al. Comparison of antihypertensive efficacy of the new angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil with ramipril. *J Hypertens* 2010; 28: 283.
13. Kusuyama T, Ogata H et al. Effects of Azilsartan Compared to Other Angiotensin Receptor Blockers on Left Ventricular Hypertrophy and the Sympathetic Nervous System in Hemodialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2014; 18 (5): 398–403.
14. Smith DH. Comparison of angiotensin II type 1 receptor antagonists in the treatment of essential hypertension. *Drugs* 2008; 68 (9): 1207–25.
15. Kusumoto K, Igata H et al. Antihypertensive, insulin-sensitising and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type 1 receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models. *Eur J Pharmacol* 2011; 669 (1): 84–93.
16. Iwanami J, Tsukuda K et al. Amelioration of cognitive impairment in the type-2 diabetic mouse by the angiotensin II type-1 receptor blocker candesartan. *Hypertension* 2007; 50 (6): 1099–105.
17. Zhao M, Li Y et al. Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletsky rats. *Diabetes Obes and Metab* 2011; 13 (12): 1123–9.
18. French CJ, Zaman AT et al. The angiotensin receptor blocker, azilsartan medoxomil (TAK-491), suppresses vascular wall expression of plasminogen activator inhibitor type-I protein potentially facilitating the stabilization of atherosclerotic plaques. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 58 (2): 143–8.
19. Cushman WC, Bakris GL et al. Azilsartan Medoxomil Plus Chlorthalidone Reduces Blood Pressure More Effectively Than Olmesartan Plus Hydrochlorothiazide in Stage 2 Systolic Hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 310–8.
20. Cushman WC, Bakris GL et al. Azilsartan medoxomil/chlorthalidone fixed-dose combination lowers BP more than olmesartan/ hydrochlorothiazide fixed-dose combination in stage 2 systolic hypertension. *J Hypertens* 2011; 29: 118.
21. Dorsch MP, Gillespie BW et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011; 57 (4): 689–94.
22. Bakris G, Sica D et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med* 2012; 125: 1229e1–1229e10.
23. Kurtz TW. Chlorthalidone: don't call it "thiazide-like" anymore. *Hypertension* 2010; 56: 335–7.
24. Carter BL, Ernst ME et al. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004; 43: 4–9.
25. Peterzan MA, Hardy R et al. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension* 2012; 59: 1104–9.
26. Greathouse M. Olmesartan medoxomil combined with hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension. *Vascular health and risk management*. 2006; 4: 401.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ. E-mail: nedogodasv@rambler.ru





# Актуальные вопросы выбора антигипертензивных препаратов

Т.Е.Морозова<sup>✉</sup>, О.А.Вартанова, С.С.Андреев

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В условиях постоянно расширяющегося рынка лекарственных препаратов практикующий врач постоянно сталкивается с вопросом выбора при назначении лекарственных препаратов. В статье обсуждаются практические вопросы последовательных этапов выбора антигипертензивных препаратов, особое внимание уделяется вопросам выбора оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств, а также клиническим и фармакоэкономическим преимуществам оригинального препарата бисопролола (Конкор).

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фармакотерапия, антигипертензивные препараты, эффективность, безопасность, оригинальные лекарственные средства, воспроизведенные лекарственные средства, генерики, бисопролол, Конкор.

<sup>✉</sup>temorozova@gmail.com

**Для цитирования:** Морозова Т.Е., Вартанова О.А., Андреев С.С. Актуальные вопросы выбора антигипертензивных препаратов. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 17–22.

## Current issues in the choice antihypertensive drugs

T.E.Morozova<sup>✉</sup>, O.A.Vartanova, S.S.Andreev

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

In the context of an ever-expanding market of medicines practitioner is constantly faced with the issue of choosing the proper drug. The paper discusses the practical issues of prescribing antihypertensive drugs and the successive stages of choosing a particular drug in each clinical case. Special attention is paid to the selection of original and/or generic drugs, as well as clinical and pharmacoeconomic benefits of the original drug bisoprolol (Concor).

**Key words:** arterial hypertension, pharmacotherapy, antihypertensive drugs, efficacy, safety, original drugs, reproduced drugs, generics, bisoprolol, Concor.

<sup>✉</sup>temorozova@gmail.com

**For citation:** Morozova T.E., Vartanova O.A., Andreev S.S. Current issues in the choice antihypertensive drugs. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 17–22.

### Введение

В условиях постоянно расширяющегося рынка лекарственных препаратов (ЛП) практикующий врач постоянно сталкивается с вопросом выбора при назначении ЛП. Назначение должного препарата по должным показаниям в адекватном режиме дозирования и по приемлемой цене – основа рациональной фармакотерапии. Алгоритм выбора ЛП представлен на рисунке.

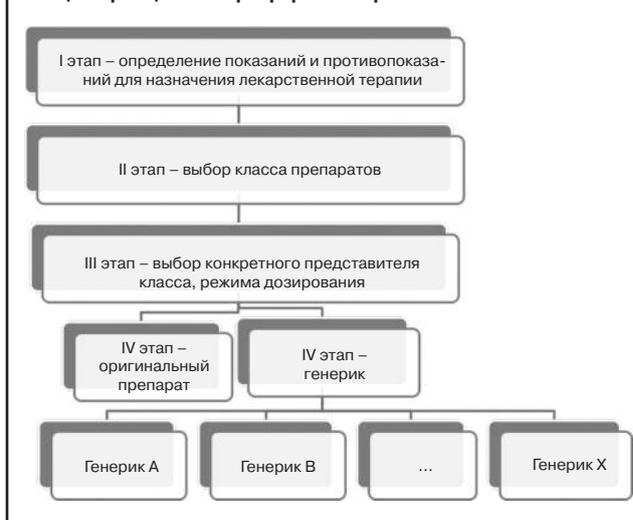
Рассмотрим процесс принятия решения о назначении ЛП на примере назначения рациональной фармакотерапии пациенту, страдающему эссенциальной артериальной гипертензией (АГ). Вопросы рационального выбора фармакотерапии рассмотрены в национальных рекомендациях и руководствах [1, 2].

### Этапы выбора ЛП

**I этап** – определение показаний и противопоказаний к назначению лекарственной терапии у конкретного пациента в зависимости от степени повышения артериального давления (АД) и категории сердечно-сосудистого риска (ССР). Например, при АГ 1-й степени и низком ССР пациенту следует рекомендовать изменение образа жизни без назначения ему лекарственной терапии при первой встрече с врачом. Назначение антигипертензивных препаратов (АГП) пациенту, не страдающему АГ, даже при высоком ССР ведет к ухудшению кардиоваскулярных исходов, о чем свидетельствуют результаты крупного метаанализа [3]. С другой стороны, у пациента высокого или крайне высокого ССР с АГ 2–3-й степени повышения АД целесообразно назначать комбинированную лекарственную терапию с момента первого обращения [4].

**II этап** – выбор конкретного класса АГП. Согласно европейским и российским рекомендациям по ведению и лечению АГ в настоящее время в качестве основных рассматриваются 5 классов АГП: тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА (сартаны), антагонисты кальция (АК) и блокаторы β-адренорецепторов (β-адреноблокаторы – β-АБ) [1, 2]. Все они доказа-

### Общий принцип выбора фармакотерапии.



ли свою эффективность и безопасность у пациентов, страдающих АГ, однако существуют состояния, при которых тот или иной класс является приоритетным. Выбор в пользу определенного класса препаратов делается с учетом дифференцированного выбора для каждого конкретного пациента с учетом особенностей его состояния, наличия признаков поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний, характера коморбидной патологии (нарушения пуринового, углеводного, липидного обмена, сопутствующие болезни легких, сопровождающиеся бронхообструкцией, и пр.). Важно учитывать и другие характеристики пациентов, в том числе пол, индивидуальную лекарственную непереносимость и другие, которые также могут определять выбор того или иного АГП [1, 2]. Клинические ситуации, предпочтительные для применения основных классов АГП, а также абсолютные и относительные показания к ним представлены в таблице.

Показания и противопоказания для основных классов АГП [1]			
Класс АГП	Клинические ситуации, предпочтительные для применения	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
ИАПФ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нефропатия диабетическая/недиабетическая</li> <li>• Стабильная ИБС</li> <li>• Перенесенный ИМ</li> <li>• ХСН</li> <li>• ГМЛЖ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Беременность</li> <li>• Гиперкалиемия</li> <li>• Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки</li> <li>• Ангионевротический отек в анамнезе</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Женщины репродуктивного возраста</li> </ul>
БРА	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нефропатия диабетическая/недиабетическая</li> <li>• ИБС</li> <li>• ХСН</li> <li>• ГМЛЖ, непереносимость ИАПФ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Беременность</li> <li>• Гиперкалиемия</li> <li>• Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Женщины репродуктивного возраста</li> </ul>
β-АБ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Перенесенный ИМ (особенно в течение первого года)</li> <li>• Стабильная ИБС</li> <li>• ХСН</li> <li>• Тахикардии</li> <li>• Беременность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бронхиальная астма</li> <li>• Атриовентрикулярная блокада высоких степеней</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метаболический синдром</li> <li>• Нарушение толерантности к глюкозе</li> <li>• Хроническая обструктивная болезнь легких</li> <li>• Спортсмены и физически активные пациенты</li> <li>• Симптомный атеросклероз артерий нижних конечностей</li> </ul>
АК дигидропиридиновые	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИСАГ</li> <li>• АГ у пожилых</li> <li>• Атеросклероз периферических артерий</li> <li>• Цереброваскулярные заболевания</li> <li>• Синдром Рейно</li> <li>• Обструктивные болезни легких</li> <li>• Беременность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тяжелый аортальный стеноз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тахикардии</li> <li>• ХСН</li> </ul>
АК недигидропиридиновые	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стенокардия</li> <li>• Атеросклероз периферических артерий</li> <li>• Суправентрикулярные тахикардии</li> <li>• Противопоказания к β-АБ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Атриовентрикулярная блокада высокой степени, трифасцикулярная блокада</li> <li>• Хроническая сердечная недостаточность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Брадикардия</li> </ul>
Диуретики тиазидные/тиазидоподобные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АГ у пожилых</li> <li>• ИСАГ</li> <li>• ХСН</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Подагра</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метаболический синдром</li> <li>• Нарушение толерантности к глюкозе</li> <li>• Беременность</li> <li>• Гиперкальциемия</li> <li>• Гипокалиемия</li> <li>• Хроническая болезнь почек с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин</li> </ul>

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка.

**III этап** – выбор конкретного АГП внутри каждого класса. Известно, что АГП неоднородны как по своей химической структуре и связанным с ней параметрам фармакокинетики и фармакодинамики, так и по выраженности органопротекции и влиянию на конечные точки по данным клинических исследований. При выборе представителя того или иного класса следует учитывать данные обширной доказательной базы, имеющейся на сегодня в отношении отдельных АГП.

**ИАПФ.** Предпочтение отдают препаратам длительно действующим, обладающим высоким сродством к тканевой фракции АПФ. К таковым относятся зофеноприл, рамиприл и периндоприл. Также имеются внутриклассовые (препарат-специфичные) различия, касающиеся применения ЛП в разных клинических ситуациях: при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) доказаны протективные эффекты рамиприла и периндоприла, а при нарушении функции почек предпочтительны ИАПФ с печеночным или двойным путем выведения (спираприл, трандолаприл, фозиноприл) [5–7].

**БРА.** Все представители этой группы продемонстрировали хорошую антигипертензивную и органопротективную активность. Некоторые препараты также имеют свои особенности (например, неконкурентный механизм взаимодействия с рецептором ангиотензина, высокая аффинность к рецепторам и более выраженный эффект для азил-

сартана) и дополнительные свойства (например, урикозурический эффект и улучшение когнитивных функций для азилсартана) [8, 9].

**β-АБ.** Для лечения АГ в настоящее время предпочтительными являются высокоселективные липофильные, амфифильные длительно действующие β-АБ без внутренней симпатомиметической активности. Предпочтительны бисопролол, метопролол сукцинат модифицированного высвобождения, карведилол и небиволол. Из практики терапии АГ уходят неселективные (пропранолол) или β-АБ с коротким периодом полувыведения (такие, как атенолол) в связи с тем, что они продемонстрировали худшее влияние на «жесткие» конечные точки, чем более современные АГП [10].

**АК.** Из многообразия представленных на рынке выбирают обычно дигидропиридиновые АК III поколения: амлодипин, лацидипин и лерканидипин. Амлодипин – «классический» представитель АК III поколения – в рандомизированных контролируемых исследованиях продемонстрировал не только высокую антигипертензивную активность, но и благоприятные плеiotропные метаболические и антиатеросклеротические эффекты [11].

**Тиазидные и тиазидоподобные диуретики** – одна из самых «старых» и хорошо изученных групп АГП. В России наибольшее распространение получили гидрохлоротиазид и индапамид, а также хлорталидон, представлен-

ный в составе фиксированных комбинаций (ФК). Ограничениями применения диуретиков являются неблагоприятные метаболические эффекты (отрицательное влияние на углеводный, пуриновый обмен). При выборе представителя этой группы, особенно у коморбидного пациента, предпочтение следует отдавать тиазидоподобным диуретикам – индапамиду (в том числе модифицированного высвобождения) и хлорталидону, о чем свидетельствуют результаты двух больших метаанализов, опубликованных в 2015 г. [12, 13].

У пациентов высокого ССР рациональным выбором является применение **ФК АГП** – это позволяет обеспечить более эффективную органопroteкцию, а также снизить стоимость лечения и повысить приверженность пациентов терапии. Одной из рациональных ФК является сочетание β-АБ и дигидропиридинового АК. В оригинальном препарате бисопролол/амлодипин (Конкор® АМ, «Такеда») реализованы благоприятные для пациента эффекты: кардиопротективное действие β-АБ и вазоселективное действие амлодипина (уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления), что в итоге способствует снижению количества приступов стенокардии, предотвращает ремоделирование миокарда левого желудочка, улучшает кровоснабжение головного мозга и пр. Предпочтительно применение такой ФК у пациентов, которым рекомендована комбинированная терапия АГ, следующих групп:

- стабильная ИБС и инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе (комбинация оказывает не только антигипертензивное, но и антиангинальное действие);
- нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- цереброваскулярные заболевания;
- изолированная систолическая АГ (ИСАГ) и АГ у пожилых пациентов.

Эффективность и безопасность применения ФК бисопролол/амлодипин (Конкор® АМ) была продемонстрирована на больших когортах пациентов как в зарубежных исследованиях, так и в российской популяции [14, 15].

Еще одним несомненным достоинством указанной ФК является линейка доз (соотношение бисопролола и амлодипина 5/5, 5/10, 10/5, 10/10 мг в 1 таблетке), позволяющая индивидуализировать проводимую терапию.

Итогом III этапа является выбор ЛП и/или их комбинации и определение режима дозирования для конкретного пациента.

**IV этап** – выбор конкретного торгового наименования ЛП. Согласно Приказу Минздрава России от 20.12.2012 №1175н (редакция от 30.06.2015) «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» с июля 2013 г. выбор конкретного торгового наименования ЛП не входит в компетенции лечащего врача, который должен выписывать ЛП только по международному непатентованному наименованию [16].

В соответствии с данным приказом решение о выборе оригинального или генерического наименования, о смене оригинального препарата на генерик и обратно или смене одного генерика на другой принимает пациент. Тем не менее ответственность за лечение и его результаты остается за лечащим врачом. В связи с этим каждый практикующий врач должен иметь четкие представления о том, что такое оригинальный и воспроизведенный препарат, в чем состоят сходства и различия между ними, что такое взаимозаменяемость и пр.

### **Оригинальные и воспроизведенные ЛП в России: законодательная база**

Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (редакция от 29.12.2015) содержит следующие определения оригинальных/референтных и вос-

произведенных лекарственных средств (ЛС) и способов оценки их эквивалентности: «Оригинальное лекарственное средство – лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов».

В действующей редакции 61-ФЗ отсутствует понятие **оригинального ЛС**, оно заменено на «референтное» – ЛП, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований ЛС и клинических исследований ЛП, проведенных в соответствии с требованиями федерального законодательства, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) ЛП [17].

**Воспроизведенный ЛП** (генерик, «многоисточниковое ЛС») – ЛП, который имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный ЛП, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному ЛП подтверждена соответствующими исследованиями [17].

Таким образом, основными отличиями оригинального препарата являются: инновационность и полный цикл клинических исследований – доклинических и клинических, в которых были продемонстрированы его эффективность и безопасность. Именно на оригинальных препаратах проводятся рандомизированные контролируемые исследования, показывающие влияние терапевтического вмешательства на «жесткие» конечные точки. Автоматический перенос данных рандомизированных контролируемых исследований на воспроизведенные ЛС не всегда корректен.

**Взаимозаменяемый ЛП** – ЛП с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного ЛП, имеющий эквивалентные ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [17].

Сегодня в России зарегистрировано большое количество качественных генериков, которые применяются в качестве альтернативы оригинальным препаратам с целью экономии денежных средств. Так как в РФ отсутствуют справочники взаимозаменяемости ЛС, подобные «Оранжевой книге» (регистр ЛС, разрешенных к применению Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, содержащий в том числе информацию о терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости генерических ЛС), лечащему врачу самостоятельно следует оценивать качество воспроизведенного ЛС. Основными критериями качественного генерика являются:

- истечение срока патентной защиты (в отличие от копий, которые могут попадать на лекарственный рынок нелегально);
- производство препарата в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики;
- регистрация в стране-производителе;
- регистрация в странах с развитой системой фармаконадзора (страны Северной Америки и Западной Европы);
- наличие исследований, проведенных в соответствии с нормами надлежащей клинической практики, продемонстрировавших фармацевтическую, фармакокинетическую и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату.

Согласно мнению экспертного сообщества, при несоблюдении требований к генерикам финансовые выгоды при закупке препарата оборачиваются дополнительными затратами, связанными с необходимостью применения более высоких доз ЛС, внеплановыми визитами к врачу, госпитализациями, лечением побочных эффектов и т.д.

В качестве примера можно привести ряд исследований с различными препаратами бисопролола – высококардиоселективного  $\beta$ -АБ. Так, в ходе сравнительного исследования терапевтической эквивалентности оригинального и 2 генерических препаратов бисопролола было продемонстрировано, что наряду с сопоставимыми антиишемическим и антигипертензивным эффектами оригинального бисопролола (Конкор®, «Такеда») и его генериков Биола и Бипрола частота развития побочных реакций в виде негативного влияния на проходимость бронхов была выше при применении генериков. Также оригинальный препарат Конкор® продемонстрировал большую степень улучшения функции эндотелия и большую клиническую эффективность, особенно в плане реализации долгосрочных сердечно-сосудистых эффектов [18].

В настоящее время все чаще проводятся исследования с применением фармакоэкономического анализа. Фармакоэкономический анализ способствует рациональному расходованию бюджета и пациента, и здравоохранения в целом и является важнейшим инструментом управления качеством медицинской помощи. Теоретически более низкая стоимость генерика должна повысить доступность лечения и сдерживать цены на оригинальные препараты, но, как показывают фармакоэкономические исследования, лечение генериками не всегда является более экономичным, чем применение оригинальных препаратов [19]. В частности, лечение, основанное на оригинальном бисопрололе, обеспечивает меньшие затраты на достижение сопоставимого с генерическими препаратами эффекта [20–22].

Таким образом, приоритетными препаратами для лечения столь социально важных заболеваний, как АГ и ИБС, остаются оригинальные препараты с большой доказательной базой.

## Заключение

Таким образом, в условиях постоянно расширяющегося рынка ЛП практикующий врач постоянно сталкивается с вопросом выбора при назначении ЛП. Приоритеты рационального выбора АГП в разных клинических ситуациях представлены в национальных рекомендациях и руководствах по лечению. При выборе конкретного препарата наиболее сложным является выбор между оригинальным и воспроизведенным ЛС. Более низкая стоимость генериков должна повысить доступность лечения и сдерживать цены на оригинальные препараты, но, как показывают фармакоэкономические исследования, лечение генериками не всегда является более экономичным, чем применение оригинальных препаратов. В частности, лечение, основанное на оригинальном бисопрололе, обеспечивает меньшие затраты на достижение сопоставимого с генерическими препаратами эффекта и является более безопасным у пациентов с коморбидной патологией. Приоритетными препаратами для лечения столь социально важных заболеваний, как АГ и ИБС, остаются оригинальные препараты с большой доказательной базой.

## Литература/References

1. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертонии», 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> / *Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii»*, 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> [in Russian]

2. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
3. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016; 352. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i717> (Published 25 February 2016)
4. Ettehad D et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
5. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
6. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
7. Морозова Т.Е., Гонтаренко С.В., Кузьмина Е.Р. Принципы выбора ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Особенности периндоприла. *Терапевт. арх.* 2014; 9: 115–8. / Morozova T.E., Gontarenko S.V., Kuz'mina E.R. Printsipy vybora ingibitora angiotenzinprevrashchayushchego fermenta. Osobennosti perindopriila. *Terapevt. arkh.* 2014; 9: 115–8. [in Russian]
8. Bönner G, Bakris G, Sica D et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens* 2013; 27 (8): 479–86.
9. Wright JW, Harding JW. The angiotensin AT4 receptor subtype as a target for the treatment of memory dysfunction associated with Alzheimers disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; 9: 226–37.
10. Danlof B, Devereux RB, Kieldsen 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.
11. Морозова Т.Е., Андрущишина Т.В. Современные аспекты фармакотерапии артериальной гипертонии: возможности амлодипина. *Лечащий врач.* 2013; 2: 7–12. / Morozova T.E., Andrushchishina T.V. Sovremennyye aspekty farmakoterapii arterial'noi gipertenzii: vozmozhnosti amlodipina. *Lechashchii vrach.* 2013; 2: 7–12. [in Russian]
12. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension* 2015; 65 (5): 1041–6.
13. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O'Keefe JH. Review Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. *Future Cardiol* 2015; 11 (2): 203–17.
14. Hostalek U, Czarnicka D, Koch EMW. Treatment of Hypertensive Patients with a Fixed-Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine: Results of a Cohort study with More Than 10,000 Patients. *Cardiol Therapy* 2015; 4 (Issue 2): 179–90.
15. Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Коломацкая О.Е. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в амбулаторном лечении больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2014; 9: 30–6. / Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Kolomatskaia O.E. Otsenka effektivnosti fiksirovannoi kombinatsii bisoprolola i amlodipina v ambulatornom lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenziei i ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Kardiologiya.* 2014; 9: 30–6. [in Russian]
16. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 №1175н (ред. от 30.06.2015) «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». / *Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.12.2012 №1175n (red. ot 30.06.2015) «Ob utverzhdenii poriadka naznachenii i vypisyvaniia lekarstvennykh preparatov, a takzhe form retsepturnykh blankov na lekarstvennye preparaty, poriadka oformleniia ukazannykh blankov, ikh ucheta i khraneniia»*. [in Russian]
17. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об обращении лекарственных средств». / *Federal'nyi zakon ot 12.04.2010 №61-FZ (red. ot 29.12.2015) «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv»*. [in Russian]
18. Григорьева Н.Ю. Оценка терапевтической эквивалентности оригинального препарата бисопролол и его дженериков у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология.* 2012; 3: 10–86. / Grigor'eva N.Yu. Otsenka terapevticheskoi ekvivalentnosti original'nogo preparata bisoprolol i ego dzhenerikov u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa s soputstvuiushchei khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Kardiologiya.* 2012; 3: 10–86. [in Russian]
19. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазид: рениприла ГТ и ко-ренитека у больных мягкой и умеренной АГ. *Рацион. фармакотерапия в*

- кардиологии. 2005; 3: 29–34. / Martsevich S.Iu., Lukina Iu.V., Deev A.D. i dr. Sravnitel'noe izuchenie kombinirovannykh preparatov enalaprila maleata i gidrokhloridazida: reniprila GT i ko-reniteka u bol'nykh miagkoi i umerennoi AG. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2005; 3: 29–34. [in Russian]
20. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Фармакоэкономический анализ использования пульсурежающих препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (1): 3–7. / Tarlovskaja E.I., Chudinovskikh T.I. Farmakoeconomicheskii analiz ispol'zovaniia pul'surezhaiushchikh preparatov u patsientov s ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2016; 12 (1): 3–7. [in Russian]
21. Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2007; 3: 15–21. / Tolpygina S.N., Shilova E.V., Martsevich S.Iu. Sravnitel'noe izuchenie effektivnosti i perenosimosti original'nogo preparata bisoprolola i ego dzhenerika u bol'nykh miagkoi i umerennoi arterial'noi gipertoniei. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2007; 3: 15–21. [in Russian]
22. Григорьева Н.Ю., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А. Анализ эффективности затрат при применении препаратов бисопролола у пациентов со стабильной стенокардией. Consilium Medicum. 2013; 15 (5): 78–82. / Grigor'eva N.Iu., Belousov D.Iu., Afanas'eva E.V., Efremova E.A. Analiz effektivnosti zatrat pri primenenii preparatov bisoprolola u patsientov so stabil'noi stenokardiei. Consilium Medicum. 2013; 15 (5): 78–82. [in Russian]

---

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Морозова Татьяна Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: temorozova@gmail.com

**Вартанова Ольга Анатольевна** – доц. каф. клин. фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

**Андреев Сергей Сергеевич** – ординатор каф. клин. фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

# Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии: эффективность и безопасность фелодипина

О.Д.Остроумова<sup>1,2</sup>, Е.А.Смолярчук<sup>2</sup>, И.И.Копченев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье приведены классификация, механизмы действия и клинические эффекты применения антагонистов кальция. Рассмотрены преимущества дигидропиридиновых антагонистов кальция в определенных клинических ситуациях. Подробно продемонстрированы клиническая фармакология, результаты исследований по эффективности, безопасности и органопротекции представителя дигидропиридиновых антагонистов кальция фелодипина.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, антагонисты кальция, фелодипин.

✉ostroumova.olga@mail.ru

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Копченев И.И. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии: эффективность и безопасность фелодипина. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 23–29.

## Dihydropyridine calcium channel blockers in the treatment of arterial hypertension: efficacy and safety of felodipine

O.D.Ostroumova<sup>1,2</sup>, E.A.Smoliarchuk<sup>2</sup>, I.I.Kopchenov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2.

The article presents the classification, mechanisms of action and clinical effects of calcium channel blockers application. We discussed the advantages dihydropyridine calcium channel blockers application in certain clinical situations. We demonstrated the clinical pharmacology in detail, the results of studies on the efficacy, safety and organ protection of dihydropyridine calcium channel blockers such as felodipine.

**Key words:** arterial hypertension, antihypertensive therapy, calcium antagonists, felodipine.

✉ostroumova.olga@mail.ru

**For citation:** Ostroumova O.D., Smoliarchuk E.A., Kopchenov I.I. Dihydropyridine calcium channel blockers in the treatment of arterial hypertension: efficacy and safety of felodipine. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 23–29.

Артериальная гипертензия (АГ) в Российской Федерации является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это обусловлено как широким распространением данного заболевания (около 40% взрослого населения РФ имеют повышенный уровень артериального давления – АД), так и тем, что АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда и инсульта, определяющих смертность в нашей стране. По материалам обследования, проведенного в рамках целевой федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», распространенность АГ среди населения за последние 10 лет составляет 39,5% [1]. При этом принимают антигипертензивные препараты (АГП) 59,4% больных АГ, из них эффективно лечатся только 21,5% [1].

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы пять основных классов АГП: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов 1-го типа к ангиотензину II, антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы (β-АБ), диуретики [1, 2]. На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются [1, 2]:

- наличие у больного других факторов риска;
- поражения органов-мишеней;
- ассоциированные клинические состояния, сахарный диабет;
- сопутствующие заболевания, при которых необходимы назначения или ограничения применения АГП разных классов;
- предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты разных классов;
- вероятность взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим поводам;

- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

При назначении любого из основных классов АГП есть свои за и против. В каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать особенности действия разных классов АГП, обнаруженные при проведении рандомизированных исследований. Но очень часто даже представители одного класса имеют особые свойства, которые делают их назначение более обоснованным. Назначение того или иного АГП в качестве препарата первого выбора должно основываться на результатах больших клинических исследований, в которых доказаны высокая эффективность и безопасность применения именно этого препарата у пациентов с подобной клинической ситуацией.

Одним из основных классов АГП являются АК [1, 2]. Результаты некоторых метаанализов позволяют предполагать, что эти препараты могут быть несколько эффективнее для профилактики инсульта [3–5]. Однако остается неясным, с чем это может быть связано: со специфическим протективным влиянием на церебральный кровоток или с несколько лучшим или более равномерным контролем АД при лечении АК [6]. Во всех исследованиях, дизайн которых разрешал или рекомендовал одновременный прием диуретиков, β-АБ или ИАПФ [7–10], АК не уступали препаратам сравнения по эффективности профилактики сердечной недостаточности.

В соответствии с современной классификацией АК по своей химической структуре подразделяются на следующие группы [11]:

- производные фенилалкиламина (фенилалкиламины), или группа верапамила;
- производные бензодиазепина (бензодиазепины), или группа дилтиазема;

- производные дигидропиридина (дигидропиридины), или группа нифедипина;
- производные дифенилпиперазина (дифенилпиперазины), или группа циннаризина.

Ионы кальция постулают в кардиомиоцит через специфические потенциалзависимые кальциевые каналы, различают 6 их типов, однако наиболее важны для сердечно-сосудистой системы каналы L-типа [11]. В клинической практике используют исключительно препараты, положительное влияние которых обусловлено преимущественным ингибированием медленного тока кальция через L-тип кальциевых каналов в клеточной мембране. В основе механизма действия АК на молекулярном уровне лежит торможение входа ионов кальция внутрь клеток через цитоплазматические потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа, блокада которых приводит к нарушению входа ионов кальция через данные каналы в ответ на деполяризацию. Это приводит к тому, что под цитоплазматической мембраной не создается высоких концентраций кальция, в связи с чем он не высвобождается из саркоплазматического ретикулула, это значит, что в цитозоле концентрация кальция недостаточна для соединения с тропонином С и активации сокращения. Итогом является угнетение производными фенилалкиламина сократимости миокарда – отрицательный инотропный эффект. Блокада производными фенилалкиламина цитоплазматических кальциевых каналов L-типа синусового узла в итоге приводит к нарушению повышения концентрации кальция в цитозоле, следствием чего становится угнетение пейсмекерной активности синусового узла – отрицательный батмотропный эффект. Блокада производными фенилалкиламина цитоплазматических кальциевых каналов L-типа атрио-вентрикулярного узла приводит к угнетению проводимости в нем – отрицательный дромотропный эффект. Молекулярный механизм отрицательного инотропного, батмотропного и дромотропного эффектов производных бензодиазепина аналогичен [11]. Производные дигидропиридина практически не влияют на цитоплазматические потенциалзависимые кальциевые каналы миокарда и проводящей системы сердца. Производные дигидропиридина, так же как и производные фенилалкиламина и бензодиазепина, блокируют цитоплазматические кальциевые каналы L-типа гладкой мускулатуры сосудов, что приводит к нарушению входа ионов кальция через эти каналы в ответ на деполяризацию, таким образом, под цитоплазматической мембраной не создается высоких концентраций кальция, в связи с чем он не высвобождается из саркоплазматического ретикулула, а значит, в цитозоле недостаточно кальция для соединения с кальмодулином, не образуется комплекса кальций–кальмодулин, не активируется киназа легких цепей миозина, легкие цепи миозина не фосфорилируются, а значит, не происходит сокращение – сосуды, в том числе коронарные, расширяются [11].

Основными фармакологическими эффектами АК являются кардиодепрессивный и вазодилатирующий, выраженность которых зависит от степени тканевой вазоселективности [11]. Степень тканевой вазоселективности определяется различиями концентраций препаратов, необходимых для подавления медленных кальциевых каналов в гладкой мускулатуре сосудов и кардиомиоцитах. Так, у кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов одинаково выражена чувствительность к верапамилу (коэффициент вазоселективности – сосуды/миокард – равен 1), чувствительность кальциевых каналов гладкой мускулатуры сосудов к дигидропиридиновым АК выше и зависит от конкретного препарата (для нифедипина коэффициент вазоселективности равен 10–20, а для фелодипина – 80). Увеличение вазоселективности АК сопровождается, с одной стороны, более выраженным гипотензивным эффектом. Лекарственные средства с высокой вазоселектив-

ностью являются мощными периферическими вазодилататорами. С другой стороны, высокая селективность в отношении гладкой мускулатуры артериол (например, у фелодипина) приводит к тому, что препарат не оказывает прямого действия на сократимость миокарда и не влияет на функцию синусового узла и атриоventрикулярную проводимость, что в значительной степени минимизирует побочные эффекты [11].

### Особенности фармакокинетики фелодипина

После приема внутрь фелодипин почти полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и подвергается интенсивному метаболизму при «первом прохождении» через печень. Связывание с белками плазмы (в основном с альбуминами) составляет около 99%. В небольших количествах проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Фелодипин интенсивно метаболизируется в печени, все известные его метаболиты не обладают фармакологической активностью. Метаболизм происходит при участии изоферментов CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7. Около 70% выводится почками в виде метаболитов и менее 0,5% – в неизменном виде; остальная часть – через кишечник. Период полувыведения в α-фазе составляет около 4 ч, в β-фазе – около 24 ч. Не кумулирует даже при длительном применении; при хронической почечной недостаточности наблюдается кумуляция неактивных метаболитов [1].

### Экстракардиальные эффекты АК

Имеются экспериментальные и клинические данные о способности АК тормозить прогрессирование атеросклероза. Механизмы антиатеросклеротического эффекта заключаются, в том числе, в способности АК замедлять пролиферацию гладкомышечных клеток путем замедления высвобождения соответствующего фактора роста, ингибировать гиперплазию интимы сосудов, уменьшать адгезию моноцитов и способность макрофагов к захвату эфиров холестерина, оказывать антиоксидантное действие, ингибировать экспрессию гена редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А, оказывать благоприятный эффект на соотношение липопротеидов высокой плотности/липопротеидов низкой плотности, стабилизировать плазматическую мембрану, препятствующую проникновению свободного холестерина в стенку сосуда. Все это позволяет предполагать, что АК способны замедлять прогрессирование атерогенных поражений в сосудах [12–14]. Так, в исследовании FAPS (The Felodipine Atherosclerosis Prevention Study) [15] приняли участие 180 больных в возрасте 40–69 лет с дислипидемией IIa типа как с наличием сердечно-сосудистых заболеваний, так и без них (только с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний). Все пациенты получали терапию статинами, к которым после рандомизации добавляли либо фелодипин, либо плацебо, период наблюдения составил 2 года. По результатам определения коронарного кальция показана эффективность добавления фелодипина к статину в плане торможения прогрессирования атеросклеротического процесса [15].

Некоторые АК, прежде всего недигидропиридиновые, обладают нефропротективным действием [11]. Однако отдельные представители дигидропиридиновых АК, в частности фелодипин, также имеют нефропротективный эффект [11]. Так, специально проведенный анализ результатов исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment) [16] показал, что антигипертензивная терапия, включающая фелодипин, сохраняет свою эффективность с точки зрения достижения целевого диастолического АД (ДАД) и при уровне креатинина в крови более 1,5 мг/дл. Следует подчеркнуть также, что умеренная гиперкреатининемия в исследовании HOT была сопряжена с увеличением отно-

сительного риска сердечно-сосудистых осложнений в 1,58 раза ( $p<0,001$ ), инсульта – в 1,5 ( $p=0,011$ ); сердечно-сосудистая смертность возрастала в 1,8 раза ( $p<0,001$ ), общая смертность – в 1,65.

Механизмом нефропротективного действия фелодипина у пациентов с хронической болезнью почек является возможность улучшения с его помощью внутривисцеральной гемодинамики и экскреторной функции почек. Так, A.Schmitz [17] в острой пробе (однократный прием фелодипина здоровыми испытуемыми) показал, что этот препарат достоверно снижает почечное сосудистое сопротивление и увеличивает экскрецию натрия. Способность снижать почечное сосудистое сопротивление сохраняется фелодипином и у пожилых больных, исходно имеющих более высокие значения данного показателя [18]. Повышению эффективности антигипертензивной терапии при хронической болезни почек может способствовать также и установленное у фелодипина выраженное натрийуретическое действие [19]. Продемонстрировано, что препарат сохраняет свой натрийуретический эффект и по-прежнему уменьшает почечное сосудистое сопротивление и у пациентов со стойким снижением клиренса эндогенного креатинина [20].

Центральным исследованием, свидетельствующим в пользу обоснованности рассмотрения использования фелодипина в качестве самостоятельного компонента нефропротективной стратегии, является Nephros [21]. В нем приняли участие 158 пациентов с недиабетическими хроническими заболеваниями почек и неконтролируемой АГ (ДАД $>95$  мм рт. ст.), которые были рандомизированы к приему рамиприла, фелодипина и их комбинации. Во всех группах в качестве целевого рассматривали величины ДАД $<90$  мм рт. ст. Оценку динамики почечного поражения проводили исходя из изменения величин альбуминурии, клиренса эндогенного креатинина и йогексола. Средняя продолжительность наблюдения составила 24 мес. Достигнутая степень снижения систолического АД (САД) и ДАД во всех трех группах была примерно одинаковой (-19/-14,5, -14,3/-15 и -13,5/-13,3 мм рт. ст. во всех группах соответственно). При этом нефропротективный эффект фелодипина был сопоставим с таковым у рамиприла. Замедление прогрессирования почечной дисфункции (замедление потери скорости клубочковой фильтрации – СКФ – до 3,2 мл/мин в год) было отмечено в группе комбинированной терапии, это было более эффективно, чем монотерапия отдельными препаратами (-4,7 мл/мин в год на рамиприле и -4,8 мл/мин в год на фелодипине) [21].

Иногда можно услышать о недостаточно выраженном нефропротективном действии фелодипина. При этом ссылаются на исследование REIN-2 [22]. Целью данного исследования было оценить преимущество двух стратегий контроля АД (интенсивного и обычного) на ренопротекцию. Таким образом, проводилась оценка не конкретного лекарственного препарата, а степени снижения АД на комби-

нированной терапии. В связи с этой целью был определен дизайн исследования, который разрешал применение комбинированной терапии в исследуемой и контрольной группах. Было разрешено титрование доз всех применяемых препаратов как в основной, так и в контрольной группах. Из особенностей дизайна исследования можно отметить, что пациенты принимали различные дозы фелодипина и рамиприла. Это говорит о том, что комбинации разных дозировок препаратов (2,5 мг рамиприла и 5 мг фелодипина; 5 мг рамиприла и 5 мг фелодипина; 2,5 мг рамиприла и 10 мг фелодипина; 5 мг рамиприла и 10 мг фелодипина) создает неравноценность воздействия препарата на организм пациента. В статье [22] по результатам исследования не приводятся данные, какие из этих комбинаций и в каком составе применялись в начале исследования и по его окончании. Важно, что при рандомизации включались больные с нормальным уровнем АД (137/84 мм рт. ст. в группе фелодипина и 136/84 мм рт. ст. в группе контроля). Более значимое снижение давления было продемонстрировано в группе принимавших рамиприл + фелодипин. Так как целью исследования не являлась оценка ренопротективного действия конкретных препаратов, пациенты получали ряд дополнительных препаратов. Так, в группе сравнения чаще получали дополнительную диуретическую, симпатолитическую терапию, недигидропиридиновые АК и другие, а в группе фелодипина чаще использовались  $\beta$ -АБ. Следует отметить, что 61% больных в группе контроля и 56% в группе фелодипина принимали препараты других классов. Таким образом, группы были неоднородны как по классам используемых препаратов, так и по принимаемым дозировкам, что, безусловно, оказало влияние на конечные результаты исследования. В выводах говорится, что в группе рамиприла и фелодипина у больных с недиабетической хронической нефропатией был более значимый контроль АД (лучшее снижение), чем при базовой терапии рамиприлом. Из сказанного можно сделать вывод, что, на основании данного исследования, фелодипин обладает значимым антигипертензивным действием. Оценка его дополнительного нефропротективного действия на фоне комбинированной терапии разнородных групп не была целью исследования и не представляется возможной из-за не соответствующего данному анализу дизайна и исходной разнородности групп терапии.

При трансплантации почек также возможно использование фелодипина с точки зрения профилактики и уменьшения выраженности нефротоксического действия ингибиторов кальциневрина, в том числе циклоsporина [23, 24]. S.Sorensen и соавт. [25] показали, что у реципиентов почечного трансплантата, получающих циклоsporин, фелодипин обуславливает увеличение СКФ, почечного плазматочка с одновременным снижением реабсорбции натрия в дистальных канальцах, что приводит к увеличению натрийуреза и диуреза. Эти, безусловно, положительные свойства фелодипина сохраняются и при назначении его в предоперационном периоде, предшествующем трансплантации по-

#### Максимальный потенциал альдостероновой блокады у фелодипина (адаптировано из [28])

##### Потенциал блокады минералокортикоидных рецепторов у разных дигидропиридиновых АК

Международное непатентованное название	Концентрация для IC50*, мкмоль/л $\pm$ SE	Кратность дозировки, эффект от фелодипина, %
Нифедипин	0,71 $\pm$ 0,08	~1/4=25
Лерканидипин	Нет данных	Нет данных
Амлодипин	7,40 $\pm$ 1,73	~1/40=2,5
Никардипин	3,30 $\pm$ 0,96	~1/19=5
Нитрендипин	0,45 $\pm$ 0,08	~1/2,7=38
Фелодипин	0,17 $\pm$ 0,03	1=100

\*Блокирование 50% альдостероновой активности.

чек. У пациентов с исходно сохранной функцией почек, получающих циклоспорин по другим показаниям (например, для лечения кожных болезней), так проявляются эти положительные свойства [26]. Фелодипин способен продолжительно увеличивать СКФ и почечный плазмоток у пациентов, получающих циклоспорин [27]. Заслуживает особого внимания уникальная особенность фелодипина в классе АК – его способность селективно блокировать альдостероновые рецепторы, хотя, конечно, данный эффект в несколько раз слабее в сравнении с эплереноном [28, 29]. Этот механизм также определяет нефропротективные свойства фелодипина. Кроме того, наличие данного свойства дает фелодипину способность несколько уменьшать преднагрузку (тонус вен) и противодействовать активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы со всеми вытекающими последствиями: уменьшением отека лодыжек, задержки жидкости, дополнительным вазодилатирующим, антифибротическим, антиагрегантным эффектом, снижением дисфункции эндотелия, наличием нефропротективного и натрийуретического эффекта и т.д. Верапамил и дилтиазем не обладают данной способностью, эффекты других дигидропиридиновых АК значительно менее выражены (см. таблицу) [28, 29].

Имеются данные о благоприятном влиянии АК, в том числе дигидропиридиновых, на липидный спектр. Так, фелодипин снижает уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (-10–12%), повышает холестерин липопротеидов высокой плотности (+3–6%) [30].

АК обладают антиагрегантной активностью, особенно этот эффект выражен у дигидропиридинов. Полагают, что механизм антиагрегантного действия АК заключается в угнетении синтеза тромбосана  $A_2$  и стимуляции синтеза эндотелием простациклина и эндотелиального релаксирующего фактора (оксид азота), которые обладают выраженными антиагрегантными свойствами и вызывают вазодилатацию [11]. У фелодипина этот эффект обусловлен также наличием уникальной способности блокировать альдостероновые рецепторы [28, 29].

Некоторые дигидропиридиновые АК, например фелодипин, проникают через гематоэнцефалический барьер, обеспечивая церебропротекцию [31–35]. Именно способность проникать через гематоэнцефалический барьер обуславливает церебропротективные свойства фелодипина, обеспечивает улучшение когнитивных функций, что особенно актуально у пожилых больных при развитии сосу-

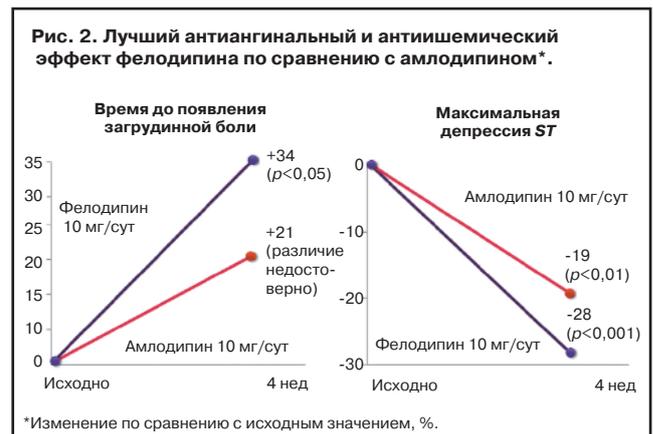
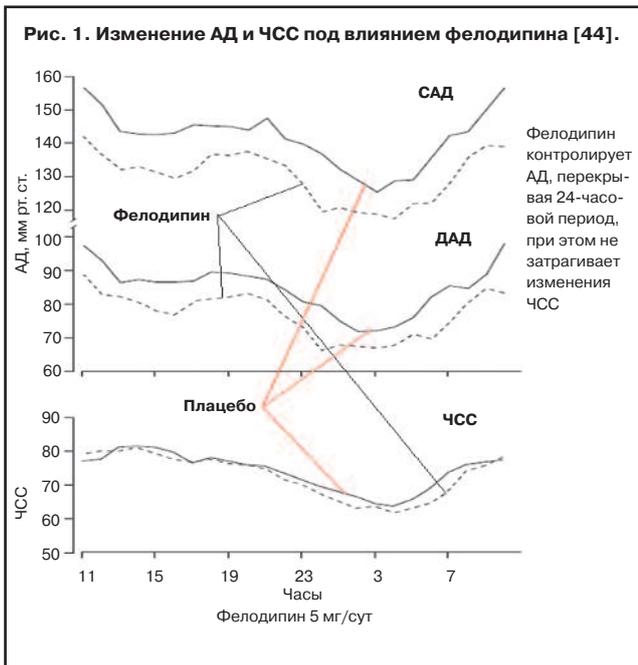
дистых когнитивных нарушений разной степени, а также болезни Альцгеймера [31, 33, 35]. Амлодипин, лерканидипин и дилтиазем не обладают способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, значительная артериодилатация на фоне действия АК с высокой вазоселективностью (в частности, фелодипина) усиливает приток крови к мозгу, что само по себе улучшает мозговой кровоток и противодействует ишемии [31–35].

Применение фелодипина позволяет уменьшать легочное сосудистое сопротивление, среднее давление в легочной артерии с одновременным увеличением сердечного выброса и ударного объема у больных легочной гипертензией, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких [42–44]. Эти данные позволяют назвать фелодипин перспективным препаратом для лечения как легочной, так и системной АГ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

### Применение АК при АГ и ишемической болезни сердца

АК являются препаратами первого ряда в лечении АГ. Помимо очень хорошего антигипертензивного эффекта они обладают рядом дополнительных свойств, которые очень важны при АГ, что было подробно разобрано выше. Согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению АГ, как европейским, так и российским, АК имеют преимущества назначения у больных АГ пожилого возраста, при изолированной систолической гипертензии, наличии метаболического синдрома, сахарного диабета, гипертрофии миокарда левого желудочка, бессимптомного и симптомного атеросклероза, дислипидемии, стенокардии, у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. АК прекрасно сочетаются со всеми основными классами антигипертензивных препаратов (диуретиками,  $\beta$ -АБ и особенно ИАПФ и сартанами).

Эффективность дигидропиридиновых АК в лечении АГ в качестве препаратов 1-й линии доказана в целом ряде исследований, одним из самых крупных является FEVER [39, 40] – контролируемое клиническое исследование, включившее 9800 больных АГ в возрасте от 50 до 79 лет, имевших один и более сердечно-сосудистых факторов риска или сердечно-сосудистые заболевания, у которых в течение 6 нед несмотря на предшествующую антигипертензивную терапию (гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут) АД оставалось на уровне 140–180/90–100 мм рт. ст. Эти пациенты были рандомизированы к приему комбинации фелодипина с гидрохлоротиазидом или плацебо (представители этой группы продолжали получать гидрохлоротиазид). Продолжительность наблюдения составила 40 мес, каждые 3 мес пациенты обследовались врачом. Основной задачей исследования FEVER было сопоставление частоты мозгового инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений в двух группах. Согласно протоколу 9711 больных завер-



шили исследование; только 0,3% было потеряно для наблюдения. В группе получавших фелодипин АД снизилось в среднем со 154,2/91,0 до 137,3/82,5 мм рт. ст.; в группе принимавших плацебо со 154,4/91,3 до 142,5/85,0 мм рт. ст., различие между достигнутым в двух группах АД составило 4,2/2,1 мм рт. ст. По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, у принимавших фелодипин было достигнуто снижение частоты смертельного и несмертельного мозгового инсульта на 27% ( $p=0,001$ ), всех сердечно-сосудистых осложнений – на 27% ( $p<0,001$ ), смерти от любой причины – на 31% ( $p=0,006$ ) [39, 40]. Следовательно, ориентируясь на результаты исследования FEVER, можно сделать вывод о том, что применение фелодипина у больных АГ позволяет добиться дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и тогда, когда они получают тиазидный диуретик, остающийся одним из наиболее эффективных инструментов управления долгосрочным прогнозом.

Имеются данные, подтверждающие высокую эффективность фелодипина и в реальной клинической практике. Так, в мультицентровом исследовании, проведенном в 23 центрах первичного звена здравоохранения в Швеции [41], было установлено, что через 4 нед присоединение фелодипина в дозе 5, 10 или 20 мг/сут к метопрололу (100 мг/сут) позволяет добиться достоверно большего снижения АД и при этом отмечается хорошая переносимость.

Следует особо отметить, что в настоящее время необходимо использовать АГП, которые назначаются 1 раз в сутки и обеспечивают надежный контроль АД на протяжении суток по данным суточного мониторирования АД при однократном приеме [1, 2]. Возможность назначать АГП 1 раз в сутки отражает коэффициент Т/Р (коэффициент остаточного действия к пиковому): его значение должно быть более 50%. Для фелодипина он достигает 73 и 79% при САД и ДАД соответственно [42]. Способность данного АК контролировать АД в дневные и ночные часы продемонстрирована в ряде исследований [43, 44]. Так, E.Podjarny и соавт. [43] изучили эффективность фелодипина с помощью амбулаторного суточного мониторирования АД. Начальная доза препарата составила 5 мг/сут. Если офисное ДАД > 90 мм рт. ст. на 28-й день лечения, дозу фелодипина увеличивали до 10 мг/сут. Исходно и в конце исследования (84-й день приема фелодипина) всем больным выполняли 24-часовое мониторирование АД. К концу исследования АД снизилось с  $158,0 \pm 15,0 / 101,0 \pm 8,4$  до  $138,0 \pm 9,0 / 85,0 \pm 5,0$  мм рт. ст. ( $p<0,001$ ). С ориентиром на результаты суточного мониторирования АД у 82% пациентов к концу исследования было достигнуто его снижение. При этом фелодипин не оказывал заметного влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС). R.Antonicelli и соавт. [44] также констатировали, что фелодипин контролирует АД, перекрывая 24-часовой период, при этом не затрагивая изменения ЧСС (рис. 1). Данные эффекты фелодипина отличают его от других дигидропиридиновых АК, в частности амлодипина [45]. Так, в исследовании V.Manzo и соавт. [45] установлено, что перевод пациентов с амлодипина в дозе 10 мг на фелодипин в дозе 10 мг обеспечивает дополнительное снижение АД и достоверное уменьшение ЧСС. Выявленные различия между двумя АК в отношении влияния на ЧСС объясняются высокой селективностью фелодипина в отношении гладкой мускулатуры артериол [11], поэтому он, в частности, не влияет на функцию синусового узла, о чем уже говорилось ранее.

Длительно действующие дигидропиридиновые АК являются препаратами первого выбора для лечения АГ у пожилых [1, 2]. Однако фармакокинетика ряда лекарственных средств у пожилых больных претерпевает изменения [11]. Это следует учитывать при выборе лекарственных средств. Что касается фелодипина, то было продемонстрировано: в сравнении с молодыми пациентами у пожилых

лиц фармакодинамика фелодипина меняется незначительно [45]. Это во многом определяет его высокую эффективность и безопасность у данной категории больных. Преимущество фелодипина для лечения пожилых больных заключается и в наличии у него нейтропротективных свойств, в частности, в выявленных способностях улучшать когнитивные функции [31, 33, 35].

Наиболее частым побочным эффектом дигидропиридиновых АК является развитие отеков лодыжек [11]. Установлено, что частота отеков, возникающих при приеме фелодипина, достоверно меньше, чем при использовании амлодипина. R.Schaefer и соавт. [47] оценили частоту возникновения отеков при применении фелодипина (2,5 мг/сут) или амлодипина (5 мг/сут) у 535 пациентов с АГ (САД – 160–220 мм рт. ст. и/или ДАД – 90–115 мм рт. ст.) в возрасте старше 65 лет. Если величина АД превышала 160/90 мм рт. ст. на 3 или 6-й неделях лечения, дозу фелодипина увеличивали до 5–10, а дозу амлодипина – до 10 мг/сут. Оба препарата в одинаковой степени снижали АД. Тем не менее отеки лодыжек достоверно реже возникали при приеме фелодипина, чем амлодипина (32 и 43% соответственно;  $p=0,007$ ). Меньшая по сравнению с амлодипином и другими длительно действующими дигидропиридиновыми АК способность фелодипина провоцировать отеки лодыжек может быть обусловлена несколькими причинами. Во-первых, наличием у фелодипина уникальной способности селективно блокировать альдостероновые рецепторы [28, 29]. Во-вторых, имеются данные, что фелодипин в меньшей степени, чем другие АК, вызывает дисбаланс между тонусом артериол и венул нижних конечностей [48]. Так, M.Bicchi и соавт. [48] с помощью окклюзионной венозной плетизмографии оценили динамику венозного кровотока и показатели, характеризовавшие растяжимость венозной стенки, в течение 24 ч после приема фелодипина у пациентов с АГ. На 1, 7 и 30-й дни лечения венозный кровоток в покое увеличивался между 4 и 8 ч после приема фелодипина, но к 24-му часу этот показатель всегда возвращался к нормальным значениям. Венозный отток после приема фелодипина достоверно не изменялся. Таким образом, отмеченное в клинических исследованиях снижение частоты отеков лодыжек при применении фелодипина по сравнению с другими АК обосновано с патогенетических позиций.

Кроме того, длительно действующие АК являются препаратами выбора для лечения пациентов с сочетанием АГ и стенокардии [1, 2]. Имеются данные, что фелодипин обеспечивает лучший антиангинальный и антиишемический эффект по сравнению с амлодипином (рис. 2) [49].

В настоящее время в России имеется препарат Фелодип (фирма «Тева»), эффективность и безопасность которого в реальной клинической практике очень хорошо изучены. Заслуживает особого внимания исследование Ф.Т.Агеева и соавт. [50], которые оценили эффективность фелодипина и приверженность лечению этим препаратом 5474 пациентов с АГ, наблюдавшихся в 84 поликлинических медицинских учреждениях Москвы. Все больные исходно не получали АК в течение не менее 2 нед, предшествующих включению в исследование; у всех исходно был констатирован высокий/очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Больные были разделены на две группы: с высокой и низкой приверженностью лечению. Продолжительность терапии фелодипином (Фелодип) составила 8 нед. Применение препарата оказалось эффективным (САД  $\leq$  140 мм рт. ст. и/или снизилось на 20 мм рт. ст. и более по сравнению с исходной величиной, ДАД  $\leq$  90 мм рт. ст. и/или уменьшилось на 10 мм рт. ст. и более от исходного) у 98,4% с высокой приверженностью лечению и 98,8% – с низкой. Изъявили желание продолжить прием фелодипина по окончании исследования 90,1% больных с низкой приверженностью лечению и 89,7% – с высокой.

Таким образом, фелодипин обладает дополнительными важными эффектами, в числе которых блокада минералокортикоидных рецепторов, за счет чего он обеспечивает высокую антигипертензивную и антиангинальную эффективность и низкий процент нежелательных явлений, в частности отеков. Фелодипин обладает большой доказательной базой в отношении наличия у него дополнительных нефропротективных свойств, доказанным значимым благоприятным воздействием на основные сердечно-сосудистые события, включая снижение как общей, так и кардиоваскулярной смертности.

#### Литература/References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Кардиологический вестн. 2015; 1: 3–30. / *Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Kardiologicheskii vestn.* 2015; 1: 3–30. [in Russian]
- 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.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410–9.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386–92.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Re-appraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–58.
- Liu L, Zhang Y, Liu G et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 2157–72.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–25.
- Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. 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.
- Dalhof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindoprilas 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.
- Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Стародубцев А.К. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (11): 113–7. / Kukes V.G., Ostroumova O.D., Starodubtsev A.K. Antagonisty kal'tsiia: sovremennye aspekty primeneniia v kardiologii. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (11): 113–7. [in Russian]
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Применение антагонистов кальция в кардиологической практике. М.: Пресид, 1997. / Sidorenko B.A., Preobrazhenskii D.V. *Primenenie antagonistov kal'tsiia v kardiologicheskoi praktike*. M.: Presid, 1997. [in Russian]
- Белюсов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепакхин В.К. Клиническая фармакология и терапия. Руководство для врачей. М.: Универсум паблшинг, 2000; с. 97–110, 150–2. / Belousov Iu.B., Moiseev V.C., Lepakhin V.K. *Klinicheskaia farmakologiya i terapiia. Rukovodstvo dlia vrachei*. M.: Universum publishing, 2000; s. 97–110, 150–2. [in Russian]
- Белюсов Ю.Б., Леонова М.В. Антагонисты кальция пролонгированного действия и сердечно-сосудистая заболеваемость: новые данные доказательной медицины. *Кардиология*. 2001; 4: 87–93. / Belousov Iu.B., Leonova M.V. *Antagonisty kal'tsiia prolongirovannogo deistviia i serdechno-sosudistaia zabolevaemost': nove dannye dokazatel'noi meditsiny*. *Kardiologiya*. 2001; 4: 87–93. [in Russian]
- Wong ND, Teng W, Abrahamson D et al. Noninvasive tracking of coronary atherosclerosis by electron beam computed tomography: Rationale and design of the Felodipine Atherosclerosis Prevention Study (FAPS). *Am J Cardiol* 1995; 76 (17): 1239–42.

16. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (2): 218–25.
17. Schmitz A. Acute renal effects of oral felodipine in normal man. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32 (1): 17–22.
18. Lernfelt B, Landahl S, Johansson P et al. Haemodynamic and renal effects of felodipine in young and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54 (8): 595–601.
19. Hasselgren B, Edgar B, Johnsson G, Rønn O. The acute haemodynamic and renal effects of oral felodipine and ramipril in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45 (4): 327–32.
20. Huysmans FT, van Hamersvelt HW, Sluiter HE et al. Acute renal effects of felodipine in hypertensive patients with kidney disease. *Kidney Int Suppl* 1992; 36: S106–9.
21. Herlitz H, Harris K, Rislér T et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2158–65.
22. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G et al. The REIN-2 Study Group. Blood pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9463): 939–46.
23. Tanabe K. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: what is the best option? *Drugs* 2003; 63 (15): 1535–48.
24. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephritic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72 (12): 1429–47.
25. Sorensen SS, Skovbon H, Eiskjaer H et al. Effect of felodipine on renal haemodynamics and tubular sodium handling in cyclosporin-treated renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 (1): 69–78.
26. Pedersen EB, Madsen JK, Sorensen SS, Zachariae H. Improvement in renal function by felodipine during cyclosporine treatment in acute and short-term studies. *Kidney Int Suppl* 1996; 55: S94–6.
27. Madsen JK, Sorensen SS, Hansen HE, Pedersen EB. The effect of felodipine on renal function and blood pressure in cyclosporin-treated renal transplant recipients during the first three months after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (9): 2327–34.
28. Dietz JD, Du S, Bolten CW et al. A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid receptor antagonist activity. *Hypertension* 2008; 51 (3): 742–8.
29. Matsubara BB, Franco M, Janicki JS, Matsubara LS. Effect of felodipine on myocardial and renal injury induced by aldosterone-high salt hypertension in uninephrectomized rats. *Brazil J Med Biol Res* 2010; 43: 506–14.
30. Kaur M, Kaur K, Bedi GK et al. Effect of felodipine on the serum lipid profile of patients with hypertension. *Ind J Cl Biochem* 2000; 15 (2): 63–7.
31. Lehl S, Grossele E, Eicke C. Effectiveness of felodipine in hypertensive patients with mild cerebral cognition disorders in a randomized double-blind study. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125 (45): 1350–6.
32. Levy J, Zhu Z, Dunbar JC. The effect of global brain ischemia in normal and diabetic animals: the influence of calcium channel blockers. *Endocrine* 2004; 25 (2): 91–5.
33. Meyer FP. Felodipine in hypertensive patients with mild encephalopathies. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126 (19): 577–8.
34. Naumović N, Slankamenac P, Filipović D et al. Effects of calcium antagonists on brain ischemia. *Med Pregl* 2011; 64 (5–6): 257–61.
35. Ito Y, Araki N. Calcium antagonists: current and future applications based on new evidence. Neuroprotective effect of calcium antagonists. *Clin Calcium* 2010; 20 (1): 83–8. doi: CllCa10018388
36. Bratel T, Hedenstierna G, Nyquist O, Ripe E. The use of a vasodilator, felodipine, as an adjunct to long-term oxygen treatment in COPD patients. *Eur Respir J* 1990; 3 (1): 46–54.
37. Sajkov D, McEvoy RD, Cowie RJ et al. Felodipine improves pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993; 103 (5): 1354–61.
38. Sajkov D, Wang T, Frith PA et al. A comparison of two long-acting vasoselective calcium antagonists in pulmonary hypertension secondary to COPD. *Chest* 1997; 111 (6): 1622–30.
39. Liu L, Zhang Y, Liu G, FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23 (12): 2157–72.
40. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A, FEVER Study Group. Effects of individual risk factors on the residual risk of cardiovascular events in a population of treated Chinese patients with hypertension: data from the Felodipine Event Reduction (FEVER) study. *J Hypertens* 2010; 28 (10): 2016–25.
41. Brun J, Freberg L, Kronmann P et al. Optimal felodipine dose when combined with metoprolol in arterial hypertension: a Swedish multicenter study within primary health care. Swedish General Practitioner Felodipine Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (Suppl. 4): S60–S64.
42. Weber MA, Goldberg AI, Faison EP et al. Extended-release felodipine in patients with mild to moderate hypertension. Felodipine ER Dose-Response Study Group. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55 (3): 346–52.
43. Podjarny E, Korzets Z, Bernheim J. Efficacy of low felodipine dose monotherapy in mild-to-moderate hypertension: a comparison between office and ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 1996; 10 (Suppl. 3): S153–S156.
44. Antonicelli R, Omboni S, Giovanni DC et al. Smooth blood pressure control obtained with extended-release felodipine in elderly patients with hypertension: evaluation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Drugs Aging* 2002; 19 (7): 541–51.
45. Manzo BA, Matalka MS, Ravnan SL. Evaluation of a therapeutic conversion from amlodipine to felodipine. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1508–12.
46. Leenen FH, Coletta E. Pharmacokinetic and antihypertensive profile of amlodipine and felodipine-ER in younger versus older patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56 (6): 669–75.
47. Schaefer RM, Aldons PM, Burgess ED et al. Improved tolerability of felodipine compared with amlodipine in elderly hypertensives: a randomised, double-blind study in 535 patients, focusing on vasodilatory adverse events. The International Study Group. *Int J Clin Pract* 1998; 52 (6): 381–6.
48. Bicchì M, Vedovini G, Cappelli R et al. Effect of felodipine on arterial blood flow and venous function at rest in patients with mild essential hypertension. *Angiology* 1998; 49 (5): 373–80.
49. Corradi L, Colombo G, Ravera E, Lotto A. Clinical interest of once-daily felodipine extended-release in patients with mixed and exertional angina. Results of a double-blind crossover study versus amlodipine. *Clin Drug Invest* 1995; 9: 324–33.
50. Ageev Ф.Т., Деев А.Д. Применение фелодипина в амбулаторной практике: оценка клинической эффективности и приверженности к лечению у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2009; 49 (1): 30–3. / Ageev F.T., Deev A.D. Primenenie felodipina v ambulatornoi praktike: otsenka klinicheskoi effektivnosti i priverzhennosti k lecheniiu u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei. *Kardiologiya*. 2009; 49 (1): 30–3. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова; проф. каф. клинической фармакологии и профилактики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostromova.olga@mail.ru

**Смолярчук Елена Анатольевна** – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и профилактики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

**Копченков Иван Иванович** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

# Возможности использования современного петлевого диуретика торасемида в комплексной антигипертензивной терапии

Н.Н.Никулина<sup>✉</sup>, С.С.Якушин

ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России. 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Диуретики на протяжении нескольких десятилетий остаются неотъемлемой частью антигипертензивной терапии. Место петлевых диуретиков в лечении пациентов с артериальной гипертензией до недавнего времени ограничивалось наличием дополнительных показаний (хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек) либо купированием гипертонического криза. Торасемид позволил расширить возможности использования петлевых диуретиков в комплексной антигипертензивной терапии благодаря эффективному и длительному натрийуретическому действию, дополнительным свойствам (антиальдостероновое, антифибротическое, вазодилатирующее), а также отсутствию синдрома «рикошета» и безопасному метаболическому профилю.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, антигипертензивная терапия, диуретики, петлевые диуретики, торасемид, Триграм.

<sup>✉</sup>Natalia.Nikulina@mail.ru

**Для цитирования:** Никулина Н.Н., Якушин С.С. Возможности использования современного петлевого диуретика торасемида в комплексной антигипертензивной терапии. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 30–35.

## The possibility to use of modern loop diuretic torasemide in the complex antihypertensive therapy

N.N.Nikulina<sup>✉</sup>, S.S.Yakushin

I.P.Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russian Federation, Ryazan, ul. Vysokovol'tnaia, d. 9

Diuretics for several decades remain an integral part of antihypertensive therapy. The place of loop diuretics in the treatment of patients with arterial hypertension until recently was limited by the presence of additional indications (chronic heart failure, chronic kidney disease) or treatment of hypertensive crisis. Torasemide allowed to extend the use of loop diuretics in the complex antihypertensive therapy because of the effective and prolonged natriuretic action, additional properties (antialdosteronic, antifibrotic, vasodilating), as well as the lack of the rebound syndrome and safe metabolic profile.

**Key words:** arterial hypertension, antihypertensive therapy, diuretics, loop diuretics, torasemide, Trigram.

<sup>✉</sup>Natalia.Nikulina@mail.ru

**For citation:** Nikulina N.N., Yakushin S.S. The possibility to use of modern loop diuretic torasemide in the complex antihypertensive therapy. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 30–35.

Диуретики остаются краеугольным камнем антигипертензивной терапии (АГТ) с момента первого доклада Joint National Committee (JNC) по артериальной гипертензии (АГ) в 1977 г. и до настоящего времени [1]. В действующих европейских рекомендациях по АГ (2013 г.) диуретики являются одним из пяти, в JNC-8 (2014 г.) – одним из четырех классов препаратов, с которых следует начинать АГТ, как в виде монотерапии, так и в комбинации [1, 2]. Кроме того, комбинация диуретиков с большинством других групп антигипертензивных препаратов (АГП) являются рациональными, что обуславливает высокую частоту их использования в составе комбинированной АГТ [1, 3]. Наконец, истинная рефрактерная АГ может быть установлена только в случае неэффективности тройной АГТ, обязательно включающей диуретик [1].

Вместе с тем в случае лечения АГ речь идет в первую очередь о тиазидных и тиазидоподобных диуретиках, которые были изучены в крупномасштабных клинических исследованиях, продемонстрировавших их эффективность не только в контроле артериального давления (АД), но и снижении риска сердечно-сосудистых осложнений. Основным ограничением в использовании тиазидных диуретиков, особенно в высоких дозах, является их негативное влияние на липидный, углеводный и электролитный обмен [4, 5].

Антагонисты альдостерона занимают особое место среди всех групп мочегонных препаратов благодаря выраженному влиянию на нейрогуморальное звено патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Однако наличие побочных эффектов, в первую очередь гиперкалиемии, затрудняет их использование у пациентов с высоким риском электролитных нарушений (при патологии почек, у лиц пожилого возраста, с сахарным диабетом и т.д.) и требует регулярного мониторингования электролитного состава сыворотки крови.

«Типичные» петлевые диуретики (фуросемид, буметанид, этакриновая кислота) вызывают выраженный, но кратковременный мочегонный эффект, что обуславливает их широкое применение в лечении отеочного синдрома при разных заболеваниях, а в случае АГ ограничивается неотложными состояниями (гипертонический криз, левожелудочковая недостаточность, отек мозга). Кроме того, данные препараты при назначении 1 раз в сутки вызывают «феномен рикошета», заключающийся в компенсаторном снижении экскреции ионов натрия до уровня ниже исходного после прекращения диуретического эффекта и нивелирующее влияние на среднесуточную экскрецию натрия. В случае длительного назначения они вызывают хроническую компенсаторную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), способствуют снижению качества жизни пациентов из-за увеличенного числа мочеиспусканий и могут вызывать серьезные нарушения электролитного гомеостаза [4, 6].

Однако точка зрения на эффективность и безопасность петлевых диуретиков существенно изменилась после появления в 1980-х годах нового представителя этого класса – торасемида – как альтернативы фуросемиду.

### Особенности фармакодинамики торасемида, определяющие его выбор в качестве АГП

Основной механизм действия торасемида обусловлен обратимым связыванием с  $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ -контранспортером, расположенным в апикальной мембране восходящей части петли Генле, в результате чего ингибируется реабсорбция ионов натрия (натрийуретический эффект), уменьшается осмотическое давление внутриклеточной жидкости и как результат снижается реабсорбция воды (диуретический эффект) [7].

Безусловно, неизбежным следствием торможения  $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ -котранспорта является также увеличение экс-

креции калия с мочой. Кроме того, есть предположение, что в основе увеличения экскреции калия петлевыми диуретиками лежит и другой механизм – увеличенная доставка натрия к дистальным отделам нефрона, в ответ на которую усиливается работа  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -насоса в перитубулярной мембране. Все это определяет риск развития гипокалиемии при применении больших доз и/или длительном приеме петлевых диуретиков и ограничивает их использование в качестве АГТ [8, 9].

Принципиальным отличием торасемида от других петлевых диуретиков является его антиальдостероновое действие. Альдостерон стимулирует рецепторы эпителиоцитов почечных собирательных трубочек, вследствие чего увеличивает реабсорбцию натрия, осмотически связанной воды и одновременно индуцирует экскрецию калия. У здоровых людей альдостерон не является ведущим регулятором натрийуреза – он отвечает не более чем за 10% реабсорбции натрия, но в условиях стойкой гиперактивации РААС значение альдостерона в задержке натрия и осмотически связанной воды существенно возрастает. Длительный прием петлевых (за исключением торасемида) и тиазидных диуретиков также приводит к компенсаторному увеличению секреции альдостерона [10, 11].

Механизмы антиальдостеронового действия торасемида до конца не изучены и, по-видимому, достаточно сложны. Есть данные, что торасемид блокирует альдостероновые рецепторы на мембранах эпителиальных клеток почечных канальцев [8, 12, 13]. В опытах *in vitro* показано, что торасемид также тормозит секрецию альдостерона клетками надпочечников [14].

В результате наряду с прямым калийуретическим действием торасемид оказывает косвенный калийсберегающий эффект за счет антиальдостероновой активности, что в сумме определяет его минимальное влияние на экскрецию калия. Так, в исследовании TORIC частота гипокалиемии на фоне приема торасемида оказалась достоверно ниже, чем при использовании фуросемида (12,9 и 17,9% соответственно;  $p=0,013$ ), а потребность в дополнительном назначении препаратов калия в группе торасемида составила всего 3% по сравнению с 30% у больных, получавших фуросемид [15].

Антиальдостероновый эффект торасемида важен не только с позиций влияния на электролитный обмен, но и с позиций достижения более строгого контроля АД и торможения прогрессирования поражения органов-мишеней (ПОМ). Избыточная продукция альдостерона обуславливает значительное ремоделирование органов-мишеней, не пропорциональное уровню АД, и связанное с этим нарастание риска сердечно-сосудистых осложнений [10, 16]. В настоящее время влияние альдостерона на процессы ремоделирования органов-мишеней, в частности гипертрофию и последующий фиброз миокарда левого желудочка, во многом объясняют его так называемыми геномными эффектами – способностью увеличивать экспрессию генов фиброгенных факторов роста, стимулировать синтез коллагена и накопление других компонентов экстрацеллюлярного матрикса [10]. При этом в миокарде фиброзу подвергаются не только сократительные волокна, но и участки проводящих путей и пейсмейкерные области, что создает условия для формирования очагов эктопической активности, развития блокад проведения и замыкания кругов re-entry [9, 17, 18].

Торасемид продемонстрировал способность предотвращать процесс ремоделирования миокарда благодаря уменьшению активации проколлаген-I-карбокситрипсиногеназы – фермента, непосредственно участвующего в метаболическом каскаде, который приводит к внеклеточному накоплению коллагена I типа в миокарде, и активируемого в том числе избытком альдостерона. В Lopez и соавт. с помощью метода эндомиокардиальной биопсии показали

способность торасемида уменьшать объемную фракцию миокардиального коллагена и уровня С-концевого пептида проколлагена I типа [17, 18]. Вследствие минимального влияния на электролитный обмен и замедление прогрессирования миокардиального фиброза можно предположить способность торасемида предупреждать возникновение жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости. Данная гипотеза нашла свое подтверждение в ряде клинических работ [19, 20].

Наряду с прогрессированием ремоделирования левого желудочка альдостерон индуцирует нарушение функции эндотелия, в первую очередь за счет блокады эндотелиальной NO-синтазы и снижения сроства эндотелиоцитов к образовавшемуся NO, и как результат – подавляет эндотелийзависимую вазодилатацию [10, 21]. Альдостерон также потенцирует нежелательные последствия гиперактивации симпатической нервной системы, увеличивая захват катехоламинов клетками-мишенями, например кардиомиоцитами, и одновременно угнетая функцию парасимпатической нервной системы, в частности ее участие в реализации барорефлекса [22].

Торасемид активирован  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -насос в клетках гладкой мускулатуры сосудов, индуцирует выведение кальция в обмен на вход натрия, способствуя тем самым уменьшению содержания ионов кальция в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и ослаблению их чувствительности к действию эндогенных вазоконстрикторных факторов, прежде всего катехоламинов. Этот дополнительный – вазодилатирующий – эффект наиболее вероятно характерен именно для торасемида, но не фуросемида, что косвенно подтверждается результатами экспериментального исследования, в котором именно торасемид в отличие от фуросемида повышал содержание циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфата в стенке аорты гипертензивных крыс [4, 23].

Геномные эффекты альдостерона и потенцирование негативного влияния симпатического гипертонуса на клетки-мишени являются ключевыми составляющими участия альдостерона в прогрессировании ПОМ у больных АГ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической болезнью почек (ХБП). Более того, перечисленные состояния почти всегда ассоциированы с избыточной экспрессией рецепторов к альдостерону в миокарде, сосудистой стенке и почечной ткани, в том числе в тех структурах, где в норме этот гормон не имеет точек приложения. Именно поэтому **фармакологическая блокада эффектов альдостерона целесообразна не только с позиции антигипертензивного эффекта, но в первую очередь с позиции улучшения прогноза** [10, 15, 24].

Кроме того, именно гиперпродукция альдостерона при АГ нередко определяет ее резистентность к АГТ [10]. Есть также данные о том, что последовательная блокада нефрона путем назначения калийсберегающих и петлевых диуретиков по степени снижения АД превосходит блокаду РААС соответствующими группами препаратов, что в совокупности предопределяет целесообразность назначения петлевого диуретика с антиальдостероновой активностью у пациентов с рефрактерной АГ [25, 26].

### Особенности фармакокинетики торасемида, определяющие его выбор в качестве АГП

Действие торасемида начинается через 1 ч после приема внутрь, пик наступает через 1–2 ч, продолжительность диуретического эффекта составляет в среднем 6–8 ч, однако антигипертензивный эффект может длиться до 18 ч, что связано с его комплексным механизмом, описанным выше. В отличие от фуросемида и буметанида для торасемида не характерен «феномен рикошета». Это объясняется не только его длительным действием, но и присущей ему антиальдостероновой активностью. Поэтому торасемид в ка-

честве АП может назначаться 1–2 раза в сутки, что должно обеспечивать хорошую приверженность пациентов лечению [4, 8, 27–29].

Биодоступность торасемида при приеме внутрь превышает 75–80%, а по данным некоторых авторов, достигает 90–100% и не зависит от приема пищи. При застойной ХСН, ХБП и циррозе печени биодоступность торасемида столь же высокая, как у молодых здоровых людей – более 80%. Биодоступность фуросемида при приеме внутрь существенно ниже (в среднем 53%) и при этом колеблется в широких пределах (от 11 до 90%), что не позволяет точно предсказать его диуретическое действие. Кроме того, у больных с отчетным синдромом сердечного, почечного или печеночного происхождения биодоступность фуросемида при пероральном приеме еще более снижается, что требует внутривенного введения препарата [8, 27–29]. Таким образом, **высокая и предсказуемая биодоступность торасемида при приеме внутрь определяет надежность и эффективность его антигипертензивного и диуретического действия.**

Торасемид на 97–99% связывается с белками плазмы. Его метаболизм на 75–80% происходит в печени с участием изофермента цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) и на 20% – в почках [4, 28]. В печени образуется несколько метаболитов торасемида, некоторые из них обладают слабой диуретической активностью – около 10% от таковой неизмененного препарата [27–29]. Участие системы цитохрома P450 (изофермента CYP2C9) предопределяет возможность лекарственных взаимодействий торасемида с препаратами, имеющими тот же путь метаболизма или влияющими на активность данного изофермента, однако признаков клинически значимого взаимодействия торасемида с важнейшими из кардиологических препаратов с подобными свойствами – дигоксином, спиронолактоном и варфарином – не отмечено, однако по возможности следует избегать его совместного назначения с производными сульфонилмочевины [28].

Поскольку активность изофермента CYP2C9 предопределяется генетически, проводились работы по влиянию генотипов CYP2C9 на фармакокинетику торасемида. В результате было обнаружено, что у носителей аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 отмечается снижение клиренса торасемида, что сопровождается более интенсивным калий-, натрий- и хлорурезом. Можно предположить, что при выявлении у пациента аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 необходимо выбрать минимальную стартовую дозу торасемида и в дальнейшем повышать ее осторожно, под контролем уровня калия сыворотки крови. Подобное действие оказывают также полиморфизмы транспортера OATP1B [30].

Только 25% принятой дозы торасемида выводится с мочой в неизмененном виде (против 60–65% – при приеме фуросемида и буметанида). В связи с этим **фармакокинетика торасемида существенно не зависит от функции почек.** Более того, есть данные, что при тяжелой ХБП значительное уменьшение почечного клиренса торасемида может компенсироваться почти двукратным увеличением его печеночного клиренса. В результате этого общий клиренс препарата уменьшается всего на 30–40%, тогда как клиренс фуросемида снижается существенно, так как у фуросемида нет значимого альтернативного пути элиминации [4, 8, 27–29].

### Клиническая эффективность торасемида у пациентов с АГ

В настоящее время основным показанием для петлевых диуретиков, в том числе торасемида, является ХСН. Однако способность торасемида фармакологически блокировать эффекты альдостерона открыла ему перспективы использования также и для лечения АГ.

Так, в многоцентровом проспективном открытом исследовании (А.Соса, 2002), включавшем 5102 больных с впервые выявленной АГ или не достигших целевого уровня АД на терапии недиуретическими препаратами, оценивали антигипертензивный эффект торасемида в монотерапии или составе комбинированной АГТ. Через 6 мес терапии торасемидом снижение систолического АД составило 22,1 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), диастолического – 14,1 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) [31].

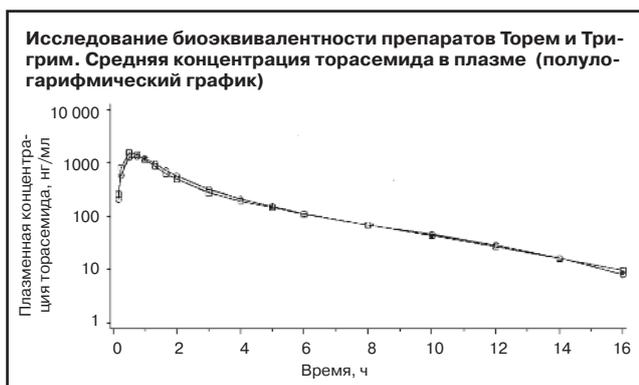
В отечественном рандомизированном клиническом исследовании (О.Н.Ткачева и соавт., 2011), в которое вошли 52 женщины с АГ и отсутствующей менструальной функцией, в течение 24 нед сравнивался антигипертензивный эффект торасемида и гидрохлоротиазида (в случае недостижения целевого АД к терапии присоединялся эналаприл). Было показано, что антигипертензивные эффекты торасемида и гидрохлоротиазида сопоставимы, однако в группе гидрохлоротиазида отмечалось статистически значимое увеличение уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. В группе торасемида подобных изменений не отмечалось, равно как и клинически значимых изменений уровней калия и магния. Важным свойством торасемида оказалась его способность не менять физиологический циркадный ритм изменения АД [32].

Существует предположение, что эффективность диуретиков у некоторых пациентов может быть генетически детерминирована. В медико-генетическом исследовании (L. de Las Fuentes и соавт., 2013) удалось обнаружить однонуклеотидный полиморфизм, отвечающий за чувствительность к действию петлевых диуретиков у пациентов разной расовой принадлежности [33]. Этим объясняется тот факт, что у афроамериканцев на фоне приема петлевых диуретиков в значительно большей степени снижается систолическое и диастолическое АД. Таким образом, можно утверждать, что **в популяции больных АГ существует категория лиц, для которых использование петлевых диуретиков будет наиболее эффективно и безопасно** [26].

Несмотря на выраженное антигипертензивное действие торасемида, подтверждений его положительного влияния на отдаленный прогноз у больных АГ пока не получено. Однако ситуация вполне может измениться, как это произошло с использованием торасемида при ХСН в исследовании TORIC (Torasemide In Congestive Heart Failure). В этом исследовании сравнивалось по открытому протоколу влияние торасемида и фуросемида на прогноз у 2303 больных с ХСН преимущественно II–III функционального класса (95%). Предварительные данные указывали на более низкую общую и сердечно-сосудистую смертность в группе торасемида по сравнению с контрольной группой. Для более углубленного анализа были отобраны 1377 больных с ХСН: 778 из них получали торасемид 10 мг/сут, 527 – фуросемид 40 мг/сут, 72 – другие диуретики. Средняя длительность наблюдения составляла 9,2 мес. Терапия торасемидом сопровождалась статистически значимым снижением общей (на 52%) и сердечно-сосудистой (на 60%) смертности по сравнению с фуросемидом или другими диуретиками [15]. Не исключено, что похожие результаты в перспективе могут быть получены и для пациентов с АГ, так как помимо диуретического эффекта как такового торасемид обладает рядом дополнительных свойств, которые в совокупности способны изменить прогноз пациентов с АГ [8, 15, 26].

Проведенные клинические исследования с торасемидом показали, что **стартовая доза торасемида 2,5 мг/сут для лечения пациентов с АГ является оптимальной** и позволяет достичь целевых значений АД у пациентов с АГ I и 2-й степени в 60–70% случаях [34–36]. При необходимости через 4 нед дозу удваивают. Торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут вызывает такое же антигипертензивное дей-





стве, как 25 мг гидрохлортиазида, или 25 мг хлорталидона, или 2,5 мг индапамида [8, 27]. Среднее снижение систолического и диастолического АД при лечении торасемидом в низких (субдиуретических) дозах составляет соответственно 15–20 и 10–15 мм рт. ст., а у чувствительных к диуретикам больных – даже 25–30 и 20–25 мм рт. ст. [8, 29]. При недостаточной антигипертензивной эффективности низких доз торасемида повышение доз до 10–15 мг/сут не вызывает дальнейшего снижения АД [8, 27].

Следует отметить, что антигипертензивное действие торасемида проявляется постепенно, медленнее, чем при применении других диуретиков, и достигает максимума через 8–12 нед, что особенно важно для пожилых пациентов, особенно тех, кто страдает сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями [4, 28]. При этом после нескольких недель терапии выраженность и длительность натрий- и диуретических эффектов торасемида в низких дозах уменьшаются, однако длительность его антигипертензивного действия увеличивается до 24 ч и более [8].

В отличие от других петлевых и тиазидных диуретиков при длительном лечении АД торасемидом не требуется контроля за содержанием электролитов, мочевой кислоты, глюкозы и липидного профиля (если только к этому нет иных показаний). Отсутствие необходимости проводить дополнительные повторные биохимические исследования не только снижает стоимость АГТ, но и может способствовать улучшению приверженности пациентов лечению. Повышение доступности для пациентов длительного использования торасемида без потери эффективности также возможно при применении качественных генерических препаратов торасемида. Так, препарат Триграм («Польфарма») биоэквивалентен препарату Торем (компания «Рош») [37]. Этот вывод следует из результатов сравнительного рандомизированного перекрестного исследования биоэквивалентности двух указанных препаратов в дозах 10 мг, проведенного в Канаде (см. рисунок) [42].

Для лечения АД 2 и 3-й степени в настоящее время рекомендуют использовать комбинированную АГТ, в состав которой обязательно входит диуретик [1]. Имеющиеся у торасемида свойства антагониста альдостерона могут дополнительно обосновать его включение в состав комбинаций, содержащих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Показано, что на фоне постоянного приема ИАПФ у 1/2 больных АД может наблюдаться явление «ускорения альдостерона» (aldosterone escape), при котором концентрация альдостерона в условиях блокады АПФ со временем возвращается к прежнему уровню. В связи с этим присоединение торасемида к ИАПФ могло бы способствовать более эффективному предупреждению реализации комплекса неблагоприятных эффектов альдостерона [10, 38].

Истинно резистентная АД также нередко бывает связана с гиперпродукцией альдостерона, в том числе и тогда, когда потенциально устранимого источника этой гиперпродукции (например, аденомы надпочечников) выявить

не удастся [10]. В связи с этим включение в схемы комбинированной АГТ, применяемой у этой категории пациентов, спиронолактона, как правило, позволяет добиться достоверного снижения АД [39]. Вместе с тем применение спиронолактона в достаточных дозах опасно в связи с повышением сывороточной концентрации калия, а также нередко (не менее 10% случаев) плохо переносится мужчинами из-за развития болезненной гинекомастии. Поэтому назначение торасемида можно рассматривать как альтернативу применению спиронолактона в ситуациях, когда предполагается связь АД с гиперпродукцией альдостерона, но первичного гиперальдостеронизма диагностировать не удалось, а также у всех больных, у которых АД не отвечает на полноразовые комбинации 2–3 АГП [10, 40, 41].

### Заключение

В эксперименте и клинических исследованиях торасемид продемонстрировал комплексный механизм антигипертензивного действия при хорошем профиле метаболической безопасности, что позволяет ожидать эффективного и безопасного использования препарата у широкого круга пациентов с АД: в случаях соль-чувствительной АД, при гиперактивации РААС, при повышении (за счет вазоспазма) общего периферического сосудистого сопротивления, а также при многофакторном патогенезе АД, что имеет место чаще всего. Именно комплексный механизм антигипертензивного действия торасемида и снижение активности (а не дополнительная активация) РААС выгодно отличают его от других представителей класса петлевых диуретиков.

В результате торасемид (в субдиуретических дозах – 2,5–5 мг/сут) рассматривается в настоящее время как самостоятельный АГП. В рекомендациях JNC-8 петлевые диуретики отнесены наравне с β-адреноблокаторами, антагонистами альдостерона, α-адреноблокаторами к дополнительным классам АГП (помимо 4 основных: тиазидные диуретики, антагонисты кальция, ИАПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II) и рекомендуются для длительного использования в составе комбинированной АГТ [2]. АД наряду с отеком является зарегистрированным показанием в инструкции к препаратам торасемида.

### Литература/References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- James PA, Oparil S, Carter BL 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.
- Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВА-ЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12 (1): 4–15. / Luk'janov M.M., Bojcov S.A., Jakushin S.S. i dr. Sochetannyye serdечно-sosudistyye zabolevaniya i antigipertenzivnoe lechenie u bol'nyh arterial'noj gipertoniej v ambulatorno-poliklinicheskoy praktike (po dannym registra REKVAZA). *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2016; 12 (1): 4–15. [in Russian]
- Сычев Д.А., Умарова А.Р., Богдан З.А. Клинико-фармакологические аспекты применения торасемида при артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2012; 4: 170–6. / Sychev D.A., Umarova A.R., Bogdan Z.A. Kliniko-farmakologicheskie aspekty primeneniya torasemida pri arterial'noj gipertenzii. *Kardiologija*. 2012; 4: 170–6. [in Russian]
- Кузина Ю.О., Натальская Н.Ю., Морукова Т.А. Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1C) для раннего выявления нарушений углеводного обмена у пациентов с артериальной гипертензией. *Наука молодых – Eruditio Juvenium*. 2013; 3: 56–9. / Kuzina Ju.O., Natal'skaja N.Ju., Morukova T.A. Opredelenie urovnja glikirovannogo gemoglobina (HbA1C) dlja rannego vyjavlenija narushenij uglevodnogo obmena u pacientov s arterial'noj gipertenziej. *Nauka molodyh – Eruditio Juvenium*. 2013; 3: 56–9. [in Russian]

6. Карпов Ю.А. Торасемид: рекомендации для клинического применения при хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. РМЖ. 2014; 23: 1676–80. / Karpov Ju.A. Torasemid: rekomendacii dlja klinicheskogo primeneniya pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti i arterial'noj gipertenzii. RMZh. 2014; 23: 1676–80. [in Russian]
7. Masereel B, Ferrari P, Ferrandi M et al. Na<sup>+</sup>2Cl<sup>-</sup>, K<sup>+</sup> cotransport system as a marker of antihypertensive activity of new torasemide derivatives. Eur J Pharmacol 1992; 219 (3): 385–94.
8. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Вышинская И.Д. и др. Торасемид – революционный петлевой диуретик: особенности фармакологии и клиническая эффективность. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2007; 6 (2): 69–74. / Preobrazhenskij D.V., Sidorenko B.A., Vyshinskaja I.D. i dr. Torasemid – revoljucionnyj petlevoj diuretik: osobennosti farmakologii i klinicheskaja jeffektivnost'. Serdce: zhurnal dlja praktikujushih vrachej. 2007; 6 (2): 69–74. [in Russian]
9. Беленков Ю.Н., Шакарьянц Г.А. Место торасемида в современной терапии хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность. 2015; 16 (6): 391–5. / Belenkov Ju.N., Shakar'janc G.A. Mesto torasemida v sovremennoj terapii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. Serdechnaja nedostatochnost'. 2015; 16 (6): 391–5. [in Russian]
10. Фомин В.В. Антиальдостероновое действие торасемида: случайность или необходимость? РМЖ. 2012; 14: 693–7. / Fomin V.V. Antial'dosteronovoe dejstvie torasemida: sluchajnost' ili neobhodimost'? RMZh. 2012; 14: 693–7. [in Russian]
11. Lemarie CA, Paradis P, Schiffrin EL. New insights on signalling cascades induced by cross-talk between angiotensin II and aldosterone. J Mol Med 2008; 86: 673–8.
12. Uchida T, Yananaga K, Nishikawa M et al. Anti-aldosterone effect of torasemide. Eur J Pharmacol 1991; 205 (2): 145–50.
13. Uchida T, Yananaga K, Kido H et al. Diuretic and vasodilating actions of torasemide. Cardiology 1994; 84 (Suppl. 2): 14–7.
14. Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W, Bahr V. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro. Life Sci 1998; 63 (3): PL45–50.
15. Cosin J, Diez J, TORIC Investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail 2002; 4 (4): 507–13.
16. Подзолков В.И., Родионов А.В. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Артериальная гипертензия. 2004; 10 (2): 1–11. / Podzolkov V.I., Rodionov A.V. Pervichnyj giper'al'dosteronizm: diagnostika i lechenie. Arterial'naja gipertenzija. 2004; 10 (2): 1–11. [in Russian]
17. Lopez B, Querejeta R, Gonz lez A et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (11): 2028–35.
18. Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 50 (9): 859–67.
19. Шугушев Х.Х., Гаева А. А. Влияние фуросемида и торасемида на вариабельность сердечного ритма и желудочковые аритмии у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившейся течением ишемической болезни сердца: сравнительное нерандомизированное исследование. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6 (4): 513–7. / Shugushev H.H., Gaeva A. A. Vlijanie furosemida i torasemida na variabel'nost' serdechnogo ritma i zheludochkovye aritmii u bol'nyh s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju, oslozhnivshej techenie ishemieskoj bolezni serdca: sravnitel'noe nerandomizirovannoe issledovanie. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2010; 6 (4): 513–7. [in Russian]
20. Загравская И.А. Нарушения ритма сердца и электролитный дисбаланс крови при сравнительном лечении хронической сердечной недостаточности петлевыми диуретиками. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П.Павлова. 2010; 2: 78–85. / Zagravskaja I.A. Narusheniya ritma serdca i jelektrolitnyj disbalans krovi pri sravnitel'nom lechenii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti petlevymi diuretikami. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I.P.Pavlova. 2010; 2: 78–85. [in Russian]
21. Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005; 14 (3): 235–41.
22. Cody RJ. The sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease. Am J Cardiol 1997; 80 (9B): 9J–14J.
23. Yamanaga K, Uchida T, Kido H et al. Torasemide, but not furosemide, increases intracellular cAMP and cGMP content in the aorta of the renal hypertensive rat. J Pharm Pharmacol 1992; 44 (1): 64–5.
24. Young MJ, Lam EY, Rickard AJ. Mineralocorticoid receptor activator and cardiac fibrosis. Clin Sci 2007; 112 (9): 467–75.
25. Bobrie G, Frank M, Azizi M et al. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. J Hypertens 2012; 30 (8): 1656–64.
26. Мелехов А.В., Рязанцева Е.Е. Новые диуретические препараты в лечении артериальной гипертензии. Атмосфера: новости кардиологии. 2014; 1: 48–52. / Melekhov A.V., Rjazanceva E.E. Novye diuretieskie preparaty v lechenii arterial'noj gipertonii. Atmosfera: novosti kardiologii. 2014; 1: 48–52. [in Russian]
27. Friedel H, Buckley MM. Torasemide: a review of its pharmacology and therapeutic potential. Drugs 1991; 41 (1): 81–103.
28. Bolke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. Drug Today 1994; 8: 1–28.
29. Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide: an update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. Drugs 1995; 49 (1): 121–42.
30. Vormfelde SV, Toliat MR, Schirmer M et al. The polymorphisms Asn130Asp and Val174Ala in OATP1B1 and the CYP2C9 allele \*3 independently affect torasemide pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther 2008; 83: 815–7.
31. Coca A. Effect of torasemide in monotherapy or associated to other antihypertensive drugs on pulse pressure in essential hypertension. Am J Hypertens 2002; 15 (S3): 113A–4A.
32. Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Новикова И.М., Чухарева Н.А. Сравнительное исследование эффектов торасемида и гидрохлортиазида в комбинированном лечении гипертонической болезни у женщин в постменопаузе. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2011; 10 (3): 156–60. / Tkacheva O.N., Sharashkina N.V., Novikova I.M., Chuhareva N.A. Sravnitel'noe issledovanie jeffektov torasemida i gidrohlotiazida v kombinirovannom lechenii gipertonicheskoj bolezni u zhenshin v postmenopauze. Serdce: zhurnal dlja praktikujushih vrachej. 2011; 10 (3): 156–60. [in Russian]
33. De Las Fuentes L, Sung YJ, Schwander KL et al. The role of SNP-loop diuretic interactions in hypertension across ethnic groups in HyperGEN. Front Genet 2013; 4: 304.
34. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a non-diuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients; randomized and double-blind study. Prog Pharmacol Clin Pharmacology 1990; 8: 183–209.
35. Boelke T, Piesche L. Influence of 2,5–5 mg torasemide o.d. versus 25–50 mg HCTZ/50-100 triamterene o.d. on serum parameters in elderly patients with mild to moderate hypertension. In: Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and clinical Applications. Amsterdam: Excerpta Medica 1993; p. 279–82.
36. Achhammer I, Eberhard R. Comparison of serum potassium levels during long-term treatment of hypertension patients with 2,5 mg torasemide o.d. or 50 mg triamterene/25 mg hydrochlorothiazide o.d. Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology 1990; 8: 211–20.
37. Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Ложкина М.В. и др. Особенности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 60–5. / Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Lozhkina M.V. i dr. Osobennosti diuretieskoj terapii pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 60–5. [in Russian]
38. Sato A, Saruta T. Aldosterone escape during angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. J Int Med Res 2001; 29: 13–21.
39. Berecek KH, Farag A, Bahtiyar G et al. Adding low-dose spironolactone to multidrug regimens for resistant hypertension. Curr Hypertens Rep 2004; 6 (3): 211–2.
40. Mantero F, Lucarelli G. Aldosterone antagonists in hypertension and heart failure. Ann Endocrinol (Paris) 2000; 61 (1): 52–60.
41. Правкина Е.А., Никулина Н.Н., Лукьянов М.М. и др. Качество обследования пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Клини. медицина. 2015; 93 (9): 36–42. / Pravkina E.A., Nikulina N.N., Luk'janov M.M. i dr. Kachestvo obsledovanija pacientov s arterial'noj gipertoniej v ambulatorno-poliklinicheskikh uchrezhdenijah. Klin. medicina. 2015; 93 (9): 36–42. [in Russian]
42. MDS pharma services clinical study report. Comparative, randomized, single-dose, 2-way crossover bioavailability study of Polpharma S.A. and Roshe (ToremR) 10 mg Torasemide tablets in healthy adult volunteers under fasting conditions. Protocol NO. AA15312. MDS pharma services project NO. AA15312

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Никулина Наталья Николаевна – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО РязГМУ. E-mail: Natalia.Nikulina@mail.ru

Якушин Сергей Степанович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО РязГМУ. E-mail: ssyakushin@yandex.ru

# «Новейшая история» лекарственной терапии больных артериальной гипертонией: только ли антигипертензивная терапия?

С.Р.Гиляревский<sup>✉1</sup>, М.В.Голшмид<sup>1</sup>, И.М.Кузьмина<sup>2</sup>, Г.Ю.Захарова<sup>1</sup>, И.И.Синицина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; <sup>2</sup>ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы. 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

В статье обсуждаются результаты недавно завершившихся рандомизированных и обсервационных исследований, которые могут существенно повлиять на тактику применения антигипертензивных и гиполипидемических средств, а также тактику применения комбинированных препаратов, содержащих постоянные дозы препаратов, влияющих на уровень артериального давления и концентрацию липидов в крови. Приводятся современные данные об оптимальных подходах к применению статинов с целью первичной профилактики. Рассматриваются возможные изменения в целевом, а возможно, и пороговом уровне артериального давления у широкого круга больных артериальной гипертонией. Обсуждается роль нового комбинированного препарата Эквамер, содержащего постоянные дозы амлодипина, лизиноприла и розувастатина, в обеспечении максимального снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, первичная профилактика, комбинированная терапия, лизиноприл, амлодипин, розувастатин.

<sup>✉</sup>sgilarevsky@rambler.ru

**Для цитирования:** Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. и др. «Новейшая история» лекарственной терапии больных артериальной гипертонией: только ли антигипертензивная терапия? *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 36–42.

## The “Contemporary History” of the drug therapy in patients with arterial hypertension: is antihypertensive therapy only one way of treating?

S.R.Gilarevskii<sup>✉1</sup>, M.V.Golshmid<sup>1</sup>, I.M.Kuzmina<sup>2</sup>, G.Yu.Zakharova<sup>1</sup>, I.I.Sinitsina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

<sup>2</sup>N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Department of Health of Moscow. 129090, Russian Federation, Moscow, Bol'shaya Sukharevskaya pl., d. 3

This article discusses the results of the recently concluded randomized and observational studies, which may significantly affect application of antihypertensive and lipid-lowering agents as well as may affect application of combined agents containing constant doses of drugs having an effect on blood pressure and blood lipid concentrations. We showed new data concerning the best approaches to use statins for the purpose of primary prevention. We discussed the possible changes for target arterial pressure and probably for threshold level of arterial pressure in a wide range of patients suffering from arterial hypertension. We discussed the role of new combined drug called Ekvamer, containing constant doses of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin, to reduce the risk of cardiovascular disease complications associated with atherosclerosis.

**Key words:** arterial hypertension, cardiovascular diseases, primary prevention, combined therapy, lisinopril, amlodipine, rosuvastatin.

<sup>✉</sup>sgilarevsky@rambler.ru

**For citation:** Gilarevskii S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. et al. The “Contemporary History” of the drug therapy in patients with arterial hypertension: is antihypertensive therapy only one way of treating? *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 36–42.

Идея создания комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы антигипертензивного средства и статина, не нова. Например, хорошо известен комбинированный препарат, содержащий амлодипин и аторвастатин. Однако очевидно, что приема одного антигипертензивного препарата недостаточно для эффективного снижения артериального давления (АД), а показания к применению аторвастатина с целью первичной профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на сегодняшний день в меньшей степени соответствуют доказательствам, полученным в ходе выполнения крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ). В связи с этим внимание практикующих врачей привлекает возможность применения комбинированного препарата, содержащего в 1 капсуле амлодипин, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) лизиноприл и розувастатин. Далее будет предпринята попытка представить данные, которые позволяют предположить, что указанное сочетание в одном препарате таких лекарственных средств в наибольшей степени соответствует современному «контексту» доказательной кардиологии.

### Теоретические обоснования сочетанного применения антигипертензивных и гиполипидемических средств у больных артериальной гипертонией

Осложнения ССЗ относятся к основным причинам смерти и инвалидности во многих странах [1]. Между уровнем систолического АД (САД), а также концентрацией холесте-

рина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови и риском развития осложнений ССЗ имеется непрерывная связь, которая определяют около 70% атрибутивного риска развития осложнений ССЗ [2, 3]. Следовательно, одновременное снижение концентрации ХС ЛПНП и АД, по-видимому, может оказывать существенное влияние на снижение риска развития осложнений ССЗ по сравнению с изолированным применением каждого из таких вмешательств. Поскольку большая часть осложнений ССЗ развивается у лиц, имеющих средний риск развития осложнений таких заболеваний и в отсутствие ранее диагностированного ССЗ, тактика снижения концентрации ХС ЛПНП в крови и АД у широкого круга лиц в популяции может быть более эффективной по сравнению с профилактикой только у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ [4]. Такое мнение стало основанием для создания концепции «полипилюли», в соответствии с которой систематическое применение сочетанной терапии у лиц среднего и пожилого возраста в общей популяции может привести к существенному снижению риска развития осложнений ССЗ [5].

### Результаты исследования HOPE-3 как источник доказательной информации для определения тактики лечения больных артериальной гипертонией со средним риском развития осложнений ССЗ

Цель международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation 3) [6], проведенного

по факторному протоколу 2×2, состояла в оценке влияния на профилактику развития тяжелых осложнений ССЗ приема умеренных доз мощного статина (в отсутствие наблюдения за концентрацией липидов в крови) по сравнению с плацебо; применения препарата, содержащего постоянные дозы блокатора рецепторов ангиотензина II и диуретика (в отсутствие использования определенных целевых уровней АД) по сравнению с плацебо, а также сочетанного применения обоих типов терапии по сравнению с приемом плацебо к двум препаратам. Медиана продолжительности наблюдения за больными достигала 5,6 года.

В исследование включали мужчин 55 лет или старше и женщин 65 лет или старше, у которых не было ССЗ, но имелся хотя бы один из таких дополнительных факторов риска (кроме возраста), как: отношение окружности талии к окружности бедер более 0,85 у мужчин и более 0,90 у женщин; курение в настоящее время или в недавнем времени (регулярное употребление табака в течение 5 лет); низкая концентрация в крови липопротеинов высокой плотности (менее 1,0 и 1,3 ммоль/л у мужчин и женщин соответственно); нарушение углеводного обмена (повышение уровня глюкозы в крови натощак, нарушенная толерантность к глюкозе или неосложненный сахарный диабет – СД, компенсируемый только диетотерапией); начальные стадии дисфункции почек (микроальбуминурия или рассчитанная скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела или повышение концентрации креатинина в крови выше 124 мкмоль/л, но в отсутствие протеинурии или уровня АД > 130/80 мм рт. ст.); наличие в семейном анамнезе указаний на преждевременное развитие коронарной болезни сердца (т.е. у мужчин и женщин моложе 55 и 65 лет соответственно). Кроме того, в исследование включали женщин 60 лет или старше, у которых было не менее 2 из таких факторов риска.

В исследование не включали лиц с установленным диагнозом ССЗ, а также при наличии определенных показаний или противопоказаний к приему статинов, блокаторов рецепторов ангиотензина II, ИАПФ или тиазидных диуретиков. Для включения в исследование не требовалось наличие определенной концентрации липидов в крови или уровня АД.

При наличии критериев включения больные включались во вводную фазу, в ходе выполнения которой в течение 4 нед участники принимали оба активных исследуемых препарата (гиполипидемический или антигипертензивный) с использованием простого слепого метода. При переносимости такого режима приема исследуемых препаратов и в отсутствие развития неприемлемых побочных эффектов больных распределяли в группу приема препарата, содержащего постоянные дозы кандесартана (16 мг/сут) и гидрохлоротиазида – ГХТ (12,5 мг/сут) или плацебо, а также приема розувастатина (10 мг/сут) или плацебо. Участники посещали исследовательский центр через 6 нед и 6 мес после рандомизации, а далее каждые 6 мес участники получали индивидуальные структурированные рекомендации по изменению образа жизни в зависимости от установленных потребностей в таком изменении.

Эффективность вмешательства оценивали с помощью основных показателей:

- 1) комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частота развития несмертельного инфаркта миокарда или несмертельного инсульта;
- 2) комбинированный показатель частоты развития исходов, включенных в первый комбинированный показатель, и таких исходов, как остановка кровообращения с успешной реанимацией, сердечная недостаточность или реваскуляризация.

Кроме того, оценивали дополнительный показатель частоты развития неблагоприятных исходов, включенных во

второй комбинированный показатель, и частоты развития стенокардии с подтвержденной ишемией миокарда.

В целом в исследование были включены 12 705 участников, которые в течение вводного периода соблюдали предписанный режим терапии в отсутствие неприемлемых побочных эффектов. В группу приема кандесартана–ГХТ в сочетании с розувастатином (группа комбинированной терапии – КТ), группу сочетанного приема розувастатина и плацебо, группу приема кандесартана–ГХТ в сочетании с плацебо (группа кандесартана–ГХТ) и группу приема плацебо к двум препаратам (группа плацебо) были включены 3180, 3181, 3176 и 3168 участников соответственно. Средний возраст участников составлял 65,7 года; 46,2% женщины. При включении в исследование средний уровень САД достигал 138,1 мм рт. ст., а средний уровень ХС ЛПНП – 3,3 ммоль/л.

В целом в ходе выполнения исследования в группе КТ по сравнению с группой плацебо средний уровень САД и диастолического АД был ниже на 6,2 и 3,2 мм рт. ст. соответственно, а средняя концентрация ХС ЛПНП ниже на 0,87 ммоль/л ( $p < 0,001$  для всех сравнений).

В группе КТ и группе плацебо неблагоприятные исходы, включенные в первый комбинированный показатель, развились у 3,6 и 5% участников соответственно (отношение риска – ОР 0,71, 95% доверительный интервал – ДИ 0,56–0,90;  $p = 0,005$ ; снижение относительного риска – СОР 29%; снижение абсолютного риска – САР 1,4%). Неблагоприятные исходы, включенные во второй комбинированный показатель, в группе КТ и группе плацебо развились у 4,3 и 5,9% участников соответственно (ОР 0,72, 95% ДИ 0,57–0,89;  $p = 0,003$ ; СОР 28%; САР 1,6%). Кроме того, между группой КТ и группой плацебо отмечались статистически значимые различия по частоте развития неблагоприятных исходов, включенных в дополнительный показатель: такие исходы развились у 4,6 и 6,5% участников соответственно (ОР 0,71, 95% ДИ 0,57–0,87;  $p = 0,001$ ), а также по частоте развития инсульта, который развился у 1 и 1,7% участников соответственно (ОР 0,56, 95% ДИ 0,36–0,87;  $p = 0,009$ ).

Результаты вторичного анализа первого основного комбинированного показателя свидетельствовали о более низком ОР (т.е. о более высокой эффективности) в подгруппе больных с САД, соответствующим верхнему терцилю – более 143,5 мм рт. ст. (ОР 0,59, 95% ДИ 0,40–0,85) по сравнению с участниками, у которых уровень САД соответствовал двум нижним терцилям (ОР 0,82, 95% ДИ 0,59–1,12), несмотря на то, что  $p$  для взаимодействия 0,19 формально не достигало уровня статистической значимости. Не было отмечено статистически значимой гетерогенности эффекта комбинированной терапии в подгруппах больных в зависимости от возраста, пола, расовой или этнической принадлежности.

Результаты анализа данных об участниках исследования HORIZON-3 в целом свидетельствовали о тенденции к менее высокому риску развития неблагоприятных исходов, включенных в первый основной комбинированный показатель при использовании розувастатина в сочетании с плацебо по сравнению с применением кандесартана–ГХТ в сочетании с плацебо: такие исходы развились у 3,8 и 4,6% участников соответственно (ОР 0,82, 95% ДИ 0,65–1,05;  $p = 0,11$ ).

Частота развития слабости или болей в мышцах была выше в группе КТ по сравнению с группой плацебо. Частота развития таких симптомов была сходной в группе КТ и группе сочетанного приема розувастатина с плацебо, а частота развития головокружения, чувства дурноты или артериальной гипотонии была сходной в группе КТ и группе сочетанного приема кандесартана–ГХТ в сочетании с плацебо. Не отмечено статистически значимых различий между группой КТ и группой плацебо по частоте стойкого прекращения приема исследуемых препаратов по любой

причине (26,3 и 28,8% участников соответственно), а также по частоте развития тяжелых побочных эффектов.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о том, что сочетанный прием розувастатина (10 мг/сут), кандесартана (16 мг/сут) и ГХТ (12,5 мг/сут) сопровождался статистически значимо менее высокой частотой развития осложнений ССЗ по сравнению с сочетанным приемом плацебо к таким препаратам у лиц со средним риском развития осложнений таких заболеваний, у которых при включении в исследование не было ССЗ. Причем в целом у лиц с любым исходным уровнем АД прием розувастатина по 10 мг/сут был высокоэффективен для снижения риска развития осложнений ССЗ, в то время как прием антигипертензивных препаратов был эффективен только в подгруппе лиц, у которых исходный уровень САД соответствовал критериям артериальной гипертонии (АГ).

### Влияние результатов исследования HOPE-3 на тактику выбора лекарственной терапии у широкого круга больных артериальной гипертонией

Результаты исследования HOPE-3, включавшего лиц без ССЗ, у которых был средний риск развития осложнений ССЗ, а также средний уровень липидов в крови и АД, свидетельствовали о том, что сочетанный прием розувастатина (10 мг/сут) и двух антигипертензивных препаратов при продолжительности периода наблюдения 5,6 года сопровождается статистически значимым снижением риска развития осложнений ССЗ, включенных в первый основной комбинированный показатель, по сравнению с приемом плацебо к активным исследуемым препаратам (СОР 29%; САР 1,4%).

Снижение концентрации ХС ЛПНП в ходе выполнения исследования достигало примерно 0,87 ммоль/л (что примерно соответствовало предполагаемому снижению примерно на 1 ммоль/л), а снижение САД составляло 6,2 мм рт. ст. Использование более интенсивных режимов терапии, вероятно, позволило бы достичь более выраженного снижения уровня ХС ЛПНП в крови и САД, а также более выраженного снижения риска развития осложнений ССЗ [7], но безопасность такого подхода у лиц со средним риском развития неблагоприятных исходов пока не установлена.

Авторы исследования выполнили вторичный анализ в подгруппах участников, у которых исходный уровень САД соответствовал верхнему терцилю (более 143,5 мм рт. ст.), по сравнению с участниками, у которых САД соответствовало двум нижним терцилям. Результаты такого анализа свидетельствовали о том, что в подгруппе участников с исходным САД, относящимся к верхнему терцилю, риск развития неблагоприятных исходов, включенных в оба основных комбинированных показателя, был примерно на 40% ниже при применении КТ по сравнению с приемом двух плацебо, в то время как соответствующий относительный риск в подгруппах участников с менее высоким уровнем САД был ниже примерно на 20%.

Полученные в ходе выполнения вторичного анализа данные результаты указывают на то, что только в подгруппе участников, САД которых относилось к верхнему терцилю, достигалось преимущество за счет снижения АД [8]. Такие результаты соответствуют данным, полученным в ходе выполнения 2 метаанализов исследований по оценке эффективности применения антигипертензивных препаратов, которые свидетельствовали об отчетливом преимуществе применения антигипертензивной терапии только у лиц с исходным уровнем САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и более в отсутствие преимуществ по влиянию на риск развития осложнений ССЗ (который оценивался с помощью комбинированного показателя) у лиц с исходным уровнем САД  $< 140$  мм рт. ст. [9, 10]. Напротив, эффекты приема розувастатина в ходе выполнения исследования HOPE-3 не зависели от исходного уровня АД или липидов в крови.

**Такие различия результатов позволяют предположить, что КТ (с помощью сочетанного применения статина и антигипертензивных средств) будет оказывать наилучший эффект у лиц с повышенным уровнем АД, в то время как изолированный прием статина будет наиболее эффективен у лиц без повышенного АД.**

Полученные результаты также свидетельствовали о том, что частота развития инфаркта миокарда была ниже в группе КТ по сравнению с группой плацебо (СОР 45%; САР 0,5%), как и риск развития инсульта (СОР 44%; САР 0,8%).

**Не было отмечено статистически значимых различий между группой КТ и группой приема двух плацебо по частоте развития новых случаев СД, дисфункции почек, обмороков, патологических изменений биохимических показателей функции печени, поражения глаз или рака.** Несмотря на то что частота развития слабости или болей в мышцах, а также головокружения были выше в группе КТ по сравнению с группой плацебо (на 0,9 и 2,2% соответственно), такие эффекты были обратимыми после временного прекращения приема исследуемых препаратов. В целом в ходе выполнения исследования отмечен только один случай развития рабдомиолиза (в группе сочетанного приема розувастатина и плацебо), который был диагностирован на основании клинических данных, что указывало на низкую потребность в выполнении лабораторных анализов при использовании КТ. Более того, применяемая тактика отбора участников с учетом возраста и легко оцениваемых факторов риска позволяла избежать как сложного предварительного обследования, так и выполнения лабораторных анализов перед началом применения КТ с использованием низких доз препаратов. Следует отметить, что в исследование были включены участники, имеющие различную расовую и этническую принадлежность, которые проживали в 21 стране, а эффект вмешательства и его безопасность были устойчивыми независимо от таких демографических характеристик.

Какую же роль играют результаты исследования HOPE-3 для уточнения тактики применения статинов у больных АГ? Данные о максимальном снижении риска развития осложнений в подгруппе больных с исходным САД, соответствующим верхнему терцилю ( $> 143,5$  мм рт. ст.), по сравнению с участниками, у которых САД соответствовало двум нижним терцилям (СОР на 41 и 18% соответственно), по-видимому, позволяют предположить целесообразность сочетанного применения антигипертензивных средств и мощного статина в средних дозах (розувастатина по 10 мг/сут) практически у всех больных АГ, включая больных со средним риском развития осложнений ССЗ, конечно, в том случае, если нет показаний для применения более интенсивного режима приема статина (например, розувастатина по 20 мг/сут). Напомним, что эффективность снижения риска развития таких осложнений за счет приема статина (аторвастатина) и высокого риска развития осложнений была ранее доказана в ходе выполнения исследования ASCOT.

Тем не менее, по-видимому, оптимальным подходом к определению тактики применения статинов на сегодняшний день следует считать подход, основанный на оценке риска развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом (ССЗОА), с использованием специальных шкал. Тактика определения показаний к приему статинов с целью первичной профилактики осложнений ССЗ представлена далее.

### Современные подходы к определению показаний к приему статинов с целью первичной профилактики

В соответствии с современными рекомендациями по профилактике развития ССЗОА интенсивность терапии, направленной на снижение риска развития таких заболе-

ваний, должна соответствовать абсолютному риску развития новых ССЗОА [11–15]. Для оценки абсолютного риска развития первого ССЗОА используют такие многофакторные шкалы риска, как Фремингемские шкалы риска, шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и QRISK, которые разработаны на основании данных, полученных в ходе выполнения обсервационных когортных исследований [16, 17].

В рекомендациях Американской коллегии кардиологов (АКК) и Американской ассоциации кардиологов (ААК) по оценке риска и лечению дислипидемии, которые были приняты в 2013 г., предлагается использование калькулятора для оценки риска, при создании которого учитывали результаты тщательно отобранных, но выполненных несколько десятилетий назад исследований, а также уравнений, выведенных для всей когорты [11, 13]. На основании сопоставления риска и пользы пороговый риск для использования статинов с целью первичной профилактики у лиц без СД был снижен до риска развития ССЗОА 7,5% в течение 10 лет (I класс рекомендаций) [11].

Учитывая большое число выполненных РКИ статинов, возникает вопрос о приемлемости продолжения использования рассчитанного абсолютного риска для решения вопроса о назначении статинов [18]. Действительно, клинические последствия использования общепринятого подхода, основанного на оценке риска, который соответствует современным клиническим рекомендациям, никогда формально не изучались. Кроме того, ни в какие РКИ больных никогда не включали на основании рассчитанного 10-летнего риска развития ССЗОА, а клиническая польза оценки абсолютного риска никогда не оценивалась при первичной профилактике. В качестве альтернативного подхода предлагалась так называемая тактика, основанная на результатах клинических исследований, –

ТОРКИ (trial-based strategy), в соответствии с которой применение статинов должно предлагаться больным, характеристики которых соответствуют таковым участникам РКИ, в ходе выполнения которых была доказана эффективность применения статинов, без учета индивидуальной оценки риска и абсолютного риска [18]. Позднее для определения показаний к приему статинов с целью первичной профилактики был предложен так называемый гибридный подход, который объединял оценку риска и ТОРКИ [19].

В ходе крупного проспективного обсервационного исследования, включающего современную европейскую когорту (участников исследования CGPS – Copenhagen General Population Study) [20], сравнивали эффективность применения тактики применения статинов с целью первичной профилактики с помощью оценки риска в соответствии с рекомендациями АКК/ААК [11, 13] с двумя другими недавно предложенными тактиками: ТОРКИ и гибридной тактикой.

В соответствии с рекомендациями АКК/ААК 2013 г. по оценке риска и лечению дислипидемии умеренный и интенсивный режим применения статина с целью первичной профилактики считается обоснованным у лиц 40–75 лет без клинических проявлений ССЗОА и в отсутствие СД, но с концентрацией ХС ЛПНП в диапазоне от 1,8 до 4,9 ммоль/л и рассчитанным 10-летним риском развития ССЗОА, достигающим 7,5% и более [11]. Взрослые лица старше 20 лет, у которых концентрация ХС ЛПНП достигает 4,9 ммоль/л и более, должны применять интенсивный режим терапии статинами независимо от риска развития ССЗОА. В соответствии с рекомендациями у лиц, не имеющих ССЗОА и СД, имеется только 2 показания, относящихся к I классу рекомендаций, в то время как у больных с ССЗОА и/или СД статины должны применяться во всех случаях.

В качестве альтернативного основанному на оценке риска подходу P.Ridker и соавт. [18] предложили ТОРКИ, в соответствии с которой показания к применению статинов с целью первичной профилактики основаны на критериях включения в 6 крупных РКИ применения статинов с целью первичной профилактики: WOSCOPS, AFCAPS/Tex-CAPS, ASCOT-LLA, MEGA, JUPITER и CARDS.

Позднее P.Ridker и соавт. [19] предложили гибридный подход, при котором показания к применению статинов с целью первичной профилактики основывались на сочетании 10-летнего риска развития ССЗАО 7,5% (I класс рекомендаций АКК/ААК) и ТОРКИ. В отличие от ТОРКИ в ходе выполнения исследования ASCOT при использовании гибридного подхода не использовали данные, полученные в ходе выполнения РКИ, а критерии включения в это исследование не точно соответствовали таковым в ранее выполненных РКИ статинов, но, скорее, основывались на компромиссном решении о включении больных, имеющих и другие характеристики, включая возрастной диапазон и половой состав. В частности, в это исследование включались лица обоего пола в возрасте от 45 до 79 лет. Число и процентное соотношение участников, у которых были показания к приему статинов, рассчитывали на основании 3 подходов, указанных ранее.

У всех 37 892 участников (57% женщины) при включении в исследование отсутствовали ССЗАО или СД, и они не принимали статины. В ходе наблюдения, общий объем которого достигал 182 641 человеко-год, ССЗАО развились у 834 больных, в том числе у 323 больных – инфаркт миокарда.

При использовании 3 разных подходов к определению показаний к приему статинов отмечалось их частичное совпадение. Так, по определению, при использовании гибридного подхода у всех больных имелись также показания в соответствии с критериями АКК/ААК. Однако 20% участников исследования CGPS имели показания к приему статинов по критериям АКК/ААК, но не имели таких показаний при использовании гибридной тактики. Напротив, группы участников существенно различались при использовании ТОРКИ. Так, у 41% участников отмечалось несоответствие между показаниями к применению статинов в соответствии с ТОРКИ и критериями АКК/ААК. В группе участников, у которых имелись показания к приему статинов с соответствием с ТОРКИ, риск развития ССЗАО в течение 10 лет составлял менее 7,5% у 68% женщин и 32% мужчин, что было основанием для отказа от приема статинов в соответствии с критериями АКК/ААК.

У больных, имеющих показания к приему статинов, частота развития ССЗАО на 1 тыс. человеко-лет при использовании критериев АКК/ААК достигала 9,8 (95% ДИ 9,1–10,6), ТОРКИ – 6,8 (95% ДИ 6,3–7,4) и при гибридном подходе – 11,2 (95% ДИ 10,1–12,5). Таким образом, рассчитанный риск развития осложнений ССЗАО у больных, имеющих показания к их приему, был наиболее высоким при использовании гибридного подхода, ниже – при применении критериев АКК/ААК и самым низким – при ТОРКИ.

Использование критериев АКК/ААК, основанных на уравнениях, выведенных для всей когорты, приводило к переоценке риска развития ССЗАО в течение 10 лет у лиц с относительно высоким риском (риск развития ССЗАО в течение 10 лет более 10%), но обоснованность таких критериев была достаточно хорошо проверена для порогового риска примерно 7,5% с установлением соотношения между предполагаемым и реальным риском развития ССЗАО 1,1–1,2. Использование рекомендаций АКК/ААК I класса для определения показаний к применению статинов позволяет гораздо лучше различать больных, у которых разовьются или не разовьются ССЗАО в ходе наблюдения, по сравнению с применением для этой цели критери-

ев включения в РКИ статинов (ТОРКИ) или в соответствии с гибридным подходом: площадь под характеристическими кривыми при использовании критериев АКК/ААК составляла 0,676, для ТОРКИ – 0,672 и для гибридной тактики – 0,613 ( $p < 0,0001$  для всех сравнений).

При ТОРКИ у большего числа участников были показания к приему статинов по сравнению с тактикой АКК/ААК (у 56 и 42% участников соответственно;  $p < 0,0001$ ). Различия между числом участников, у которых были показания для приема статинов в соответствии с такими критериями, отмечалось как у женщин (у 49 и 29% участниц соответственно;  $p < 0,0001$ ), так и у мужчин (у 67 и 60% участников соответственно;  $p < 0,0001$ ). Напротив, при использовании гибридного подхода существенно уменьшалось число участников, у которых были показания для приема статинов, по сравнению с тактикой АКК/ААК (у 21 и 42% участников соответственно;  $p < 0,0001$ ). При использовании гибридного подхода показания к приему статинов отмечались у 30% мужчин и 14% женщин.

У мужчин чувствительность и специфичность критериев АКК/ААК была выше по сравнению с ТОРКИ, а у женщин выше была только специфичность. Гибридный подход по сравнению с критериями АКК/ААК имел меньшую чувствительность, но более высокую специфичность.

Таким образом, применение критериев АКК/ААК для определения показаний к приему статинов с целью первичной профилактики развития ССЗАО в современной когорте имело преимущество по сравнению с использованием ТОРКИ и гибридного подхода. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование критериев АКК/ААК позволяет предотвратить большее число ССЗАО по сравнению с применением ТОРКИ и гибридного подхода, несмотря на применение статинов у меньшего числа лиц по сравнению с ТОРКИ.

### Результаты сравнительной эффективности статинов как основа для выбора препарата в определенной клинической ситуации

Как же выбрать статин в конкретной клинической ситуации в зависимости от необходимости достижения определенной концентрации ХС ЛПНП? Для этого следует иметь информацию об относительном влиянии применения разных доз различных статинов на уровень ХС ЛПНП в крови, а также о частоте достижения целевых концентраций ХС ЛПНП при использовании таких доз. Ответы на такие вопросы были получены в ходе выполнения многоцентрового рандомизированного открытого исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [21, 22]. В исследование были включены 2268 больных с гиперхолестеринемией, которых распределяли в группы приема розувастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, аторвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, симвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, а также правастатина по 10, 20 или 40 мг/сут в течение 6 нед. Результаты исследования свидетельствовали о том, что прием розувастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут приводил к более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в среднем на 8,2% по сравнению с приемом аторвастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут, а также на 26% по сравнению с применением правастатина по 10–40 мг/сут и на 12–18% по сравнению с симвастатином по 10–80 мг/сут ( $p < 0,001$  для сравнения эффективности розувастатина по сравнению с другими статинами). При сравнении эффективности использования любых доз розувастатина с любыми дозами симвастатина и правастатина во всех случаях отмечено статистически значимо более выраженное снижение концентрации ХС и триглицеридов в крови за счет приема розувастатина ( $p < 0,001$ ). Прием розувастатина по 10 мг/сут обуславливал достижение желаемой концентрации ХС ЛПНП у 82% больных, в то время как при исполь-

зовании аторвастатина в такой дозе лишь 69% больных достигали желаемой концентрации ХС ЛПНП.

Таким образом, применение статинов остается одним из основных подходов к первичной профилактике осложненных ССЗ, а розувастатин относится к препаратам первого ряда в таких случаях в связи не только с доказательствами его эффективности, которые были получены в ходе выполнения исследования JUPITER, но и более выраженным гиполипидемическим действием по сравнению с другими статинами, применяемыми в таких же дозах, что обуславливает и большую безопасность приема розувастатина.

О безопасности даже интенсивного режима применения розувастатина свидетельствуют результаты исследования SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) [23], в которое были включены 1039 больных с ишемической болезнью сердца. В ходе исследования сравнивали эффективность применения аторвастатина по 80 мг/сут и розувастатина по 40 мг/сут на прогрессирование атеросклероза коронарных артерий, а также оценивали безопасность применения интенсивных режимов приема таких статинов. Прием розувастатина в максимальной дозе был не только несколько более эффективен по влиянию на показатель нормализованного общего объема атеросклеротической бляшки, но его использование в такой дозе по сравнению с соответствующей дозой аторвастатина сопровождалось меньшей частотой увеличения концентрации в крови аспартатаминотрансферазы в 3 раза и более по сравнению с верхней границей нормы – ВГН (у 0,4 и 1,6% больных соответственно), аланинаминотрансферазы в 3 раза и более по сравнению с ВГН (у 0,7 и 2,1% больных соответственно), а также креатинфосфокиназы в 10 раз и более по сравнению ВГН (у 0,1 и 0,6% больных соответственно).

Дискуссии по поводу того, какой статин следует применять с целью первичной профилактики осложнений ССЗ, а какой – с целью вторичной профилактики, утратили свою актуальность после опубликования результатов исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [24], в ходе выполнения которого было впервые доказано, что дополнительное снижение ХС ЛПНП за счет добавления эзетимиба к статину приводит к улучшению прогноза больных, которые перенесли острый коронарный синдром. Таким образом, наиболее важным в оценке эффектов применения гиполипидемического препарата должна быть степень снижения уровня ХС ЛПНП и его безопасность. Это касается как первичной, так и вторичной профилактики. Таким образом, розувастатин может и должен применяться с целью как первичной, так и вторичной профилактики развития осложнений ССЗОА. Такое мнение соответствует рекомендациям экспертов АКК/ААК, которые выделяют два статина – розувастатин и аторвастатин, применение которых приемлемо во всех клинических ситуациях [11].

### Современные подходы к комбинированной антигипертензивной терапии

В целом выбор предлагаемых компонентов сочетанной антигипертензивной терапии стал достаточно ограниченным, что отражает мнение экспертов о наиболее эффективных подходах к терапии. В большинстве современных рекомендаций предлагаются такие типы сочетанной терапии:

- 1) сочетание тиазидного диуретика с ИАПФ, блокатором рецепторов ангиотензина II или антагонистом кальция;
- 2) сочетание ИАПФ и антагониста кальция. Именно последнее сочетание, по-видимому, в настоящее время можно рассматривать в качестве универсальной сочетанной терапии.

Следует отметить, что в ходе реализации одной из успешных программ по лечению АГ, которая выполняется

организацией Kaiser Permanente (штат Северная Каролина, США) и охватывает более 3 млн человек, за счет определенных подходов были достигнуты очень хорошие результаты в лечении АГ. Такие подходы включали в первую очередь: создание и поддержание электронного регистра больных АГ; организацию обратной связи для оценки эффективности лечения АГ; разработку и своевременное изменение рекомендаций по лечению АГ, которые основываются на имеющихся доказательствах; **широкое внедрение в клиническую практику комбинированных препаратов, содержащих в 1 таблетке 2 антигипертензивных средства**. В период с 2001 по 2009 г. число больных АГ, наблюдавшихся в этой программе, увеличилось с 349 937 до 652 763, а доля больных, у которых был достигнут целевой уровень АД, возросла с 44 до 80% и продолжала увеличиваться до 87% в 2011 г. [25].

Известно, что использование комбинированных препаратов, содержащих постоянные дозы ИАПФ и амлодипина, существенно улучшает соблюдение предписанного режима антигипертензивной терапии [26]. Это особенно важно, поскольку недавно в ходе выполнения обсервационного исследования с оценкой концентрации антигипертензивных препаратов в крови с помощью высококачественной жидкостной хроматографии у больных с недостаточно эффективно леченной АГ было установлено, что в среднем в их крови определялось содержание лишь 2 из 3 выписанных препаратов. Причем полностью или частично не соблюдали предписанный режим терапии около 10 и 25% больных соответственно [27].

Какой ИАПФ следует сочетать с амлодипином в комбинированном препарате с постоянными дозами препаратов? Основываясь на имеющихся доказательствах 3 ИАПФ можно считать кандидатами для партнерства с амлодипином: периндоприл (около 50% больных, включенных в исследование ASCOT, принимали амлодипин в сочетании с периндоприлом), беназеприл (в исследовании ACCOMPLISH все больные в обеих группах принимали беназеприл в сочетании с амлодипином или ГХТ) и, наконец, лизиноприл, который изучался в ходе выполнения самого крупного исследования антигипертензивных средств ALLHAT [28]. Напомним, что результаты исследования ALLHAT свидетельствовали о сходном с тиазидным диуретиком хлорталидоном влиянии приема лизиноприла на частоту развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель. Нельзя не напомнить, что в ходе выполнения исследования SPRINT в качестве ИАПФ применялся лизиноприл. Очевидно, что выбор наиболее изученного при АГ ИАПФ лизиноприла в составе комбинированного препарата представляется обоснованным. Следует отметить и некоторые фармакологические особенности лизиноприла, в частности то, что он представляет собой активный препарат и для начала его действия не требуется метаболизм в печени, что, в свою очередь, может обуславливать более предсказуемый эффект. Кроме этого, лизиноприл не связывается с белками крови, что определяет невысокую вероятность лекарственных взаимодействий.

### Заключение

Таким образом, становится очевидным, что сочетание амлодипина, ИАПФ и розувастатина представляется необходимым условием для максимального снижения риска развития осложнений ССЗ у широкого круга больных АГ. Выбор доз, включенных в комбинированный препарат с постоянными дозами амлодипина, лизиноприла и розувастатина (препарат Эквамер), определяется исходным и целевым уровнем АД у конкретного больного, а также исходным риском развития осложнений ССЗ и возрастом (при среднем риске и у больных 75 лет и старше доза розувастатина должна быть 10 мг/сут, а при высоком риске у больных моложе 75 лет – 20 мг).

Учитывая расширение в целом показаний к приему статинов, в том числе и у больных АГ, а также то, что степень соблюдения предписанного режима приема статинов в реальной клинической практике остается низкой (как, впрочем, и антигипертензивных препаратов), использование комбинированного препарата Эквамер, содержащего определенные постоянные дозы амлодипина, лизиноприла и розувастатина, по-видимому, позволит добиться более высокой клинической эффективности терапии по сравнению с сочетанным приемом таких средств в виде изолированных препаратов.

## Литература/References

- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015; 372: 1333–41.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
- Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282: 1847–51.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.
- Yusuf S, Lonn E, Pais P et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *NEJM* 2016, April 2.
- The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–16.
- Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1600175
- Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603–15.
- Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016; 352: i717.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation* 2014; 129 (25, Suppl. 2): S1–S45.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–701.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2935–59.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical Guideline CG181: lipid modification – cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. <http://www.nice.org.uk/Guidance/cg181>
- JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014; 100: ii1–67.
- Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation* 2010; 121: 1768–77.
- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1209–27.
- Ridker PM, Wilson PW. A trial-based approach to statin guidelines. *JAMA* 2013; 310: 1123–4.
- Ridker PM, Rose L, Cook NR. A Proposal to incorporate trial data into a hybrid ACC/AHA algorithm for the allocation of statin therapy in primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 942–8.
- Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. Primary Prevention With Statins: ACC/AHA Risk-Based Approach Versus Trial-Based Approaches to Guide Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2699–709.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–60.
- McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 689–98.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078–87.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
- Jaffe MG, Lee GA, Young JD et al. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA* 2013; 310: 699–705.
- Kotchen TA. Expanding role for combination drug therapy in the initial treatment of hypertension? *Hypertension* 2011; 58: 550–1.
- Tomaszewski M, White C, Patel P et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014; 100 (11): 855–61.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гиляревский Сергей Руджерович** – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

**Голшмид Мария Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО

**Кузьмина Ирина Михайловна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния неотложной кардиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В.Склифосовского

**Захарова Галина Юрьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО

**Синицина Ирина Ивановна** – д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО

# Ивабрадин в комплексной терапии ишемической болезни сердца и ее осложнений

С.В.Шалаев<sup>1,2</sup>, О.В.Абатурова<sup>3,1</sup>, Л.В.Кремнева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России. 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54;

<sup>2</sup>ГБУЗ ТО Областная клиническая больница №1. 625023, Россия, Тюмень, ул. Котовского, д. 55;

<sup>3</sup>ГАУЗ ТО Научно-практический медицинский центр. 625000, Россия, Тюмень, 4-й км Червишевского тракта, д. 7, корп. 1

В исследованиях последних лет установлена взаимосвязь частоты сердечных сокращений и продолжительности жизни человека. Ивабрадин является представителем нового класса пульсурежающей терапии – блокаторов I<sub>1</sub>-каналов синусового узла. Терапия ивабрадином существенно расширяет возможности фармакологического контроля пациентов со стабильной стенокардией. Исследования по оценке эффективности ивабрадина у больных с острым коронарным синдромом продолжаются.

**Ключевые слова:** пульсурежающая терапия, ивабрадин, ишемическая болезнь сердца.

✉ obv60kafedra2016@yandex.ru

**Для цитирования:** Шалаев С.В., Абатурова О.В., Кремнева Л.В. Ивабрадин в комплексной терапии ишемической болезни сердца и ее осложнений. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 43–47.

## Ivabradine in the complex therapy of coronary heart disease and coronary heart disease complications

S.V.Shalaev<sup>1,2</sup>, O.V.Abaturova<sup>3,1</sup>, L.V.Kremneva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University. 625023, Russian Federation, Tyumen, ul. Odesskaia, d. 54;

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital №1. 625023, Russian Federation, Tyumen, ul. Kotovskogo, d. 55;

<sup>3</sup>Scientific-Practical Medical Center. 625000, Russian Federation, Tyumen, 4-i km Chervishevskogo trakta, d. 7, korp. 1

Studies undertaken in recent years have shown the interaction between the frequency of heart beat and human longevity. Ivabradine is the representative of a novel class of drugs that exclusively reduce heart rate – sinus node I<sub>1</sub> channel inhibitors. Ivabradine treatment significantly enhances the possibility of pharmacological management of patients with stable angina pectoris. The studies on the assessment of efficacy of ivabradine in patients with acute coronary syndrome are continuing.

**Key words:** rate-lowering therapy, ivabradine, ischemic heart disease.

✉ obv60kafedra2016@yandex.ru

**For citation:** Shalaev S.V., Abaturova O.V., Kremneva L.V. Ivabradine in the complex therapy of coronary heart disease and coronary heart disease complications. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 43–47.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения остаются ведущей причиной смертности населения в экономически развитых странах [1]. В эпидемиологических и обсервационных исследованиях последних лет установлена взаимосвязь частоты сердечных сокращений (ЧСС) и продолжительности жизни человека [2–4].

Увеличение ЧСС сопряжено с повышением потребности миокарда в кислороде, уменьшением времени диастолической перфузии, перераспределением коронарного кровотока с обкрадыванием субэндокардиальных слоев миокарда, что в итоге приводит к ишемии миокарда. В условиях гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий (КА) увеличение ЧСС сопровождается повышением нагрузки на артериальную стенку, увеличением скорости турбулентного кровотока в месте стеноза, что повышает риск разрыва атеросклеротической бляшки. Высокая ЧСС ассоциирована с повышением в крови уровня С-реактивного белка и лейкоцитов [5]. Субклиническое воспаление в зоне атеросклеротической бляшки приводит к истончению ее фиброзной покрышки и увеличивает вероятность разрыва.

Влияние ЧСС на риск разрыва атеросклеротической бляшки и развитие острого коронарного синдрома (ОКС) оценено в исследовании G.Berton и соавт. [6]; 106 пациентам с ИБС была выполнена коронароангиография исходно и через 6 мес. Установлено, что гемодинамические изменения, связанные с повышением ЧСС >80 уд/мин, были ассоциированы с повреждением покрышки атеросклеротической бляшки и ее разрывом.

Известно, что увеличенная ЧСС – маркер гиперактивации симпатoadrenalовой системы. Преобладание активности симпатического отдела вегетативной нервной системы снижает порог фибрилляции желудочков и может приводить к развитию жизнеугрожающих аритмий. Именно поэтому высокая ЧСС – независимый фактор риска общей, внезапной и сердечно-сосудистой смерти как у здо-

ровых лиц, так и больных с ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом (СД) [2–4].

В исследовании BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUation of the I<sub>1</sub> inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricULar dysfunction) [7] показано, что ЧСС >70 уд/мин является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и ассоциирована с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 34% ( $p=0,0041$ ), частоты госпитализаций по поводу ХСН на 53% ( $p<0,001$ ), госпитализаций в связи с фатальными и нефатальными инфарктами миокарда (ИМ) на 46% ( $p=0,0066$ ).

Детальный анализ взаимосвязи ЧСС и риска смерти выполнен M.Nabal и соавт. [8]. В зависимости от ЧСС 9097 пациентов с ХСН были разделены на 5 групп: ЧСС 40–60 ( $n=1333$ ), 61–70 ( $n=2170$ ), 71–80 ( $n=2631$ ), 81–90 ( $n=1700$ ) и более 90 уд/мин ( $n=1263$ ). Показатели общей и сердечно-сосудистой смерти через год наблюдения были достоверно выше у больных, имеющих ЧСС >90 уд/мин по сравнению с референтной группой (ЧСС 40–60 уд/мин).

В исследовании INVEST [9] показано, что зависимость смертности пациентов с артериальной гипертензией и ИБС от ЧСС имела J-образный характер. Диапазон оптимальных значений ЧСС для этой категории больных находился в пределах 55–60 уд/мин. Частота неблагоприятных событий возрастала как при более низких, так и более высоких значениях.

Согласно российским рекомендациям по лечению хронической ИБС при терапии β-адреноблокаторами (β-АБ) следует достигать ЧСС 55–60 уд/мин, а при рефрактерной стенокардии возможно урежение ЧСС до 50 уд/мин. Однако указанные значения ЧСС выбраны эмпирически и не имеют строгой доказательной базы. Безопасность урежения ЧСС <50 уд/мин в специально спланированных исследованиях не изучали.

Для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время используют **3 группы**

**пульсурежающих препаратов:**  $\beta$ -АБ, недигидропиридиновые антагонисты кальция, ингибиторы  $I_f$ -каналов синусового узла.

**$\beta$ -АБ** занимают одно из ведущих мест в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно современным европейским и российским рекомендациям назначение  $\beta$ -АБ относится к I классу вмешательств:

- у больных с хронической ИБС с систолической дисфункцией левого желудочка – ЛЖ (фракция выброса – ФВ $\leq$ 40%) или СН (уровень доказательности А);
- в течение 3 лет у всех пациентов с нормальной функцией ЛЖ после ИМ или ОКС (уровень доказательности В).

Данные о влиянии  $\beta$ -АБ на прогноз у пациентов с хронической ИБС без ИМ и без симптомов СН ограничены.

В 2012 г. были опубликованы результаты проспективного обсервационного исследования REACH [10], где анализировалось влияние  $\beta$ -АБ на прогноз в 3 группах больных: пациенты с хронической ИБС без ИМ в анамнезе (n=12 012); больные, перенесшие ИМ (n=14 043); лица, имеющие факторы риска развития ИБС (n=18 653). Длительность наблюдения составила 44 мес. Назначение  $\beta$ -АБ не привело к снижению частоты развития ИМ, инсульта, смертности от сердечно-сосудистых осложнений ни в одной из наблюдаемых групп. Отсутствие положительного влияния  $\beta$ -АБ на смертность связывают с высокой частотой применения реперфузионной терапии в лечении острого инфаркта, использования атенолола, который занимал 2-е место по частоте назначений в США в 2012 г., недотитацией доз  $\beta$ -АБ, низкой приверженностью пациентов терапии.

Следует отметить, что в крупных рандомизированных исследованиях при лечении больных использовали высокие дозы  $\beta$ -АБ. Целевые дозы  $\beta$ -АБ получали 43, 64 и 65% пациентов в исследованиях GIBIS II, MERPHIT-HF, COPERNICUS соответственно [11–13]. В реальной клинической практике назначаемые дозы  $\beta$ -АБ, как правило, значительно ниже. По данным исследований PULSAR и ПРЭСТИЖ, частота назначения  $\beta$ -АБ у больных с ИБС составляет 68–70%, при этом почти у 1/2 лиц ЧСС в покое превышает 70 уд/мин, а целевых значений ЧСС достигают около 6% пациентов [4]. Регистр ИМ, выполненный в США в 2013 г., показал, что только 1/3 больных при выписке из стационара получают  $\beta$ -АБ, а через год целевые дозы  $\beta$ -АБ принимают только 12% пациентов [14].

В России частота назначения  $\beta$ -АБ у больных с ИБС в реальной клинической практике составляет 44,1%, пролонгированные формы  $\beta$ -АБ используются не более чем у 20,4%, только 13,7% пациентов контролируют ЧСС в рекомендованном диапазоне [15]. Вместе с тем хорошо известно, что неэффективный контроль даже 1 удара сердечных сокращений достоверно повышает риск смерти у пациента с ХСН и ИБС (доверительный интервал – ДИ 95%; относительный риск – ОР 1,01–1,04);  $p<0,05$ . Таким образом, назначение  $\beta$ -АБ на популяционном уровне не может приводить к значимому снижению смертности у больных с ИБС.

Увеличение дозы  $\beta$ -АБ не всегда приводит к дополнительному снижению ЧСС. В исследовании MERIT-HF при сравнении эффективности высоких (192 мг/с; n=1202) и низких (76 мг/с; n=604) доз метопролола XR/SL выявлены одинаковое урежение ЧСС и равнозначное снижение риска смерти (на 44% в группе низких и 45% в группе высоких доз) [12]. Полученные результаты объясняют значительной индивидуальной чувствительностью пациентов к  $\beta$ -АБ.

При метаанализе 22 исследований (19 209 пациентов) обнаружено, что влияние  $\beta$ -АБ на смертность определяется не дозой  $\beta$ -АБ, а степенью урежения ЧСС [16]. Снижение ЧСС на 15 уд/мин было ассоциировано с уменьшением риска смерти больных с ХСН на 36%, в то время как менее выраженное урежение ЧСС (на 8 уд/мин) приводило только к 9% снижению риска смерти. Около 1/3 пациентов (n=5936), включенных в данный метаанализ, получали  $\beta$ -АБ, не влияющие на

риск смерти при ХСН (атенолол, метопролол тартрат, бундолол, небиволол). С учетом индивидуальных различий в чувствительности пациентов к  $\beta$ -АБ и отсутствия дозозависимого влияния  $\beta$ -АБ на смертность в настоящее время вопрос о назначении высоких доз  $\beta$ -АБ, превышающих максимально рекомендованные дозы, с целью более выраженного урежения ЧСС требует дальнейшего изучения. Более целесообразным считают назначение ивабрадина – препарата, относящегося к другой группе пульсурежающей терапии.

Ивабрадин (оригинальный препарат – Кораксан®) – единственный разрешенный в клинической практике представитель нового класса пульсурежающей терапии – **блокаторов  $I_f$ -каналов синусового узла**.  $I_f$ -канал состоит из 4 трансмембранных единиц, активируется циклическим аденозинмонофосфатом в период гиперполяризации мембраны, проницаем для ионов  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ . Существуют изоформы данного канала, которые различаются распределением в тканях сердца, нервной системы и электрофизиологическими свойствами. Имеются данные, что  $I_f$ -каналы существуют не только в клетках синусового узла, но и в кардиомиоцитах. В постнатальном периоде  $I_f$ -каналы кардиомиоцитов закрываются. Недавно полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что при гипертрофии миокарда ЛЖ могут активироваться  $I_f$ -каналы кардиомиоцитов и в непейсмекарных участках миокарда регистрируются  $I_f$ -токи – «феномен фетализации фенотипа миокарда». При ХСН выявлено повышение экспрессии генов, кодирующих синтез HCN2, HCN4. Механизмы повышения генной экспрессии HCN2, HCN4 и активирования  $I_f$ -токов непейсмекарных участков миокарда не вполне ясны [17].

Место связывания ивабрадина расположено на внутренней стороне канала, поэтому блокирование последнего возможно только при открытом состоянии канала, а эффективность ивабрадина зависит от исходной ЧСС: чем выше ЧСС, тем эффект ивабрадина больше [18]. При низких исходных значениях ЧСС количество  $I_f$ -каналов клеток синусового узла, доступных для блокирования, относительно невелико и влияние ивабрадина на ЧСС незначимо. Препарат селективно блокирует  $I_f$ -каналы синусового узла и не вызывает нарушения других электрофизиологических параметров миокарда [19]. Для ивабрадина отсутствуют синдромы отмены, рикошета и привыкания.

Ивабрадин не влияет на активность симпатоадреналовой системы, не вызывает снижения сократительной способности миокарда, вазодилатации и гипотензии. За счет урежения ЧСС препарат увеличивает длительность диастолы. При удлинении времени диастолы в целом время изоволюмического расслабления ЛЖ увеличивается в меньшей степени, чем другие фазы диастолы, за счет этого уменьшается длительность компрессии КА. Ивабрадин дозозависимо снижает потребность миокарда в кислороде, не влияет на тонус КА. Это обеспечивает адекватную перфузию миокарда как в покое, так и при физической нагрузке [20]. Антиангинальный эффект ивабрадина сопоставим с  $\beta$ -АБ и антагонистами кальция либо даже превосходит их.

Эффективность ивабрадина у больных с ИБС оценена в крупных рандомизированных исследованиях.

В исследовании **BEAUTIFUL** [7] оценивали влияние ивабрадина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ $<$ 40%). Все больные имели синусовый ритм (ЧСС $\geq$ 60 уд/мин), стабильное течение стенокардии и СН на протяжении как минимум 3 мес до включения в исследование. Средняя ЧСС при включении в исследование была 71,6 уд/мин, ФВ ЛЖ – 32,4%. Средняя продолжительность наблюдения составила 19 мес. Первичная конечная точка была комбинированной и включала смерть от сердечно-сосудистых причин, госпитализации в связи с острым ИМ (ОИМ) и декомпенсацией ХСН.

Все пациенты принимали стандартную терапию: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – 90%,  $\beta$ -АБ – 87%, статины – 74%, антитромбоцитарные препараты – 94%, диуретики – 59%, нитраты – 43%. После рандомизации ивабрадин был назначен 5479 больным, 5438 – получали плацебо. Начальная доза ивабрадина составляла 5 мг 2 раза в сутки, через 2 нед проводили титрацию дозы. При ЧСС $\geq$ 60 уд/мин дозу препарата увеличивали до 7,5 мг 2 раза в день. При ЧСС $<$ 50 уд/мин или появлении симптомов, связанных с брадикардией, дозу ивабрадина уменьшали с 7,5 до 5 мг. Препарат отменяли, если при приеме ивабрадина в дозе 10 мг/с ЧСС была менее 50 уд/мин или имелись признаки симптомной брадикардии.

Средняя доза ивабрадина через 1 мес лечения составила 6,18 мг 2 раза в день. Урежение ЧСС через 6, 12, 18 и 24 мес по сравнению с плацебо составило 7,2; 6,4; 6,0; 5,6 уд/мин соответственно. У пациентов с исходной ЧСС $\geq$ 70 уд/мин снижение ЧСС было более выраженным и составило 9,0; 7,9; 7,5; 6,9 уд/мин.

При терапии ивабрадином не произошло статистически значимого снижения первичной комбинированной конечной точки (ОР 1,00; 95% ДИ 0,91–1,1);  $p=0,94$ . Не установлено различий между анализируемыми группами в частоте сердечно-сосудистой (ОР 1,07;  $p=0,32$ ), сердечной смертности (ОР 0,98;  $p=0,33$ ), госпитализаций по поводу СН (ОР 0,99;  $p=0,85$ ), частоте ИМ (ОР 0,87;  $p=0,16$ ), ИМ и нестабильной стенокардии (ОР 0,95;  $p=0,5$ ), операций по реваскуляризации миокарда (ОР 0,83;  $p=0,078$ ).

Среди пациентов с ЧСС $\geq$ 70 уд/мин различий в частоте развития первичной конечной точки между группами больных также не выявлено (ОР 0,91);  $p=0,17$ . Сопоставимой была частота развития сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,02);  $p=0,82$ . Вместе с тем достоверно уменьшилась частота госпитализаций по поводу ИМ, ИМ и нестабильной стенокардии, снизилась потребность в реваскуляризации миокарда (на 36, 22, 30% соответственно);  $p<0,01$ .

При дополнительном анализе результатов исследования BEAUTIFUL показано, что наибольшее снижение частоты госпитализаций по поводу ИМ (на 42%;  $p<0,01$ ) происходит среди больных, имеющих симптомы стенокардии. Этот эффект был наиболее выражен в подгруппе пациентов с ЧСС $\geq$ 70 уд/мин, у которых снижение частоты госпитализаций по поводу ИМ составило 73%, а потребности в реваскуляризации миокарда – 59%.

Результаты исследования BEAUTIFUL позволили экспертам Европейского и Российского общества кардиологов рекомендовать использовать ивабрадин у больных с ИБС с систолической дисфункцией миокарда при ЧСС $\geq$ 70 уд/мин для снижения риска коронарных событий (ИМ, нестабильной стенокардии, операций по реваскуляризации миокарда; класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Вместе с тем следует помнить, что в исследовании BEAUTIFUL ивабрадин назначали дополнительно к интенсивной медикаментозной терапии – 87% пациентов получали  $\beta$ -АБ.

Результаты исследования BEAUTIFUL позволили предположить, что назначение ивабрадина может быть целесообразным в лечении больных со стабильным течением ИБС без признаков ХСН.

Влияние ивабрадина на смертность у пациентов с хронической ИБС без признаков ХСН изучали в исследовании **SIGNIFY**. В исследование включены 19 102 больных со стабильной стенокардией без признаков ХСН, из них 9550 получали ивабрадин, 9552 – плацебо. Средняя ЧСС при включении в исследование составила 77,2 уд/мин. Все пациенты имели как минимум один большой неблагоприятный прогностический показатель: II функциональный класс (ФК) стенокардии и более согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов (63% от числа включенных), признаки ишемии миокарда или госпитализацию в стационар по поводу коронарных событий в предше-

ствующий год или несколько малых факторов – холестерин липопротеидов высокой плотности менее 1 ммоль/л или холестерин липопротеидов низкой плотности более 4 ммоль/л, несмотря на липидснижающую терапию, СД типа 1 или СД типа 2, заболевания периферических артерий, возраст более 70 лет, курение. Антиагреганты и антикоагулянты получали 97,7%;  $\beta$ -АБ – 83,1%; ИАПФ – 59,3%; статины – 92,2% пациентов. В дополнение к указанной терапии был назначен ивабрадин, доза которого могла составлять 5,0 или 7,5 или 10 мг 2 раза в день в зависимости от ЧСС. Длительность наблюдения составила 27,8 мес.

Частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или нефатальный ИМ) значительно не различалась между группой ивабрадина (6,8%) и плацебо (6,4%; ОР 1,08;  $p=0,2$ ) так же, как и риск смерти от любой причины (ОР 1,06;  $p=0,35$ ). А среди пациентов со II–IV ФК стенокардии зарегистрировано даже повышение достижения первичной конечной точки – частоты сердечно-сосудистых смертей и нефатального ИМ ( $\pm 3,4\%$  против 2,9% случаев в год; ОР 1,18;  $p=0,02$ ), развития фибрилляции предсердий (4,86% против 4,08%) и брадикардии (17,9% против 2,1%).

Авторы исследования SIGNIFY связывают полученные результаты с несколькими особенностями выполнения исследования. Часть пациентов в исследовании SIGNIFY получали верапамил и дилтиазем. У этих больных был выше риск первичной конечной точки (ОР 1,61) и смерти (ОР 1,93).

Авторы исследования связывают это с лекарственными взаимодействиями. Известно, что изофермент CYP3A4 участвует в метаболизме более 50% лекарственных препаратов. Межлекарственные взаимодействия на уровне данного фермента нередко становятся причиной снижения эффективности терапии или развития нежелательных эффектов. Связывание ивабрадина с CYP3A4 слабое. В результате конкуренции ивабрадина, дилтиазема или верапамила за связывание с CYP3A4 концентрация ивабрадина в плазме повышается в 2–3 раза, что ассоциируется с дополнительным урежением ЧСС на 5 уд/мин. Таким образом, назначение двух ингибиторов CYP3A4 повышает риск развития выраженной брадикардии (17,9% в SIGNIFY vs 4,6% в BEAUTIFUL у пациентов с исходной ЧСС > 70 уд/мин).

Кроме того, часть больных принимали ивабрадин в дозе, превышающей максимальную рекомендованную в инструкции (10 мг 2 раза в день). Более чем у 1/2 пациентов стартовая дозировка ивабрадина была 7,5 мг 2 раза в сутки, затем дозировку титровали до 10 мг 2 раза в сутки. Только у больных старше 75 лет начинали лечение с 5 мг 2 раза в сутки. Эксперты Европейского агентства по контролю за оборотом лекарственных средств считают, что не следует начинать терапию ивабрадином с высоких доз. Стартовая доза препарата у пациентов со стенокардией напряжения II–IV ФК не должна превышать 5 мг 2 раза в день, а максимальная – 7,5 мг 2 раза в сутки. Авторы исследования обращают внимание на тот факт, что у больных со стабильной стенокардией без признаков ХСН повышенная ЧСС является лишь маркером сердечно-сосудистого риска, но не определяет прогноз заболевания.

Итак, согласно исследованию SIGNIFY, добавление более высоких доз ивабрадина, чем зарегистрированные на сегодняшний день 5 и 7,5 мг 2 раза в день, к терапии, назначенной в соответствии с существующими рекомендациями, пациентам со стабильной стенокардией без признаков ХСН не улучшает прогноз заболевания. В группе больных с высоким ФК стенокардии указанная терапия даже увеличивала риск сердечно-сосудистых событий ( $p=0,02$ ).

На основании результатов исследования SIGNIFY экспертами Европейского и Российского кардиологического общества сформулированы следующие показания к назначению ивабрадина пациентам со стабильным течением ИБС и ЧСС  $\geq 70$  уд/мин:

- 1) при непереносимости или наличии противопоказаний к применению  $\beta$ -АБ;
- 2) в комбинации с  $\beta$ -АБ при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальных доз  $\beta$ -АБ.

Очевидно, что положительные эффекты ивабрадина обусловлены его влиянием на ЧСС. Вместе с тем экспериментальными и клиническими работами последних лет установлена способность ивабрадина ограничивать зону ИМ, замедлять процессы патологического ремоделирования ЛЖ, уменьшать выраженность миокардиального фиброза, снижать воспаление и тромбогенную активность крови у больных с хронической ИБС (SP-селективная, t-PA, MPC-1) [21–23]. В 2010 г. R.Zhang и соавт. продемонстрировали способность ивабрадина ограничивать зону ИМ у кроликов при перевязке КА [22]. Подобные результаты были получены в работе N.Couvreux и соавт. [21]. Авторы показали, что при экспериментальном ИМ через 3 мес терапии ФВ ЛЖ была на 35% выше в группе ивабрадина по отношению к группе плацебо. Полученные в экспериментальных работах данные позволили предположить, что назначение ивабрадина окажется эффективным и безопасным при ОКС, операциях реваскуляризации миокарда, экстренной ангиопластики по поводу ОИМ.

Эффективность коррекции коронарной недостаточности и СН ивабрадином у больных с ИБС с низкой сократительной способностью миокарда, нуждающихся в хирургической реваскуляризации миокарда, изучена в исследовании С.А.Ковалева и соавт. [24]; 24 пациентам с хронической ИБС и СН была выполнена операция аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Ивабрадин в дозе 10–15 мг назначался дополнительно за 18–38 дней до проведения оперативного вмешательства к оптимальной медикаментозной терапии, включавшей ИАПФ (94%),  $\beta$ -АБ (88%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (83%), диуретики (75%), дигоксин (42%). Назначение ивабрадина приводило к снижению ЧСС (с  $98 \pm 6$  до  $81 \pm 4$  уд/мин;  $p < 0,05$ ), ФК стенокардии (с  $2,6 \pm 0,4$  до  $2,4 \pm 0,2$ ;  $p < 0,05$ ), ФК ХСН (с  $2,8 \pm 0,6$  до  $2,5 \pm 0,6$ ;  $p < 0,05$ ).

В настоящее время данных крупных рандомизированных исследований по оценке эффективности применения ивабрадина у больных с ОИМ нет. Опыт применения ивабрадина у пациентов с ОКС ограничен небольшими исследованиями.

Возможности использования ивабрадина в комплексной терапии ОКС были оценены в исследовании А.Н.Пархоменко и соавт. [25]. Ивабрадин в дозе 10–15 мг/сут назначался 80 пациентам с острым Q-ИМ в первые 36–72 ч заболевания. Применение ивабрадина в комплексной терапии ОКС приводило к достоверному на 7–10 уд/мин снижению ЧСС в отсутствие нежелательных побочных эффектов. Терапия ивабрадином приводила к улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ. На фоне терапии ивабрадином отмечен прирост ФВ ЛЖ с  $39,3 \pm 0,8$  до  $44,4 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$ ), в то время как в контрольной группе динамики ФВ ЛЖ не было (повышение с  $40,7 \pm 1,1$  до  $42,2 \pm 1,0\%$ ), реже развивался рестриктивный тип наполнения ЛЖ. При терапии ивабрадином наблюдали более быстрое купирование симптомов острой СН, уменьшение частоты приступов ранней постинфарктной стенокардии и жизнеугрожающих нарушений ритма сердца.

Изучению эффективности ивабрадина у пациентов с ОИМ посвящено исследование Е.Н.Амосовой и соавт. [26]; 42 пациентам с Q-ОИМ и дисфункцией ЛЖ (ФВ < 45%) в составе комплексной терапии назначали ивабрадин с метопрололом либо проводилась терапия метопрололом. Добавление ивабрадина на 3–4-е сутки заболевания приводило к более частому достижению целевого уровня ЧСС (63% vs 82%;  $p < 0,03$ ), что ассоциировалось со изменением уровня предсердного натрийуретического пептида (с  $3512,8 \pm 285,3$  до  $3519,6 \pm 219,3$  пмоль/л;  $p < 0,05$ ) и улучшени-

ем систолической и диастолической функции ЛЖ. По данным импульсной тканевой доплерографии ФВ ЛЖ увеличилась с  $38,7 \pm 1,4$  до  $46,5 \pm 1,4\%$  ( $p < 0,05$ ), а соотношение пика E/A оказалось на 6,7% выше, чем у пациентов группы сравнения.

В настоящее время проводится двойное слепое рандомизированное исследование **RIVIERA**, посвященное изучению влияния ивабрадина на смертность больных с ОКС, в которое включены 1270 пациентов. В исследовании будет оцениваться влияние ивабрадина на уровень высокочувствительного С-реактивного белка, общую и внезапную смертность, частоту развития нефатального ИМ. До получения результатов исследование RIVIERA официальных показаний к назначению ивабрадина в составе комплексной терапии ОКС нет.

Исследования по оценке эффективности ивабрадина у пациентов с ОКС продолжаются. В настоящее время не существует официальных рекомендаций по использованию ивабрадина у больных с ОКС.

Таким образом, результаты завершенных к настоящему времени исследований свидетельствуют, что ивабрадин существенно расширяет возможности фармакологического контроля пациентов со стабильной стенокардией и СН. Основными показаниями к назначению ивабрадина являются:

- 1) непереносимость или наличие противопоказаний к применению  $\beta$ -АБ у больных со стабильной стенокардией;
- 2) стабильная стенокардия в сочетании с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40%) при неадекватном контроле  $\beta$ -АБ (ЧСС > 70 уд/мин) с целью снижения риска смерти и потребности в реваскуляризации миокарда;
- 3) ХСН II–IV ФК в дополнение к  $\beta$ -АБ при синусовом ритме и ЧСС > 70 уд/мин с целью снижения комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализации по поводу обострения ХСН).

#### Литература/References

1. Медико-демографические показатели Российской Федерации – 2006 год. Статистические материалы. М., 2007. / Mediko-demograficheskie pokazateli Rossiiskoi Federatsii – 2006 god. Statisticheskie materialy. M., 2007. [in Russian]
2. Hasenfuss G, Holubarsch C, Herman HP et al. Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with nonfailing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1994; 15: 164–70.
3. Green SJ, Vaduganathan M, Wilcox JE et al. The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm. *Heart Failure* 2013; 6: 488–96.
4. Лутай М.И., Лысенко А.Ф. Анализ медикаментозной терапии ишемической болезни сердца в Украине: результаты исследования PULSAR. Украинский кардиол. журн. 2010; 3: 36–43. / Lugai M.I., Lysenko A.F. Analiz medikamentoznoi terapii ishemicheskoi bolezni serdtsa v Ukraine: rezul'taty issledovaniia PULSAR. *Ukrainskii kardiolog. zhurn.* 2010; 3: 36–43. [in Russian]
5. Heidlan UE, Strauer B.E. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477–82.
6. Bertone GS, Cordiano R, Palmieri R et al. Heart rate during myocardial infarction: relationship with one-year global mortality in man and women. *Can J Cardiol* 2002; 18: 495–502.
7. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradin for patient with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–16.
8. Nabal MV, Lin PP, Austin PC et al. Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalization on patients with heart failure. *Circ Heart Failure* 2013; p. 1–24.
9. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E, Marks RG et al. Rationale and design of the International verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *JACC* 1998; 1 (32): 1228–37.

10. Bangalore S, Steg G, Deedwania P et al. B-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308(13): 1340–9.
11. Lechart P, Hulot JS, Escolano S et al. Heart rate cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001; 103: 1428–33.
12. Gullestad L, Wikstrand J, Deedwania P et al. MERIT-HF Study Group. What resting heart rate should one aim for when treating patients with heart failure with a beta-blocker? Experiences from the Metoprolol Controlled Release. Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 252–9.
13. Hartmann F, Katus HA. Beta blockers in heart failure therapy with special reference to the COPERNICUS Study. *Herz* 2002; 27: 30–4.
14. Wood S. Right drugs, inadequate dose: do AMI performance measures need dosing data? <http://www.medscape.com/viewarticle/809807>
15. Фомин И.В. Частота сердечных сокращений при ИБС и ХСН – это банальный фактор или показатель прогноза. Человек и лекарство. Казахстан, 2012; 1 (32): 75–80. / Fomin I.V. Chastota serdchnykh sokrashchenii pri IBS i KhSN – eto banal'nyi faktor ili pokazatel' prognoza. *Chelovek i lekarstvo. Kazakhstan*, 2012; 1 (32): 75–80. [in Russian]
16. McAlister FA. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784–94.
17. Cerbai E, De Paoli P, Sartiani L et al. Treatment with irbesartan counteracts the functional remodeling of ventricular myocytes from hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 804–12.
18. Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D. Current-dependent block of rabbit sino-atrial node If channel by ivabradin. *J Gen Physiol* 2002; 120: 1–13.
19. Camm AJ, Lau CP. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradin (S16257) in adult patient with normal electrophysiology. *Drug R D* 2003; 4: 83–9.
20. Vilaine JP, Bidouard JP, Lesage L et al. Anti-ischemic effects of ivabradin, a selective heart-rate reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42: 688–96.
21. Couvreur N, Tissier R, Pons S et al. Chronic heart rate reduction with ivabradine improves systolic function of the reperfused heart through a dual mechanism involving a direct mechanical effect and a long-term increase in FKBP12/12.6 expression. *Eur Heart J* 2010; 31: 1529–37.
22. Zhang RL, Christensen LP, Tomanek RJ. Chronic heart rate reduction facilitates cardiomyocyte survival after myocardial infarction. *Anat Rec (Hoboken)* 2010; 293: 839–48.
23. Морозова Т.Е., Дурнецова О.С., Вартанова О.А. и др. Рациональный выбор дифференцированной антиангинальной (антиишемической) терапии при стабильной ишемической болезни сердца. Лечащий врач. 2015; 7: 7–11. / Morozova T.E., Durnetsova O.S., Vartanova O.A. i dr. Ratsional'nyi vybor differentsirovannoi antianginal'noi (antiishemicheskoi) terapii pri stabil'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Lechashchii vrach.* 2015; 7: 7–11. [in Russian]
24. Ковалев С.А., Белов В.Н., Белова Е.А. Эффективность коррекции коронарной и сердечной недостаточности ивабрадином у больных ишемической болезнью сердца с низкой сократительной функцией левого желудочка, нуждающихся в хирургической реваскуляризации миокарда. Вестн. новых мед. технологий. 2014; 1. / Kovalev S.A., Belov V.N., Belova E.A. Effektivnost' korrektsii koronarnoi i serdchnoi nedostatochnosti ivabradinom u bol'nykh ishemicheskoi bolezniu serdtsa s nizkoi sokratitel'noi funktsiei levogo zheludochka, nuzhdaiushchikhsia v khirurgicheskoi revaskularizatsii miokarda. *Vestn. novykh med. tekhnologii.* 2014; 1. [in Russian]
25. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И. и др. Эффективность и безопасность раннего применения ингибитора If-каналов ивабрадина у больных с острым Q-инфарктом миокарда с синусовой тахикардией на фоне терапии блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов. Украинский медицинский часопис. 2012; 1: 103–10. / Parkhomenko A.N., Lutai Ya.M., Irkin O.I. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' rannego primeneniia ingibitora If-kanalov ivabradina u bol'nykh s ostrym Q-infarktom miokarda s sinusovoi takhikardiei na fone terapii blokatorami  $\beta$ -adrenoretseptorov. *Ukrainskii medichnii chasopis.* 2012; 1: 103–10. [in Russian]
26. Амосова Е.Н., Руденко Ю.В., Яо Сюй и др. Сравнительная оценка влияния комбинации ивабрадина с метопрололом и монотерапии метопрололом на продольную систолическую и диастолическую функцию левого желудочка и плазменный уровень NT-proANP у больных с острым инфарктом миокарда передней локализации. Сердце и судины. 2012; 4: 52–62. / Amosova E.N., Rudenko Yu.V., Yao Siui i dr. Sravnitel'naiia otsenka vlianiia kombinatsii ivabradina s metoprololom i monoterapii metoprololom na prodol'nuiu sistolicheskuiu i diastolicheskuiu funktsiiu levogo zheludochka i plazmennyy uroven' NT-proANP u bol'nykh s ostrym infarktom miokarda perednei lokalizatsii. *Serdtsie i sudini.* 2012; 4: 52–62. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шалаев Сергей Васильевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии с курсом скорой мед. помощи ГБОУ ВПО ТюмГМУ, рук. Центра сердца и сосудов ГБУЗ ТО ОКБ №1

Абатурова Ольга Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии с курсом скорой мед. помощи ГБОУ ВПО ТюмГМУ. E-mail: obv60kafedra2016@yandex.ru

Кремнева Людмила Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ГАУЗ ТО НПМЦ

## Эффективность стандартной терапии ишемической болезни сердца в сочетании с никорандилом у пациентов со стенокардией. Исследование взаимосвязи дисфункции эндотелия с данными лабораторно-инструментальных исследований

Ю.А.Солодова<sup>✉</sup>, А.С.Адамчик

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Проводилось исследование взаимосвязи показателей эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов со стенокардией с данными лабораторно-инструментальных исследований – показателями клинической оценки течения стенокардии, процессов ремоделирования миокарда, провоспалительными маркерами и липидами крови. Также оценивалась антиишемическая, антиангинальная, кардиопротективная, эндотелиопротективная и антиатеросклеротическая эффективность стандартной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) в сравнении с комбинацией стандартной терапии ИБС и препарата группы активаторов калиевых каналов никорандила у пациентов со стенокардией напряжения II–III функционального класса при долгосрочном приеме. Результаты исследования свидетельствуют о наличии достоверной корреляции между динамикой показателей ЭД и количеством и продолжительностью эпизодов ишемии миокарда, некоторыми морфофункциональными показателями миокарда, липидами крови и воспалительными маркерами. Включение в состав стандартной терапии ИБС никорандила приводит к более значимым изменениям показателей ЭД и атерогенеза, клинической оценки течения стенокардии, процессов ремоделирования миокарда, факторов воспаления.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, никорандил, стандартная терапия, эндотелиальная дисфункция, оксидативное повреждение.

<sup>✉</sup>proped.kgmu@mail.ru

**Для цитирования:** Солодова Ю.А., Адамчик А.С. Эффективность стандартной терапии ишемической болезни сердца в сочетании с никорандилом у пациентов со стенокардией. Исследование взаимосвязи дисфункции эндотелия с данными лабораторно-инструментальных исследований. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 48–52.

## Efficiency of coronary heart disease standard therapy in combination with nikorandil in patients with angina. Study of the correlation of endothelial dysfunction with data of laboratory and instrumental investigations

Yu.A.Solodova<sup>✉</sup>, A.S.Adamchik

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4

We investigated the association of indicators of endothelial dysfunction (ED) in patients with angina pectoris with the data of laboratory and instrumental studies – clinical indicators of current angina, myocardial remodeling processes, pro-inflammatory markers and blood lipids. Also evaluated antiischemic, antianginal, cardioprotective, endothelioprotective and antiatherosclerotic efficiency of standard therapy of coronary heart disease (CHD) compared with a combination of CHD standard therapy with the drug of group of potassium channel activators nikorandil in patients with II–III angina functional class in long-term administration. Results of the study indicate a significant correlation between ED performance indicators and the number and duration of episodes of myocardial ischemia, some myocardial morphofunctional parameters, lipid profile and inflammatory markers. The inclusion of nicorandil into the standard therapy of CHD leads to more significant changes in the ED parameters and atherogenesis, clinical evaluation of angina pectoris, myocardial remodeling processes, pro-inflammatory factors.

**Key words:** coronary heart disease, stable angina, nicorandil, standard therapy, endothelial dysfunction, oxidative damage.

<sup>✉</sup>proped.kgmu@mail.ru

**For citation:** Solodova Yu.A., Adamchik A.S. Efficiency of coronary heart disease standard therapy in combination with nikorandil in patients with angina. Study of the correlation of endothelial dysfunction with data of laboratory and instrumental investigations. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 48–52.

### Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из важнейших проблем современности вследствие ее высокой распространенности в структуре общей заболеваемости, смертности и инвалидизации [1]. Наиболее частым проявлением ИБС (до 48% случаев) является стенокардия, а распространенность стабильной стенокардии в возрастной популяционной группе старше 65 лет достигает 20% [2].

Патогенез стабильной стенокардии является сложным и зачастую обусловлен атероматозным поражением эпикардиальных коронарных артерий, что приводит к ограничению коронарного кровотока и его неспособности обеспечивать адекватный приток крови к миокарду. Важную роль в этом процессе также могут играть коронарный вазоспазм, микрососудистая дисфункция [3].

Хроническое воздействие факторов сердечно-сосудистого риска истощает защитные механизмы сосудистого эндотелия, ставя под угрозу его целостность, и в конечном счете инициирует эндотелиальную дисфункцию (ЭД) [4]. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации коронарных артерий с последующей парадоксальной вазоконстрикцией может приводить к снижению перфузии и ишемии миокарда. Маркеры хронического системного воспаления взаимосвязаны с ЭД (P-селектин, интерлейкин-6,

фактор некроза опухоли  $\alpha$ , растворимая молекула межклеточной адгезии, C-реактивный белок – СРБ) и имеют высокую прогностическую значимость у пациентов с ИБС [5]. ЭД активно модулирует архитектуру бляшек, усиливая их уязвимость к повреждению и разрыву. Активация гуморальных факторов системного воспаления, нарушение процессов деградации коллагена при ЭД способствуют фиброзированию миокарда, увеличению его жесткости и как следствие – развитию диастолической дисфункции и расширению полостей, снижению сократительной способности [6].

Мероприятия с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений ИБС включают в себя снижение прогрессирования атеросклеротической бляшки, ее стабилизацию путем уменьшения воспаления, предотвращение тромбоза в результате изъязвления или разрыва бляшки. Для этого назначаются статины, антитромбоцитарные препараты, а также, в соответствии с сопутствующей патологией, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II. Медикаментозная терапия, направленная на профилактику приступов стенокардии, включает препараты 1-й линии:  $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, а в случае их недостаточной эффективности или непереносимости к лечению ИБС в качестве препаратов 2-й линии могут быть

добавлены ивабрадин, пролонгированные нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин [7].

Активатор калиевых каналов никорандил обладает двойным механизмом действия благодаря наличию в его структуре активной нитратной группы и остатка амидной части никотиновой кислоты. Один из его механизмов запускается высвобождающимся оксидом азота, что приводит к преимущественно венозной дилатации, т.е. снижению преднагрузки. Второй механизм, связанный с активацией АТФ-зависимых калиевых каналов, приводит к гиперполяризации мембран, ингибированию притока ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов и последующей периферической вазодилатации (непрямому блокированию кальциевых каналов) [8], что ведет к вазодилатации преимущественно мелких артерий, т.е. снижению посленагрузки. Прием никорандила эффективно уменьшает ишемию миокарда – обеспечивает одновременное снижение после- и преднагрузки на левый желудочек (ЛЖ) при минимальном влиянии на гемодинамику и не имеет многих недостатков, характерных для стандартных противоишемических средств. Открывая АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрии, никорандил полностью воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования: способствует энергосбережению в сердечной мышце и предотвращает необратимые клеточные изменения в условиях ишемии и реперфузии [9]. В исходе долгосрочной терапии никорандил стабилизировал атеросклеротические бляшки у пациентов со стенокардией, а в исследовании на мышшиной модели атеросклероза способствовал уменьшению выраженности маркеров оксидативного стресса и провоспалительных цитокинов [10, 11].

Изучение препаратов, которые могут быть использованы и для купирования, и для профилактики ишемии, способны к тому же снижать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также исследование дополнительных возможностей малоинвазивной диагностики и контроля течения стенокардии представляют особый интерес. Целью данной работы явилось исследование эффективности воздействия на структурно-функциональные показатели миокарда и эндотелия стандартной терапии ИБС с включением препарата никорандил отечественного производства (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) при долгосрочном приеме у пациентов со стабильной стенокардией, а также определение взаимосвязи ЭД с данными лабораторно-инструментальных исследований.

## **Материалы и методы**

В исследование были отобраны 107 пациентов, после скрининга и первичного сбора анамнеза и жалоб рандомизированы на 2 группы 63 пациента со стабильной стенокардией II и III функционального класса. У всех больных было получено информированное согласие на данное исследование. В 1-ю группу был рандомизирован 31 человек, во 2-ю – 32. Пациенты обеих групп получали стандартную терапию ИБС, включавшую β-адреноблокаторы в виде бисопролола 5–10 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту (АСК) 75–100 мг/сут, блокаторы рецепторов ангиотензина II в виде валсартана 40–160 мг/сут и статины (розувастатин) в дозе 10 мг/сут с коррекцией дозы до 20 мг/сут через 6 и 12 нед терапии.

Больные 1-й группы принимали бисопролол, АСК, валсартан и розувастатин. К основной терапии пациентам 2-й группы был добавлен никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в дозе 10 мг 2 раза в сутки с титрованием дозы в течение 5–7 дней до 20 мг 2 раза в сутки. Для купирования приступов стенокардии при необходимости пациенты всех групп пользовались таблетками нитроглицерина, лица с избыточной массой тела и ожирением получали рекомендации по диетотерапии.

Таблица 1. Динамика показателей УЗДГ БЦА и пробы реактивной гиперемии больных 1 и 2-й групп

Показатели	1-я группа (M±m)		2-я группа (M±m)	
	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес
ТКИМ ПОСА, мм	1,09±0,2	1,02±0,2*	1,07±0,2	0,95±0,2*
ТКИМ ЛОСА, мм	1,08±0,2	0,99±0,2*	1,12±0,2	0,98±0,1*
ППД ПА	6,77±5,2	9,72±5,4*	5,05±6,3	7,75±5,4*
ПСП БЦА	15,83±10,6	14,83±9,6	17,42±10,5	14,16±8,8*

Здесь и далее в табл. 3–5: \* $p < 0,05$ ; в табл. 2, 3: M±m – среднее значение показателя и его стандартное отклонение.

Таблица 2. Динамика изменения клинических показателей антиангинальной эффективности терапии больных 1 и 2-й групп, %

Показатели	1-я группа (M±m)		2-я группа (M±m)	
	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес
ЧАП в неделю	27,04±13,6	16,13±10,7**	23,67±13,6	12,30±11,2**
Частота эпизодов ишемии миокарда, ед.	4,52±3,8	2,43±2,9**	5,07±3,6	2,44±2,7**
ПСИМ, мин	8,84±6,3	4,45±4,5**	8,98±7,5	3,74±4,3**

Примечание. 1-я группа – стандартная терапия, 2-я группа – стандартная терапия + никорандил. Здесь и далее в табл. 3, 4: \*\* $p < 0,001$ .

Таблица 3. Динамика морфофункциональных показателей миокарда по ЭхоКГ у больных 1 и 2-й групп

Показатели	1-я группа (M±m)		2-я группа (M±m)	
	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес
КДР ЛЖ, см	4,68±0,6	4,56±0,5*	4,66±0,4	4,41±0,4**
Толщина ЗСЛЖ, см	1,03±0,1	0,98±0,1*	1,16±0,1	1,06±0,1**
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,20±0,1	1,13±0,1*	1,22±0,1	1,15±0,1*
Величина левого предсердия, см	3,88±0,4	3,80±0,4*	4,00±0,4	3,92±0,4
Фракция выброса, %	57,57±8,6	58,00±7,9	59,63±7,6	61,41±6,5*
Соотношение Е/А	0,75±0,5	0,79±0,4*	0,65±0,2	0,74±0,2**
ИММЛЖ	119,94±28,6	105,68±19,9*	133,39±28,6	108,84±21,9*

Таблица 4. Изменения лабораторных показателей на фоне лечения

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес
ОХС, ммоль/л	6,12±1,6	4,98±0,8**	6,14±1,3	5,08±1,1**
ЛПНП, ммоль/л	3,49±0,8	2,45±0,5**	3,45±1,2	2,58±1,0**
Триглицериды, ммоль/л	2,03±0,8	1,58±0,4**	2,44±1,1	2,05±1,0**
ФГ, ммоль/л	3,84±1,0	3,45±0,7*, $\Delta = -8,05\%$	3,98±1,5	3,22±1,0**, $\Delta = -16,46\%$
ВчСРБ, мг/л	3,02±1,7	2,23±1,0**, $\Delta = -22,16\%$	3,84±1,9	2,45±1,5**, $\Delta = -37,08\%$

Примечание.  $\Delta$  – процент изменения показателя в процессе лечения.

Пациенты должны были соответствовать следующим критериям: длительность стенокардии напряжения более 3 мес до включения в исследование, клиническая стабильность, строгое соблюдение режима терапии, подтвержденный диагноз ИБС (на основании данных тестов с физической нагрузкой, наличия перенесенного инфаркта миокарда давностью более 6 мес и проведенной реваскуляризации, клинических проявлений коронарной недостаточности). Критериями исключения во всех группах стали сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения, сахарный диабет, нестабильная стенокардия, фибрилляция предсердий, острый инфаркт или инсульт, прием препаратов с целью снижения массы тела и гиполлипидемических средств в течение последних 3 мес перед исследованием.

Для выявления отличия между группами по совокупности количественных показателей был использован дискриминантный анализ и применен метод последовательного исключения переменных (показателей) из модели. Статистика лямбда Уилкса ( $\lambda$ ) нашего анализа, являющаяся основным показателем адекватности модели дискриминации, составила 0,658. Полученный результат свидетельство-

вал в пользу однородности групп ( $p < 0,0001$ ,  $p$ -уровень – достоверность различий с исходными данными по критерию Вилкоксона).

Исследование пациентов включало проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) с определением параметров ремоделирования сердца и оценкой диастолической дисфункции ЛЖ; холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) с определением числа эпизодов ишемии миокарда, продолжительности суточной ишемии миокарда (ПСИМ), средней глубины смещения сегмента ST; а также определение высокочувствительного СРБ (вчСРБ), фибриногена (ФГ), показателей липидного спектра – общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов до и после 24 нед лечения. Исследование ЭД проводили с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сонных артерий (определялись толщина комплекса интима–медиа – ТКИМ, наличие атеросклеротических бляшек и процент стенозирования ими просвета артерий) и пробы реактивной гиперемии с определением процента прироста диаметра плечевой артерии (ППД ПА) после ее окклюзии.

Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.1 с использованием параметрических и непараметрических методов. Для корреляционного анализа применяли расчет средних величин показателей корреляционных отношений для количественных признаков по Пирсону ( $r$ ). Статистически значимыми считали результаты при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

За 24 нед значимое улучшение клинического состояния на фоне рекомендованной терапии было отмечено у пациентов всех трех групп: наблюдались сопоставимые улучшения самочувствия, уменьшение частоты и интенсивности ангинозных болей, потребности в нитроглицерине, повышение работоспособности.

Через 24 нед наблюдения по данным УЗДГ сонных артерий (табл. 1) у больных в группах было отмечено достоверное уменьшение ТКИМ правой (ПОСА) и левой общих сонных артерий (ЛОСА); ТКИМ ПОСА и ЛОСА в 1-й группе уменьшились на 6,9 и 7,53% ( $p=0,011$ ,  $p=0,028$  соответственно), во 2-й группе – на 10,4 и 11,84% ( $p < 0,001$ ). По показателю ППД ПА, производимого в ходе пробы реактивной гиперемии с временной окклюзией, которая отражает процессы ЭД, в обеих группах был продемонстрирован значимый рост: ППД ПА в 1-й группе увеличился на 46,18% ( $p=0,002$ ), во 2-й – на 62,37% ( $p=0,0014$ ). Также произошло уменьшение размеров бляшек, стенозировавших просвет брахиоцефальных артерий (БЦА). В ходе исследования процент стенозирования просвета (ПСП) БЦА в 1-й группе снизился на 4,52% ( $p=0,15$ ), а во 2-й – на 16,5%, достигнув статистической значимости ( $p=0,028$ ).

Следует отметить, что статин, входивший в состав стандартной терапии, за счет своего плейотропного действия способствовал нивелированию прооксидативных процессов в эндотелии, что, возможно, отразилось на значимом уменьшении показателей ТКИМ ПОСА и ЛОСА, а также увеличении ППД ПА в обеих группах. Во 2-й группе, включавшей никорандил, произошло большее ослабление оксидативного воздействия на эндотелий, выразившееся в более значимом уменьшении ТКИМ ПОСА и ЛОСА, увеличении ППД ПА. Доказанное влияние статинов на липидный спектр, стабилизацию атеросклеротических бляшек, опосредованное через маркеры воспаления, возможное подавление ангиогенеза в бляшках [12] привело к уменьшению процента стенозирования ими просвета сосудов во всех группах. Данный эффект во 2-й группе превзошел таковой в 1-й группе в несколько раз. Дополнительное уменьшение размеров бляшек в БЦА, можно предположить, вызвано активностью никорандила в отношении противовоспалительных и антиоксидантных механизмов [13]. К тому же Y. Izumiya и соавт. [11] показали, что регрессия бляшек никорандилом может быть связана с увеличением в ней процента фиброзной ткани и уменьшением объема некротического ядра.

Через 24 нед (табл. 2) в группах исследования было отмечено значительное снижение средней частоты ангинозных приступов (ЧАП) в неделю: ЧАП к концу исследования в 1-й группе составила  $16,13 \pm 10,7$  (-46,73% в сравнении с исходными данными;  $p < 0,001$ ), во 2-й группе –  $12,30 \pm 11,2$  (-59,45%;  $p < 0,001$ ). По данным ХМ ЭКГ в конце периода наблюдения у пациентов 1 и 2-й групп отмечалось сопоставимое достоверное снижение количества эпизодов ишемии миокарда, ПСИМ. По данным дисперсионного анализа во 2-й группе (с никорандилом) удалось достичь достоверно значимой разницы клинических показателей ЧАП (-46,73% против -59,45% соответственно;  $p=0,05$ ) и ПСИМ (-50,81% против -68,17% соответственно;  $p=0,026$ ) по сравнению с группой получавших только стандартную терапию.

Через 6 мес наблюдения по данным ЭхоКГ у больных обеих групп были отмечены достоверное снижение ин-

декса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ, увеличение показателя диастолического кровенаполнения (Е/А), а также тенденция к возрастанию фракции выброса ЛЖ (табл. 3). Изменения показателей в процессе лечения группы никорандила превосходили таковые по сравнению с 1-й группой, однако в связи с большой дисперсией в группах и относительно небольшим числом пациентов в выборке значимость отличий была достигнута только по показателю КДР ЛЖ ( $p=0,0017$ ) и ИММЛЖ ( $p=0,044$ ).

Необходимо указать, что длительная терапия препаратами двух групп не приводила к негативным изменениям лабораторных показателей (табл. 4).

В группах наблюдалось снижение всех показателей липидного спектра (ОХС, ЛПНП, триглицеридов) без значимых отличий между группами. Данный результат был обеспечен в значительной мере гиполипидемическим действием розувастатина, обладающего также рядом положительных эффектов [14], таких как снижение выраженности свободнорадикального окисления, ЭД, воспалительных процессов стенки сосудов. Эти «нелипидные» свойства сыграли свою роль в процессе снижения показателей вЧСРБ и ФГ, отражающих процессы хронического системного воспаления, которое сопровождает ИБС. Однако в группе никорандила снижение уровня ФГ было более чем в 2 раза по сравнению с показателями группы стандартной терапии (-16,46% против -8,05% соответственно;  $p=0,042$ ), также значимо снизилась концентрация вЧСРБ (-37,08% против -22,16% соответственно,  $p=0,003$ ), что может являться подтверждением его положительного влияния на процессы редуцирования оксидативного повреждения и системного воспаления.

Для исследования взаимосвязи показателей ЭД с данными других лабораторно-инструментальных исследований был проведен корреляционный анализ с расчетом средних величин показателей корреляционных отношений по Пирсону –  $r$  (табл. 5). Выявили, что у пациентов со стенокардией напряжения II–III функционального класса отмечаются выраженные отрицательные корреляции между показателями ЭД (ППД ПА) и показателями клинической и электрокардиографической оценки ишемии миокарда ( $r_{\text{ЧАП}}=-0,64$ ,  $r_{\text{ЧЭИМ}}=-0,79$ ,  $r_{\text{ПСИМ}}=-0,78$  при  $p < 0,05$ ). Причем наиболее тесные корреляции отмечены с показателями ХМ ЭКГ, отражающими наличие, в том числе, безболевых эпизодов ишемии миокарда. Такая взаимосвязь может быть обусловлена наличием у пациентов со стабильной стенокардией напряжения микроваскулярной составляющей стенокардии, а показатели поражения эндотелия могут служить ее непрямыми маркерами. ЭД – один из самых ранних факторов атеросклероза, как и сам атеросклеротический процесс, зачастую развивается одновременно в нескольких сосудистых регионах. Об этом говорят и результаты регистров AGATHA [15] и REACH [16], в которых было выявлено, что частота поражения двух и более сосудистых бассейнов может составлять 15,9–36%. Схожие уровни взаимосвязи с показателями пробы реактивной гиперемии обнаруживаются и у величины вЧСРБ ( $r_{\text{вЧСРБ}}=-0,72$ ;  $p < 0,05$ ), ФГ ( $r_{\text{ФГ}}=-0,40$ ;  $p < 0,05$ ), ОХС ( $r_{\text{ОХС}}=-0,61$ ;  $p < 0,05$ ), что объясняется системностью течения процесса ЭД, атеросклероза и связанных с ними воспалительных реакций. Связь между данными УЗДГ сонных артерий и морфофункциональными показателями миокарда по ЭхоКГ носила характер слабой силы, однако между ППД ПА, задней стенкой ЛЖ (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородкой выявилась тенденция к умеренной корреляции на уровне достоверности ( $r_{\text{ЗСЛЖ}}=-0,29$ ,  $r_{\text{МЖП}}=-0,25$ ;  $p=0,057$  и  $0,07$  соответственно), значимая же корреляция ( $p < 0,05$ ) была достигнута между показателями ППД ПА и КДР ( $r_{\text{КДР}}=-0,40$ ), ППД ПА и Е/А ( $r_{\text{Е/А}}=0,39$ ), ТКИМ ПОСА и Е/А ( $r_{\text{Е/А}}=-0,31$ ). Эти данные, возможно, подтверждают мнение

Таблица 5. Корреляция показателей УЗДГ сонных артерий и основных лабораторно-инструментальных данных исследования до лечения, г				
Переменная	ТКИМ ПОСА	ТКИМ ЛОСА	ППД ПА	ПСП БЦА
КДР	0,14	0,18	-0,40*	0,26
ЗСЛЖ	0,10	0,14	-0,29	0,09
Межелудочковая перегородка	0,14	0,15	-0,25	0,18
Левое предсердие	0,01	0,01	-0,17	0,13
Фракция выброса	-0,07	-0,19	0,11	-0,08
Е/А	-0,31*	-0,24	0,39*	-0,25
ОХС	0,63*	0,57*	-0,61*	0,61*
ЛПНП	0,30*	0,26	-0,42*	0,30*
Триглицериды	0,27*	0,26	-0,31	0,36*
ФГ	0,32*	0,32*	-0,40*	0,48*
ВчСРБ	0,39*	0,37*	-0,72*	0,45*
ЧАП	0,14	0,15	-0,64*	0,27
Число эпизодов ишемии миокарда	0,24	0,21	-0,79*	0,62*
ПСИМ	0,27	0,21	-0,78*	0,53*

Примечание: г – взаимосвязь показателей. Связь между показателями оценивалась как сильная при  $r > 0,7$ , средней силы – при  $r = 0,3-0,7$ , слабая – при  $r < 0,3$ .

о «повсеместном» развитии ЭД, в том числе в интрамиокардиальных сосудах, и активном ее участии в процессах ремоделирования миокарда [17, 18].

### Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о высокой антиатеросклеротической, антиангинальной и антиишемической эффективности стандартной терапии ИБС, включающей бисопролол, валсартан, АСК и статины, у пациентов со стенокардией напряжения, усиливающейся с добавлением отечественного препарата никорандила (Кордник, компания ПИК-ФАРМА). ЧАП, ПСИМ по данным ХМ ЭКГ достоверно более значимо улучшились во 2-й группе, принимавшей никорандил, по сравнению с 1-й группой, получавшей только стандартную терапию. Также прием комбинаций данных препаратов в обеих группах в течение 6 мес привел к уменьшению ЭД сосудов, в 1-й группе имелась тенденция к сокращению размеров атеросклеротических бляшек, достигшая статистической значимости во 2-й группе. Никорандил, сочетая в себе свойства агониста АТФ-зависимых калиевых каналов и обладая нитратоподобным вазодилатирующим эффектом, активизирует процессы ишемического прекодиционирования; в составе стандартной терапии никорандил способен активно редуцировать оксидативное повреждение, что в конечном итоге приводит к замедлению прогрессирования ЭД и атеросклероза.

Выявленные коррелятивные связи между показателями ЭД, исследованными в ходе УЗДГ сонных артерий, и показателями клинической и электрокардиографической оценки ишемии миокарда, морфофункциональными показателями миокарда, липидными и провоспалительными маркерами атеросклероза говорят о том, что развивающийся системный процесс воспаления и ЭД напрямую или опосредованно через различные механизмы способствует усугублению ишемии миокарда и может приводить к дестабилизации ИБС и сердечно-сосудистым осложнениям.

### Литература/References

1. Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update a report from the American heart association. *Circulation* 2012; 125 (1): e2–e220.
2. Lloyd-Jones D et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121 (7): e46–e215.
3. Tarkin JM, Kaski JC. Pharmacological treatment of chronic stable angina pectoris. *Clin Med* 2013; 13 (1): 63–70.

4. Choi BJ et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with inflammation and vasa vasorum proliferation in patients with early atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2014; 34 (11): 2473–7.
5. Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Med Hypotheses* 2004; 62 (4): 499–506.
6. Dzemali O et al. Surgical left ventricular remodeling leads to better long-term survival and exercise tolerance than coronary artery bypass grafting alone in patients with moderate ischemic cardiomyopathy. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2009; 138 (3): 663–8.
7. 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.
8. Gayet JL, Paganelli F, Cohen-Solal A. Update on the medical treatment of stable angina. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104 (10): 536–44.
9. Ahmed LA et al. Pharmacological preconditioning with nicorandil and pioglitazone attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Eur J Pharm* 2011; 663 (1): 51–8.
10. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359 (9314): 1269–75.
11. Izumiya Y, Kojima S, Kojima S et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2011; 214 (2): 415–21.
12. Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Семенова А.Е. Возможные механизмы стабилизации атеросклеротической бляшки на фоне терапии розувастатином. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2010; 1. / Kukharчук V.V., Sergienko I.V., Semenova A.E. *Vozmozhnye mekhanizmy stabilizatsii ateroskleroticheskoi blyashki na fone terapii rozuvastatinom*. *Ateroskleroz i displidemii*. 2010; 1. [in Russian]
13. Sekiya M, Sato M, Funada J et al. Effects of the long-term administration of nicorandil on vascular endothelial function and the progression of arteriosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 63–7.
14. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *New Eng J Med* 2007; 357 (22): 2248–61.
15. Комаров А.Л., Панченко Е.П. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования АГАТНА. *Кардиология*. 2004; 11: 39–44. / Komarov A.L., Panchenko E.P. *Chastota porazhenii razlichnykh sosudistykh basseinov i medikamentoznoe lechenie bolnykh s vysokim riskom aterotromboticheskikh oslozhnenii*. *Rossiiskie rezultaty mezhdunarodnogo issledovaniia AGATNA*. *Kardiologiya*. 2004; 11: 39–44. [in Russian]
16. Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Довлатов К.К. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и подходы к их коррекции в начале XXI века (по материалам регистра REACH). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006; 5 (6): 91–4. / Panchenko E.P., Dobrovol'skii A.B., Dovlatov K.K. *Faktory riska serdечно-sosudistykh zabolevaniy i podkhody k ikh korrektsii v nachale XXI veka (po materialam registra REACH)*. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2006; 5 (6): 91–4. [in Russian]
17. Загидуллин Н.Ш. и др. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции. *Кардиология*. 2010; 5: 54–60. / Zagidullin N.Sh. i dr. *Znachenie disfunktsii endotelii pri serdечно-sosudistykh zabolevaniakh i metody ee medikamentoznoi korrektsii*. *Kardiologiya*. 2010; 5: 54–60. [in Russian]
18. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. Сердечная недостаточность. 2002; 4 (14): 161–3. / Belenkov Yu.N. *Remodelirovanie levogo zheludochka: kompleksnyi podkhod*. *Serdchnaia nedostatochnost'*. 2002; 4 (14): 161–3. [in Russian]

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Солодова Юлия Александровна – ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО КубГМУ. E-mail: proped.kgmu@mail.ru  
Адамчик Анатолий Семенович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО КубГМУ

# На пути оптимизации подходов к лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Т.В.Мартынюк<sup>✉</sup>, С.Н.Наконечников, И.Е.Чазова

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является особой, потенциально излечимой формой патологии. Однако при невозможности проведения хирургического лечения, при персистирующей или резидуальной форме ХТЭЛГ после тромбэндартерэктомии больным назначается специфическая терапия, применяемая при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). В 2014 г. в нашей стране для лечения больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ был одобрен первый препарат из класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению ХТЭЛГ 2015 г. он рассматривается в качестве препарата первого выбора. В качестве препарата 2-й линии для постоянного лечения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ рекомендуется ингаляционный илопрост. Препаратами 3-го ряда являются антагонисты рецепторов эндотелина и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Общие мероприятия и стандартное лечение при ХТЭЛГ не отличаются от тактики у пациентов с ЛАГ. Прием оральных антикоагулянтов у пациентов с ХТЭЛГ является обязательным на протяжении всей жизни с достижением целевого международного нормализованного отношения 2,5–3,5. Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин. Новые антикоагулянты не рекомендуются в связи с отсутствием доказательной базы. В качестве альтернативы при непереносимости варфарина или повышенном риске кровотечений рекомендуются низкомолекулярные гепарины.

**Ключевые слова:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, медикаментозная терапия, риоцигуат, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы.

<sup>✉</sup>trukhiniv@mail.ru

**Для цитирования:** Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. На пути оптимизации подходов к лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 53–58.

## On the way to optimization approach for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

T.V.Martyniuk<sup>✉</sup>, S.N.Nakonechnikov, I.E.Chazova

Russian Cardiologial Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is unique and potentially curable pathology. However, if surgery is not possible in patients with persistent or residual CTEPH after thromboendarterectomy the specific therapy that is usually used in pulmonary arterial hypertension (PAH) can be prescribed. The first drug from the soluble guanylate cyclase promoters known as riociguat was approved in our country for the treatment of patients with inoperable and residual CTEPH in 2014. Riociguat is discussed as the drug of first choice in the Russian recommendations for the diagnosis and treatment of CTEPH 2015. Inhaled iloprost is recommended as 2nd-line permanent treatment in patients with inoperable CTEPH. Endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase type 5 inhibitors are the third-line drugs. Common arrangements and standard treatment in case of CTEPH patients do not differ from the treatment approaches in PAH patients. CTEPH patients should take oral anticoagulants for the rest of life to maintain a target INR of 2.5–3.5. Drug of choice is warfarin – vitamin K antagonist. New anticoagulants are not recommended due to absence of statistical significance. Low molecular weight heparins are recommended as an alternative in case of intolerance to warfarin or increased risk of developing bleeding.

**Key words:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, drug therapy, riociguat, soluble guanylate cyclase promoters.

<sup>✉</sup>trukhiniv@mail.ru

**For citation:** Martyniuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. On the way to optimization approach for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 53–58.

Стратегия диагностического поиска при легочной гипертензии (ЛГ) направлена на установление причины заболевания и определение клинической группы (табл. 1) Хроническая тромбоэмболическая ЛГ – ХТЭЛГ (группа IV) является особой, потенциально излечимой формой патологии с помощью хирургического лечения [1].

Примерно у 1/2 больных ХТЭЛГ является отдаленным осложнением острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), однако в течение первых 2 лет после перенесенного эпизода частота развития ЛГ составляет всего 0,1–9,1% [2, 3]. У 50–60% больных в анамнезе отсутствуют данные о перенесенной ТЭЛА или тромбозе глубоких вен нижних конечностей, что затрудняет своевременную диагностику и оценку истинной заболеваемости и распространенности [4]. Прогноз у пациентов с ХТЭЛГ при отсутствии лечения неблагоприятный и зависит от степени ЛГ. Так, 10-летняя выживаемость при среднем давлении в легочной артерии (ДЛА) 31–40 мм рт. ст. составляет 50%; при уровне 41–50 и более 50 мм рт. ст. – 20 и 5% соответственно [5]. После успешного оперативного лечения у большинства больных удается значительно снизить легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) и уменьшить риск развития декомпенсации правого желудочка. По данным Европейского регистра, 3-летняя выживаемость у операбельных и неоперабельных больных составила 89 и 70% соответственно [2, 6].

Диагностическими критериями ХТЭЛГ являются:

- среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца;
- давление заклинивания в легочной артерии 15 мм рт. ст. и менее;
- величина ЛСС > 2 ЕД Вуда;
- наличие хронических/организованных тромбов/эмболов в легочных артериях эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные легочные артерии);
- антикоагулянтная терапия на протяжении не менее чем 3 мес в эффективных лечебных дозах [7, 8].

В качестве непосредственной причины повышения ЛСС и ДЛА выступает механическая обструкция легочного сосудистого русла за счет организованных тромбов. В то же время важным морфологическим субстратом ХТЭЛГ является дистальная васкулопатия с развитием вазоконстрикции мелких артерий и артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстриктивных субстанций, вторичного тромбообразования, прогрессивного ремоделирования дистальных легочных сосудов [2, 8].

В декабре 2015 г. на III Национальном конгрессе по легочной гипертензии были приняты первые Российские рекомендации по диагностике и лечению ХТЭЛГ. Они созданы для широкого круга специалистов – терапевтов, кар-

Таблица 1. Клиническая классификация ЛГ

I. ЛАГ	
1.1.	Идиопатическая
1.2.	Наследуемая
1.2.1.	ВМРР2
1.2.2.	Другие
1.3.	Индукцированная приемом лекарств и токсинов
1.4.	Ассоциированная с:
1.4.1.	СЗСТ
1.4.2.	ВИЧ-инфекцией
1.4.3.	Портальной гипертензией
1.4.4.	Врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)
1.4.5.	Шистосомозом
1'.	Легочная вено-окклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз
1'.1.	Идиопатическая
1'.2.	Наследуемая
1'.2.1.	EIF2AK4
1'.2.2.	Другие
1'.3.	Индукцированная приемом лекарств и токсинов
1'.4.	Ассоциированная с: 1'.4.1. СЗСТ; 1'.4.2. ВИЧ
1''.	Стойкая ЛГ новорожденных
II. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца	
2.1.	Систолическая дисфункция левого желудочка
2.2.	Диастолическая дисфункция левого желудочка
2.3.	Клапанные пороки
2.4.	Врожденная/приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта левого желудочка
III. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии	
3.1.	Хроническая обструктивная болезнь легких
3.2.	Интерстициальные заболевания легких
3.3.	Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
3.4.	Нарушения дыхания во время сна
3.5.	Синдром альвеолярной гиповентиляции
3.6.	Высокогорная ЛГ
3.7.	Пороки развития легких
IV. ХТЭЛГ	
4.1.	Хроническая тромбоэмболия в систему легочной артерии
4.2.	Другие обструкции легочной артерии:
4.2.1.	Ангиосаркома
4.2.2.	Другие внутрисосудистые опухоли
4.2.3.	Артериит
4.2.4.	Врожденные аномалии (стенозы легочной артерии)
4.2.5.	Паразитарные заболевания
V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза	
5.1.	Гематологические заболевания:
5.1.1.	Хроническая гемолитическая анемия
5.1.2.	Миелопролиферативные заболевания
5.1.3.	Спленэктомия
5.2.	Системные нарушения:
5.2.1.	Саркоидоз
5.2.2.	Легочный гистиоцитоз
5.2.3.	Лимфангиолейомиоматоз
5.2.4.	Нейрофиброматоз
5.2.5.	Васкулиты
5.3.	Метаболические нарушения:
5.3.1.	Гликогенозы
5.3.2.	Болезнь Гоше
5.3.4.	Дисфункция щитовидной железы
5.4.	Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, шистосомоз, сегментарная ЛГ
Примечание. СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани.	

диологов, пульмонологов, ревматологов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов, кардиохирургов, врачей общей практики, в поле зрения которых могут попасть больные с этой патологией. В данном обзоре представлены основные положения современных рекомендаций, позволяющие своевременно выявить операбельных пациентов и выбрать оптимальную тактику лечения.

Рис. 1. Медикаментозное лечение у больных ХТЭЛГ.



### Лекарственная терапия у больных ХТЭЛГ

Общие мероприятия и стандартное лечение при ХТЭЛГ не отличаются от тактики у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) [1]. Они включают адекватную контрацепцию, профилактику гриппа и пневмококковых инфекций с помощью вакцинации, соблюдение режима физических нагрузок и т.д., применение диуретиков и оксигенотерапии у больных с гипоксемией (табл. 2, 3).

Основой обструктивных поражений легочных артерий при ХТЭЛГ являются тромботические массы, которые не подвергаются лизису и в дальнейшем фиброзируются [2, 8]. Поэтому в отличие от ЛАГ прием оральных антикоагулянтов у пациентов с ХТЭЛГ является обязательным на протяжении всей жизни, в том числе у оперированных пациентов, с достижением целевого международного нормализованного отношения 2,5–3,5 [1, 8]. Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин. Новые антикоагулянты не рекомендуются в связи с отсутствием доказательной базы [8, 9]. В качестве альтернативы при непереносимости варфарина или повышенном риске кровотечений рекомендуются низкомолекулярные гепарины [1]. Перед тромбэндартерэктомией (ТЭЭ) осуществляется перевод на лечение гепарином или низкомолекулярными гепаринами [8].

При невозможности проведения хирургического лечения, при персистирующей или резидуальной форме ХТЭЛГ после ТЭЭ больным назначается специфическая терапия, применяемая при ЛАГ (рис. 1) [2, 8].

При ХТЭЛГ имеется теоретическая база в пользу применения ЛАГ-специфической терапии. Она основывается на физиологических и патоморфологических сходствах двух форм ЛГ. При анализе гистологической картины дистальных легочных артерий у больных ХТЭЛГ в неокклюзированных областях выявляются неотличимые от ЛАГ проявления легочной артериопатии, в том числе плексиформные поражения [10, 11]. Как и при ЛАГ, у больных ХТЭЛГ определяются повышенные уровни эндотелина-1 в плазме крови, нарушение продукции оксида азота и тромбоксана/простациклина, которые тесно коррелируют с показателями гемодинамики и клинической тяжестью заболевания [2]. Современные ЛАГ-специфические препараты не только вызывают вазодилатацию, но и обладают рядом важных дополнительных свойств – цитопротективным, противовоспалительным, антипролиферативным, антифибротическим, антиагрегационным. В результате достигаются улучшение и стабилизация клинического состояния, переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей, качества жизни больных, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях, а также улучшение прогноза [1].

До недавнего времени отмечался значительный дефицит рандомизированных клинических исследований (РКИ) по применению простаноидов, антагонистов ре-

Таблица 2. Общие мероприятия у больных ЛАГ

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Беременность противопоказана больным ЛАГ	I	C
Рекомендуется вакцинация больных ЛАГ от гриппа и пневмококковой инфекции	I	C
Рекомендована помощь психолога/психиатра	I	C
Рекомендована реабилитация больных ЛАГ в рамках специальных программ по физической активности	IIa	B
Назначение O <sub>2</sub> во время авиаперелетов показано больным с II–IV ФК (ВОЗ) при парциальном давлении O <sub>2</sub> в артериальной крови менее 8 кПА (60 мм рт. ст.)	IIa	C
Эпидуральная анестезия является методом выбора при проведении хирургических вмешательств у больных ЛАГ	IIa	C
Чрезмерные физические нагрузки, способствующие ухудшению симптоматики, не рекомендуются больным ЛАГ	III	C

Таблица 3. Поддерживающая терапия у больных ЛАГ

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Больным с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности и задержки жидкости показано назначение диуретиков	I	C
Длительная постоянная терапия O <sub>2</sub> рекомендуется больным ЛАГ при парциальном давлении O <sub>2</sub> в артериальной крови менее 8 кПА (60 мм рт. ст.)	I	C
Лечение анемии/дефицита железа может рассматриваться у больных ЛАГ	IIb	C
Назначение ИАПФ, БРА, β-АБ, ивабрадина не рекомендуется больным ЛАГ при отсутствии сопутствующей патологии (АГ, ИБС, ХСН при патологии ЛЖ)	III	C

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, β-АБ – β-адреноблокаторы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

цепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа у пациентов с ХТЭЛГ. В 2014 г. в нашей стране для лечения больных с неоперабельными и резидульными формами ХТЭЛГ был одобрен первый препарат из класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению ХТЭЛГ 2015 г. он рассматривается в качестве препарата первого выбора (табл. 4).

### Стимуляторы гуанилатциклазы

**Риоцигуат** – первый представитель класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы с двойным механизмом действия. С одной стороны, он стимулирует растворимую гуанилатциклазу напрямую независимо от уровня эндогенного оксида азота, с другой – повышает чувствительность фермента к эндогенному оксиду азота [12]. За счет повышения уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) риоцигуат приводит к вазорелаксации, подавлению пролиферации гладкомышечных и эндотелиальных клеток, фиброза, что было показано на экспериментальных моделях ЛГ. Результаты фазы II исследования с риоцигуатом при ХТЭЛГ впервые у этой категории больных показали не только достоверное снижение ЛСС к 12-й неделе терапии, но и значительный прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (ДБМХ) [13].

Критериями включения в РКИ фазы III CHEST были:

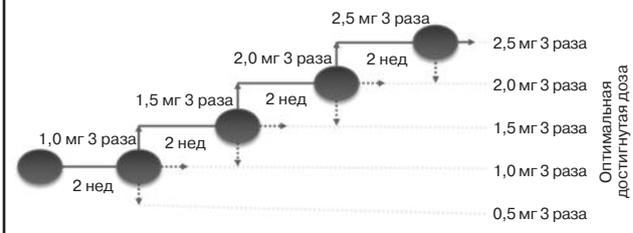
- возраст больных 18–80 лет;
- неоперабельная ХТЭЛГ (группа IV), подтвержденная на основании независимой оценки операбельности при ЛСС > 480 дин/см/с<sup>-5</sup> и ДЛА > 25 мм рт. ст., через 3 мес и более после начала антикоагулянтной терапии; персистирующая (резидульная) ЛГ после ТЭЭ при ЛСС > 480 дин/см/с<sup>-5</sup> через 6 мес и более после хирургического вмешательства;
- ДБМХ 150–450 м;
- отсутствие ЛАГ-специфической терапии.

Важно подчеркнуть, что для верификации диагноза ХТЭЛГ применялись не менее 2 методов визуализации: вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких, ангиопульмонография, компьютерная или магнитно-резонансная томография с проведением ангиографии. Решение о неоперабельности больного принималось центральным оценочным комитетом или предварительно одобренным региональным экспертным центром, проводящим ТЭЭ, на основании анализа состояния и доступности организованных тромбов, величины ЛСС. Пациент включался в исследование при условии, что 1 и более из 3 экспертов оценочного комитета расценивали случай как неоперабельный.

Рис. 2. Схема титрования риоцигуата.

Титрование дозы проводится каждые 2 нед с учетом уровня систолического артериального давления, измеренного утром перед приемом очередной дозы:

- ≥ 95 мм рт. ст. – увеличение дозы
- 90–94 мм рт. ст. – поддерживающая доза
- < 90 мм рт. ст., отсутствие симптомов гипотензии – уменьшение дозы
- < 90 мм рт. ст., наличие симптомов гипотензии – перерыв в лечении на 1 день и возобновление терапии с дозы, уменьшенной на 0,5 мг



нансная томография с проведением ангиографии. Решение о неоперабельности больного принималось центральным оценочным комитетом или предварительно одобренным региональным экспертным центром, проводящим ТЭЭ, на основании анализа состояния и доступности организованных тромбов, величины ЛСС. Пациент включался в исследование при условии, что 1 и более из 3 экспертов оценочного комитета расценивали случай как неоперабельный.

Первичной конечной точкой в исследовании CHEST-1 явилась динамика ДБМХ к 16-й неделе лечения [12]. Вторичными конечными точками были: динамика к 16-й неделе ЛСС, функционального класса – ФК (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ), мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), индекса одышки по Боргу, качества жизни (Европейский опросник EuroQoL и опросник the Living with Pulmonary Hypertension, адаптированный вариант Миннесотского опросника при сердечной недостаточности), время до развития клинического ухудшения и безопасность терапии. Доза препарата титровалась в соответствии с алгоритмом, начиная с 1 мг 3 раза в сутки до максимальной 2,5 мг 3 раза в сутки (рис. 2).

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Всем пациентам с ХТЭЛГ рекомендована пожизненная антикоагулянтная терапия	I	C
Оценка операбельности и выбор тактики лечения у всех пациентов с ХТЭЛГ должны проводиться в экспертных центрах консилиумом врачей	I	C
Оценка операбельности и определение других стратегий лечения должны проводиться у всех пациентов с ХТЭЛГ мультидисциплинарной командой экспертов	I	C
Легочная ТЭЭ в условиях глубокой гипотермии с остановкой кровообращения рекомендована для лечения пациентов с ХТЭЛГ	I	C
Риоцигуат рекомендуется для лечения больных с симптомами ХТЭЛГ в случае неоперабельной формы по заключению экспертной комиссии, включающей как минимум 1 опытного хирурга, или при персистирующей/резидуальной ХТЭЛГ после легочной ТЭЭ	I	B
ЛАГ-специфические препараты могут быть назначены для лечения пациентов с симптомами ХТЭЛГ в случае невозможности проведения операции ТЭЭ вследствие наличия неоперабельной формы заболевания по оценке команды хирургов, включающей как минимум 1 опытного хирурга с опытом проведения ТЭЭ или при резидуальной ЛГ после легочной ТЭЭ	IIb	B
Баллонная ангиопластика легочной артерии может быть рассмотрена для пациентов с ХТЭЛГ в случае неоперабельности или при резидуальной форме ЛГ после ТЭЭ	IIb	C

При изучении первичной конечной точки в группе пациентов, получавших риоцигуат, изменение ДбМХ составило в среднем +46 м относительно исходного значения ( $p < 0,0001$  по сравнению с группой плацебо). В группе неоперабельных больных прирост составил +54 м, при резидуальной ЛГ +27 м. Максимальная разовая доза риоцигуата 2,5 мг была достигнута у 77% больных, 12% пациентов продолжали прием риоцигуата 2 мг 3 раза в сутки, 6% и 4% – 1,5 мг и 1 мг соответственно, только 1% – 0,5 мг 3 раза в сутки.

При изучении вторичных конечных точек достоверные позитивные результаты были получены при оценке динамики ключевых гемодинамических показателей (ЛСС, среднее ДЛА, сердечный индекс), NT-proBNP, ФК, индекса одышки по Боргу, показателей качества жизни. Достоверных различий между группами по влиянию на время до развития клинического ухудшения в течение 16 нед терапии не отмечалось [12].

Пациенты, завершившие участие в этом РКИ, могли быть включены в долгосрочное исследование CHEST-2 по оценке долгосрочной эффективности и безопасности риоцигуата [14]. К 1-му году исследования CHEST-2 ДбМХ увеличилась на +59 м в группе пациентов, ранее принимавших риоцигуат ( $n=114$ ), +37 м у пациентов, ранее находившихся в группе плацебо ( $n=58$ ). К 1-му году ФК улучшился/стабилизировался/ухудшился у 50/45/4% пациентов в бывшей группе риоцигуата ( $n=117$ ) и у 39/59/2% пациентов соответственно в бывшей группе плацебо ( $n=59$ ). Выживаемость больных к 1-му году наблюдения составила 93%, 86% пациентов – без клинического ухудшения. Ко 2-му году наблюдения в исследовании CHEST-2 по сравнению с исходными данными CHEST-1 наблюдалось увеличение среднего значения ДбМХ на +50 м ( $n=162$ ). Двухлетняя выживаемость составила 93%, у 15 (10%) пациентов была начата комбинированная ЛАГ-специфическая терапия. Наиболее частыми побочными эффектами были диспепсия, головокружения, головные боли.

### Простаноиды

**Илопрост** – химически стабильный аналог простаглицина, единственный зарегистрированный в нашей стране ингаляционный простаноид, рекомендованный для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭЛГ. Простаглицин (простагландин  $I_2$ ) – мощный эндогенный вазодилататор с антиагрегационными, антипролиферативными и цитопротективными свойствами, которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции. У больных ХТЭЛГ показано нарушение продукции простаглицина, о чем свидетельствует снижение экспрессии простаглицинсинтазы в легочных артериях [15].

Ингаляционная форма илопроста обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной циркуляции [1]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AIR-1 эффективность илопроста оценивалась у 203 больных ЛАГ различной этиологии, 57 из них имели ХТЭЛГ (неоперабельные формы) [15]. Повторные ингаляции в течение дня проводились 6–9 раз по 2,5–5 мкг на ингаляцию (в среднем до 45 мкг в сутки). К 12-й неделе лечения илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, достоверно снижал ЛСС и частоту клинических событий. При использовании ультразвуковых небулайзеров длительность ингаляции составляет 5–10 мин. Терапия характеризовалась хорошей переносимостью, наиболее частыми побочными эффектами были приливы и боли в челюсти.

С 2010 г. ингаляционный илопрост одобрен для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭЛГ в нашей стране [1]. Это препарат 2-й линии для постоянного лечения пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или резидуальной формой после проведенной ТЭЭ. Препарат рекомендуется для назначения в виде моно- и комбинированной терапии. Ингаляционный илопрост рекомендуется для применения в раннем послеоперационном периоде, при сохранении резидуальной ЛГ (ЛСС > 500 дин/с/см<sup>5</sup>) целесообразно назначение по схеме: 2 мл (1 ампула, 10 мкг) каждые 2–3 ч через контур искусственной вентиляции легких – до 9 ингаляций в сутки [16].

За рубежом выполнялись неконтролируемые исследования по изучению эффективности парентеральных простагоидов у этой категории больных. В частности, S.Cabrol и соавт. проанализировали результаты долгосрочной терапии внутривенным илопростенолом у 27 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ III ФК ( $n=20$ ) или IV ( $n=7$ ) [17]. Лечение приводило к достоверному увеличению ДбМХ, улучшению параметров гемодинамики. Через 3 мес терапии ФК улучшился на один у 11 из 23 пациентов, ДбМХ увеличилась на 66 м ( $p < 0,0001$ ); к 20±8 мес наблюдения ФК уменьшился у 9 из 18 пациентов при улучшении ДбМХ по сравнению с исходной (+46 м,  $p=0,03$ ). Выживаемость к 1, 2 и 3-му году наблюдения составила соответственно 73, 59 и 41% [17].

Аналог простаглицина трепростинил изучался в открытом неконтролируемом исследовании у 25 больных с тяжелой неоперабельной ХТЭЛГ. Терапия в течение 6 мес способствовала улучшению толерантности к физической нагрузке (+59 м,  $p < 0,05$ ) и достоверному снижению ЛСС, а также улучшению выживаемости пациентов [18].

### Антагонисты рецепторов эндотелина

**Бозентан** – АРЭ неселективного действия, блокирующий оба типа рецепторов эндотелина-1 – типа А на гладкомышечных клетках и типа В, локализирующиеся на эндо-

телиальных и гладкомышечных клетках. Эффективность медикаментозной терапии неселективным АРЭ бозентаном у больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ была показана в ряде пилотных работ с периодом наблюдения от 6 до 24 мес [19–21].

В первое крупномасштабное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование BENEFIT были включены 157 больных неоперабельной ХТЭЛГ или рецидивом ЛГ после ТЭЭ, проведенной более 6 мес назад [21]. Первичными конечными точками были: изменение ЛСС в процентах к 16-й неделе лечения от исходного уровня и изменение ДбМХ к 16-й неделе лечения по сравнению с исходной. Несмотря на достоверное улучшение ключевых гемодинамических показателей – ЛСС (-24%), сердечный индекс (+0,3 л/мин×м<sup>2</sup>), ЛСС (-193 дин/см/с<sup>5</sup>), препарат оказывал только незначительное влияние на ДбМХ (средняя плацебо-корректированная разница, 2,2 м). ФК и время до развития клинического ухудшения в результате терапии бозентаном по сравнению с плацебо существенно не менялись. Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом гепатотоксического эффекта бозентана является дозозависимая конкуренция с переносчиком желчных кислот, что приводит к их задержке в гепатоцитах. Терапия бозентаном требует ежемесячного контроля уровня трансаминаз в крови.

Амбризентан – несульфонамидный АРЭ, производное пропановой кислоты, селективный АРЭ типа А [1]. В настоящее время препарат изучается в РКИ у больных ХТЭЛГ. АРЭ (бозентан, амбризентан) являются препаратами для лечения ХТЭЛГ 3-й линии:

- Бозентан 62,5 мг 2 раза (стартовая дозировка), рекомендуется повышение дозы до 125 мг 2 раза в сутки через 4 нед под контролем уровня трансаминаз.
- Амбризентан 5–10 мг 1 раз в сутки.

В 2015 г. для лечения больных ЛАГ одобрен новый неселективный АРЭ мацитентан с тканевой специфичностью, доказавший способность влиять на прогрессирование ЛАГ. В настоящее время препарат также изучается в РКИ у больных ХТЭЛГ.

### Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

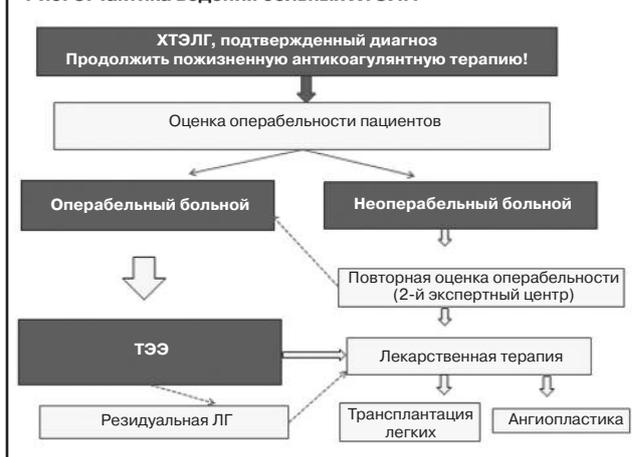
**Силденафил** – мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5), предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ЛСС и перегрузки правого желудочка [1]. С 2011 г. в нашей стране для лечения больных ЛГ одобрен силденафил. К настоящему времени накоплены данные, демонстрирующие его хорошую переносимость и эффективность у больных ЛГ различной этиологии. В РКИ SUPER-1 включались только больные ЛАГ (n=278), которые получали силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, что приводило к улучшению клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам [1]. Одобренная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки. Однако стабильный эффект лечения отмечался только при применении дозы 80 мг 3 раза в сутки.

В единственном двойном слепом плацебо-контролируемом 12-недельном РКИ у 19 больных ХТЭЛГ при 12-недельном назначении силденафила 120 мг/сут по сравнению с плацебо приводил к достоверному снижению ЛСС и улучшению ФК без существенного различия в динамике ДбМХ (плацебо-корректированная разница 17,5 м) [22]. В настоящее время при ХТЭЛГ возможно назначение силденафила off-label.

Таким образом, после установления диагноза ХТЭЛГ начальные мероприятия связаны с соблюдением общих рекомендаций и назначением поддерживающей терапии.

Пациенты с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ должны пожизненно получать антикоагулянты (рис. 3).

Рис. 3. Тактика ведения больных ХТЭЛГ.



Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин с достижением целевого международного нормализованного отношения 2,5–3,5. Решение о выборе лечебной тактики у пациентов с ХТЭЛГ должно приниматься в экспертном центре по проблеме ХТЭЛГ в результате междисциплинарного консилиума, включающего терапевтов, рентгенологов, хирургов, обладающих достаточным опытом оперативного лечения ХТЭЛГ. Легочная ТЭЭ показана всем пациентам с ХТЭЛГ, которые оцениваются в экспертном центре как операбельные. В случае признания пациента неоперабельным требуется повторная оценка операбельности во 2-м экспертном центре.

ЛАГ-специфическая терапия может быть назначена в экспертном центре по проблеме ЛГ после проведения соответствующих диагностических процедур. Предоперационная подготовка больного может включать назначение ЛАГ-специфической терапии сроком до 2 мес. Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде по усмотрению оперирующей бригады профилактически могут быть назначены ЛАГ-специфические препараты с парентеральным и ингаляционным путем введения. При наличии признаков резидуальной ЛГ может быть назначена постоянная ЛАГ-специфическая терапия.

Препаратом первого выбора для лечения больных с неоперабельными или резидуальными формами ХТЭЛГ является стимулятор гуанилатциклазы риоцигуат. Ингаляционный илопрост как препарат 2-й линии рекомендуется в виде моно- и комбинированной терапии. АРЭ и силденафил рассматриваются в качестве лекарственных препаратов 3-й линии. Через 6 мес после назначения препарата целесообразно оценить эффективность и решить вопрос о необходимости коррекции лечения.

Баллонная ангиопластика может рассматриваться у ряда пациентов с ХТЭЛГ в случае невозможности оперативного лечения или резидуальной ЛГ после операции легочной ТЭЭ. Трансплантация легкого/легких или комплекса сердце–легкие показана больным ХТЭЛГ при неадекватном клиническом эффекте всех доступных методов лечения и должна проводиться только в экспертных центрах.

### Литература/References

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевт. арх. 2014; 9: 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. Terapevt. arkh. 2014; 9: 4–23. [in Russian]
2. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62 (Suppl): 92–9.
3. Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 2004; 350: 2257–64.
4. Tapson VF, Humbert M. Incidence and Prevalence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 564–7.

- Riedel M, Stanek V, Widimsky J et al. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151–8.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–81.
- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37 (1): 67–119.
- Мершин К.В., Акчурин Р.С. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. В кн.: Легочная гипертензия. Под ред. И.Е.Чазовой, Т.В.Мартынюк. М.: Практика, 2015; с. 563–602. / Mershin K.V., Akchurin R.S. Khronicheskaja tromboembolicheskaja legochnaja gipertenzija. V kn.: Legochnaja gipertenzija. Pod red. I.E.Chazovoi, T.V.Martyniuk. M.: Praktika, 2015; s. 563–602. [in Russian]
- Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–20.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465–72.
- Wilkens H, Lang I, Behr J et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011; 154: S54–60.
- Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–29.
- Ghofrani H-A, Hoeper MM, Halank M et al. Riociguat for chronic Thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: A phase II study. *Eur Respir J* 2010; 36: 792–9.
- Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J* 2014. DOI: 10.1183/09031936.00087114.
- Olschewski H, Simonneau G, Galis N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347 (5): 322–9.
- Мершин К.В., Мартынюк Т.В. Место медикаментозной терапии в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Евразийский кардиол. журн.* 2014; 1: 113–8. / Mershin K.V., Martyniuk T.V. Mesto medikamentoznoi terapii v lechenii khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii. *Evraziiskii kardiol. zhurn.* 2014; 1: 113–8. [in Russian]
- Cabrol S, Souza R, Jais X et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 357–62.
- Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2007; 5: 483–9.
- Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 139: 85–91.
- Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2599–603.
- Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEfit (Bosentan Effects in inoperable forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127–34.
- Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 922–7.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мартынюк Тамара Витальевна** – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: trukhiniv@mail.ru

**Наконечников Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., первый зам. ген. дир. ФГБУ РКНПК

**Чазова Ирина Евгеньевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, рук. отд. гипертонии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

# Баллонная ангиопластика легочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Н.М.Данилов<sup>✉</sup>, Ю.Г.Матчин, И.Е.Чазова

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – прогрессирующее заболевание, развивающееся вследствие хронической обструкции легочных артерий, приводящей к устойчивому повышению легочного сосудистого сопротивления и правожелудочковой недостаточности. Метод выбора лечения ХТЭЛГ – эндартерэктомия – у целого ряда больных противопоказан вследствие высокого риска хирургического вмешательства и/или технической невозможности операции при дистальном типе поражения легочного сосудистого русла. Транслюминальная ангиопластика легочных артерий у неоперабельных больных ХТЭЛГ является эффективным методом лечения, имеющим большие перспективы.

**Ключевые слова:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, транслюминальная ангиопластика легочных артерий.

<sup>✉</sup>ndanilov1@gmail.com

**Для цитирования:** Данилов Н.М. Баллонная ангиопластика легочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 59–61.

## Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension

N.M.Danilov<sup>✉</sup>, Yu.G.Matchin, I.E.Chazova

Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a progressive disease, developing as a result of chronic obstructive pulmonary disease leading to sustainable elevation in pulmonary vascular resistance and right ventricular failure. The selected method for CTEPH treatment is endarterectomy but in a number of patients this method is contraindicated because of high-risk surgery and/or technical impossibility of surgery in case of damage to the distal pulmonary arteries. Transluminal pulmonary angioplasty in patients with inoperable CTEPH is an effective method for the treatment, of great further prospects.

**Key words:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, transluminal pulmonary angioplasty.

<sup>✉</sup>ndanilov1@gmail.com

**For citation:** Danilov N.M. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 59–61.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) развивается вследствие закупорки ветвей легочной артерии (ЛА) тромбоемболами или развития тромбоза in situ, что приводит к стойкому повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в ЛА. Трехлетняя выживаемость при естественном течении ХТЭЛГ не превышает 10%, поскольку легочная гипертензия (ЛГ) довольно быстро приводит к развитию правожелудочковой недостаточности и летальному исходу [1]. ХТЭЛГ является единственной потенциально излечимой формой ЛГ, а «золотым стандартом» лечения остается эндартерэктомия из ЛА [2]. Несмотря на то, что хирургическое лечение, проводимое в условиях центров с передовым опытом, демонстрирует прекрасные результаты, в целом ряде случаев оно сопряжено с высоким риском осложнений или и вовсе противопоказано [3]. По данным международного регистра в 37% случаев больные ХТЭЛГ были признаны неоперабельными, и среди причин отказа в оперативном лечении лидировал дистальный тип поражения легочного сосудистого русла, когда обструкция ЛА локализуется на уровне и дистальнее сегментарных ветвей [4].

Недавно появилось два высокоэффективных подхода к лечению неоперабельных больных ХТЭЛГ – это медикаментозная терапия активатором гуанилатциклазы риоцигуатом и транслюминальная баллонная ангиопластика (ТБА) ЛА. **Терапия риоцигуатом** демонстрирует обнадеживающие результаты у неоперабельных больных ХТЭЛГ и при резидуальной ЛГ после оперативного вмешательства, однако имеет ряд побочных эффектов и должна назначаться пожизненно [5]. Альтернативой является **эндоваскулярное лечение**, которое может рассматриваться как в качестве основного метода коррекции ХТЭЛГ, так и в комбинации с патогенетической лекарственной терапией. ТБА ЛА довольно давно и успешно применяется для устранения врожденных стенозов ЛА [6], однако применение данной методики при ХТЭЛГ впервые описано лишь в 1988 г. [7]. Первая серьезная по-

пытка дать старт широкому распространению ТБА ЛА была предпринята в 2001 г.: ТБА ЛА, выполненная 18 больными неоперабельной ХТЭЛГ, продемонстрировала достоверное улучшение гемодинамического статуса, однако сопровождалась развитием серьезных осложнений, что не позволило на тот момент внедрить ее в алгоритм мероприятий по лечению ХТЭЛГ [8]. Настоящим прорывом в понимании значимости ТБА ЛА для лечения неоперабельной ХТЭЛГ явилась целая серия обнадеживающих результатов, опубликованных специалистами из Японии [9–11]. Результаты работы нескольких крупных центров продемонстрировали высокую эффективность и безопасность применения ТБА ЛА у больных с дистальным типом поражения ЛА, что позволило экспертной комиссии добавить данную методику в алгоритм лечения ХТЭЛГ в структуру обновленных в 2015 г. европейских рекомендаций по диагностике и лечению ЛГ [12].

**Главным условием для выполнения ТБА ЛА** при ХТЭЛГ является решение мультидисциплинарной комиссии, состоящей как минимум из кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга и специалиста по рентген-эндоваскулярной диагностике и лечению. Желательно, чтобы в комиссию также входил специалист по лучевой диагностике, занимающийся компьютерной томографией. При наличии недоступного для оперативной коррекции дистального типа поражения и/или высокого риска оперативного вмешательства (ЛСС > 13 ЕД Вуда, сопутствующие заболевания), а также при резидуальной ЛГ после эндартерэктомии пациент с ХТЭЛГ должен рассматриваться в качестве кандидата для эндоваскулярного лечения. Дополнительным показанием к ТБА ЛА при неоперабельной ХТЭЛГ является неэффективность или невозможность назначения патогенетической медикаментозной терапии. **Противопоказаниями к ТБА ЛА** служит перечень состояний и сопутствующих заболеваний, аналогичный для любого ангиографического вмешательства (тяжелая почечная недостаточность, аллергия на контрастный препа-

рат, анемия, острый воспалительный процесс и др.). Следует подчеркнуть, что тяжелая ЛГ, высокое ЛСС, гипоксемия и пониженный сердечный выброс не являются противопоказаниями, а скорее наоборот – показаниями для проведения ТБА ЛА [13].

Важным моментом, определяющим саму возможность ТБА ЛА, вероятность успеха и безопасность процедуры, является **выбор субстрата для вмешательства**. С этой целью должен быть выполнен тщательный посегментарный анализ характера поражения каждой сегментарной артерии и ее ветвей специалистами по компьютерной томографии и ангиографии. Сопоставление данных двухпроекционной инвазивной ангиопульмонографии и мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием ЛА позволяет определить количество пораженных артерий, подходящих для эндоваскулярной коррекции [14]. При выборе области для будущего вмешательства в первую очередь следует рассматривать нижнедолевые ветви ЛА. С одной стороны, обструкция нижнедолевых ветвей вносит большой вклад в формирование ХТЭЛГ, а значит, восстановление кровотока в этой зоне более перспективно. С другой стороны, эндоваскулярные манипуляции в нижних отделах легких технически проводить гораздо проще, чем в области средней доли, язычковых артериях и верхнедолевых ветвях. Важнейшим аспектом, определяющим возможность реканализации окклюзированных ветвей, является наличие признаков сохранного антеградного кровотока дистальнее зоны поражения. Наличие сохранного русла дистальнее зоны обструкции не только увеличивает вероятность успешной ангиопластики, но и прежде всего минимизирует риск перфорации ЛА проводником – одного из самых грозных **осложнений ТБА ЛА**. Еще одним серьезным осложнением, сопровождающим ТБА ЛА, является реперфузионное повреждение легочной ткани после восстановления кровотока. Реперфузионный синдром сопровождается каждой процедурой ТБА ЛА и связан с тем, что ангиопластика, в отличие от эндартерэктомии, не позволяет в рамках одной процедуры восстановить кровоток в большинстве пораженных участков легкого. На фоне сохраняющегося повышенного давления в системе ЛА восстановление кровотока в одном из сосудов неизбежно приводит к реперфузионному отеку в соответствующем сегменте легкого. Для того, чтобы избежать клинических проявлений отека легких, необходимо придерживаться определенных правил. При тяжелой ЛГ (среднее давление в ЛА – срДЛА > 50 мм рт. ст.) не рекомендуется восстанавливать кровоток более чем в 2 сегментарных артериях за одну сессию. Таким образом, при наличии диффузного поражения легочного сосудистого русла пациенту выполняется серия вмешательств (от 2 до 10 ТБА ЛА) с перерывами в 2–3 нед между процедурами до достижения уровня срДЛА < 25 мм рт. ст. Также с целью профилактики отека в рамках одного вмешательства следует выполнять постепенную поэтапную дилатацию артерии баллонами разного диаметра, от минимального (1,5 мм) до диаметра баллона, соответствующего должному диаметру артерии, для предотвращения резкого кровенаполнения в дистальных ветвях восстановленного сосуда [11]. Для профилактики повреждения артерии во время дилатации диаметр баллона в ряде случаев подбирается при помощи внутрисосудистого ультразвукового исследования [9]. Очень важны подготовка больного к вмешательству и соблюдение мер по профилактике реперфузионного поражения в раннем послеоперационном периоде. В связи с этим крайне важным является наличие опытного анестезиолога в штате лаборатории рентгеноангиографии. Седация и применение противокашлевых препаратов перед процедурой позволяют избежать травмирования внутренней стенки ЛА направляющим катетером при резких дыхательных движениях пациента. Вероятность реперфузионного поражения

легких существенно снижается на фоне инсуффляции кислорода в течение всей процедуры, а также осуществления форсированного диуреза и применения СРАР-терапии в первые часы после вмешательства [9].

При планировании ТБА ЛА важную роль играет **выбор места венозной пункции**. Известно, что для проведения инструментов в правые отделы сердца и ЛА обычно используются бедренный, подключичный, внутренний яремный и плечевой доступы. Использование каждого из этих доступов сопряжено с определенным риском развития периферических геморрагических осложнений, что крайне нежелательно для пациентов с ХТЭЛГ, находящихся на пожизненной терапии антикоагулянтами. По возможности предпочтение следует отдавать подкожному кубитальному доступу или модифицированному доступу через медиальную подкожную вену верхней конечности. Преимуществами доступа через подкожные вены руки являются минимальный риск развития периферических, в том числе жизнеугрожающих осложнений (забрюшинная гематома, гемоторакс) и улучшение переносимости процедуры больным [15].

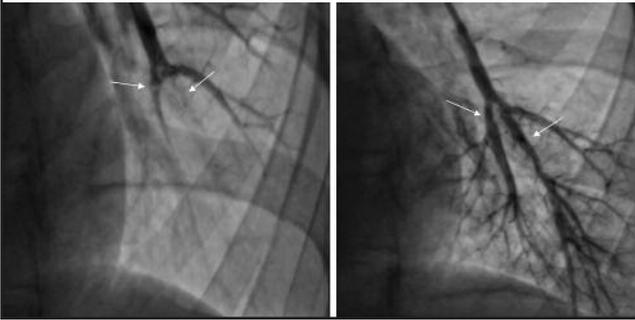
Необходимо сказать о том, что **при подготовке к процедуре ТБА ЛА** больному следует временно отменить непрямые антикоагулянты до нормализации уровня международного нормализованного отношения и параллельно перейти на парентеральную терапию гепарином. Такая тактика позволяет дополнительно снизить риск периферических осложнений, а в случае развития перфорации ЛА дает возможность использовать антагонист гепарина – протамина сульфат для остановки кровотечения.

### Проведение процедуры ТБА ЛА

Продолжительность одной процедуры ТБА ЛА зависит от количества восстанавливаемых артерий и лимитируется временем облучения и количеством использованного контрастного вещества (не более 500 мл). Через короткий интродьюсер диаметром 8F проводится длинный шлюз диаметром 6F и через него направляющий катетер, который селективно устанавливается в устье пораженной артерии. Далее выполняется важнейший этап ТБА ЛА – проведение проводника дистальнее зоны обструкции, заполненной организованными тромботическими массами. Организованный тромб представлен фиброзными мембранами или пленками, плотно спаянными с внутренней стенкой ЛА. Участки уплотнения в зоне организованного тромба чередуются с реканализованными каналами, попасть в один из которых и составляет первую задачу эндоваскулярного хирурга. После проведения проводника дистальнее зоны поражения производится поэтапная дилатация ЛА баллонами от 1,5 до 8 мм в зависимости от референсного диаметра артерии. В отличие от коронарной ангиопластики, где задачей является расширение диаметра артерии, суженной за счет атеросклеротической бляшки, при ТБА ЛА баллон должен разорвать фиброзные мембраны, восстанавливая кровоток по сосуду, не нарушая геометрию и целостность внутренней стенки артерии.

**Оценка эффективности ТБА ЛА** непосредственно после вмешательства не может быть основана на мониторинге изменений гемодинамических параметров. В ответ на раздражение инородным телом (баллоном) внутренней стенки ЛА в большинстве случаев возникает рефлекторное повышение давления в ЛА (так называемый внутрilegeочный барорефлекс) – защитный механизм, вызывающий кратковременную вазоконстрикцию [16]. Давление в ЛА начинает постепенно снижаться лишь спустя несколько дней после восстановления кровотока в легочных сосудах. Через 2–3 нед после успешной ангиопластики, как правило, наблюдается достоверное снижение давления в ЛА. Постепенное снижение давления в ЛА, вероятно, связано с нормализацией перфузии в восстановленном сегменте и положительным ремоделированием дилатированной артерии.

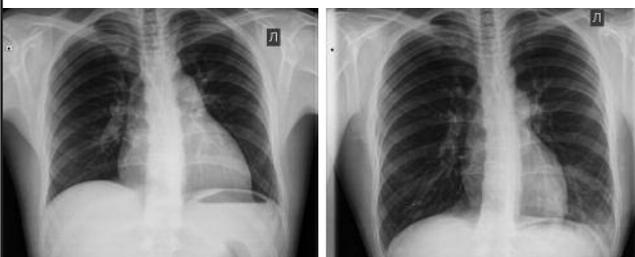
**Рис. 1. Результат ангиопластики ветвей сегментарной артерии С8 левого легкого.**



**Рис. 2. Результат серии ангиопластик в нижнедолевых артериях левого легкого.**



**Рис. 3. Рентгенограмма больного до и через 3 мес после серии из 5 успешных ТБА ЛА.**



Оценка непосредственной эффективности ТБА ЛА основана исключительно на данных контрольной ангиографии. Появление рентгеноангиографических признаков восстановления кровотока, преплеуральной перфузии и оттока по легочным венам в полость левого предсердия является основным критерием эффективно проведенного вмешательства (рис. 1, 2). В отдаленные сроки после серии вмешательств неинвазивные методы демонстрируют явные признаки уменьшения размеров правых отделов сердца и диаметра ствола ЛА (рис. 3).

В настоящее время отсутствуют данные о появлении рестенозов или возврате ЛГ после ТБА ЛА. Данные ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что в группе больных ХТЭЛГ после ТБА ЛА достоверно выше выживаемость по сравнению с группой больных, находящихся на медикаментозной терапии, а прогноз сопоставим с группой больных, перенесших успешную эндартерэктомию [17, 18]. Тем не менее пока преждевременно утверждать, что ТБА ЛА превосходит по эффективности патогенетическую медикаментозную терапию и является методом, равным по эффективности хирургическому лечению.

Впереди определение целевых показателей ангиопластики ЛА, изучение эффективности ТБА ЛА в комбинации с лекарственной терапией и возможности гибридных (ТБА ЛА + эндартерэктомию) вмешательств, анализ причин низкой эффективности ТБА ЛА у некоторых больных, дальнейшее изучение механизмов улучшения гемодинамики и функционального статуса в отдаленные сроки после ТБА ЛА и т.д.

Дальнейшее совершенствование методологии проведения ТБА ЛА, появление новых устройств и усовершенствование имеющихся в наличии инструментов для ангиопластики, разработка подходов к повышению эффективности ТБА ЛА и сведению к минимуму вероятности развития осложнений позволят вывести инновационный метод коррекции неоперабельной ХТЭЛГ на качественно новый уровень.

#### Литература/References

- Lewczuk J, Piszko P, Jagas J et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119 (3): 818–23. doi:10.1378/chest.119.3.818.
- Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25 Suppl.): D92–9. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.024.
- Madani MM, Auger WR, Pretorius V et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94 (1): 97–103. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.04.004.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124 (18): 1973–81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369 (4): 319–29. doi:10.1056/NEJMoa1209657.
- Lock JE, Castaneda-Zuniga WR, Fuhrman BP, Bass JL. Balloon dilation angioplasty of hypoplastic and stenotic pulmonary arteries. *Circulation* 1983; 67 (5): 962–7. doi:10.1161/01.CIR.67.5.962.
- Voorburg JA, Cats VM, Buis B, Brusckhe AV. Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest* 1988; 94 (6): 1249–53. doi:10.1378/chest.94.6.1249.
- Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103 (1): 10–3. doi:10.1161/01.CIR.103.1.10.
- Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5 (6): 748–55. doi: 10.1161/Circinterventions.112.971077.
- Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76 (2): 485–8. doi:10.1253/circj.CJ-11-1217.
- Kataoka M, Inami T, Hayashida K et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5 (6): 756–62. doi: 10.1161/Circinterventions.112.971390.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2016; 37 (1): 67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317. Epub 2015 Aug 29.
- Inami T, Kataoka M, Ishiguro H et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension with severe right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189 (11): 1437–9. doi: 10.1164/rccm.201312-2254LE.
- Sugiyama M, Fukuda T, Sanda Y et al. Organized thrombus in pulmonary & arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2014; 32: 375–82.
- Vincent R et al. Antecubital vs Femoral Venous Access for Right Heart Catheterization: Benefits of a Flashback Route. *Can J Cardiol* 2015; 31 (12): 1497.e1–1497.e6.
- Osorio J, Russek M. Reflex changes on the pulmonary and systemic pressures elicited by stimulation of baroreceptors in the pulmonary artery. *Circ Res* 1962; 10: 664–7.
- Inami T, Kataoka M, Ando M et al. A new era of therapeutic strategies for & chronic thromboembolic pulmonary hypertension by two different interventional therapies; pulmonary endarterectomy and percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *PLoS One* 2014; 9: e94587.
- Taniguchi Y, Miyagawa K, Nakayama K et al. Balloon pulmonary angioplasty: An additional treatment option to improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Int* 2014; 10: 518–25.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Данилов Николай Михайлович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертонии и лаб. рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ РКНПК

**Матчин Юрий Георгиевич** – д-р. мед. наук, рук. лаб. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях научно-диспансерного отд. ФГБУ РКНПК

**Чазова Ирина Евгеньевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., и.о. ген. дир. ФГБУ РКНПК, рук. отд. гипертонии, дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

# Операции тромбэндартерэктомии из легочной артерии: состояние проблемы

Р.С.Акчурин, К.В.Мершин<sup>✉</sup>, М.Г.Лепилин, С.В.Королев, Е.А.Табакьян

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Операции тромбэндартерэктомии из легочной артерии – метод первого ряда в лечении больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Однако лишь небольшая часть операбельных пациентов доходят до оперативного лечения в России. Распространению операции тромбэндартерэктомии препятствуют неосведомленность кардиологов о возможностях хирургии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, трудности диагностики и отбора больных, трудности освоения методики операции и послеоперационного ведения, мультидисциплинарность патологии. В статье обсуждаются основные моменты подготовки, проведения вмешательств и послеоперационного ведения. Обсуждаются основные причины неблагоприятных событий и летальных исходов.

**Ключевые слова:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, легочная тромбэндартерэктомия, эндартерэктомия из легочной артерии, ангиопульмонография, легочно-сосудистое сопротивление.

<sup>✉</sup>kirill\_mershin@mail.ru

**Для цитирования:** Акчурин Р.С., Мершин К.В., Лепилин М.Г., Табакьян Е.А. Операции тромбэндартерэктомии из легочной артерии: состояние проблемы. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 62–66.

## Pulmonary thromboendarterectomy: state of the problem

R.S.Akchurin, K.V.Mershin<sup>✉</sup>, M.G.Lepilin, S.V.Korolev, E.A.Tabakian

Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Pulmonary endarterectomy is the method of choice in treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. There are a lot of factors still restricting the widespread use of these operations. Among them are the difficulties of diagnosing and patient selection, the peculiarities of operation and postoperative treatment, the unawareness of cardiological community about surgical outcomes. We discuss the preparation of the patient to pulmonary endarterectomy, standards of the surgery and postoperative treatment. The possible causes of adverse outcomes are also discussed.

**Key words:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary thromboendarterectomy, pulmonary endarterectomy, pulmonary angiography, pulmonary vascular resistance.

<sup>✉</sup>kirill\_mershin@mail.ru

**For citation:** Akchurin R.S., Mershin K.V., Lepilin M.G., Tabakian E.A. Pulmonary thromboendarterectomy: state of the problem. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 62–66.

Операции легочной тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) уже давно перешли из категории эксклюзивных операций в рутинную практику специализированных хирургических центров [1, 2]. Значительную роль в продвижении этих операций сыграло как совершенствование материально-технического обеспечения, так и накопление опыта хирургическими командами. Именно поэтому общие рекомендации прежде всего направлены на создание специализированных отделений по проблемам хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) на базе кардиоторакальных отделений с высокой хирургической активностью [3–5]. Наш опыт операций ТЭЭ составляет 28 вмешательств. Все операции были выполнены на обоих легких с применением искусственного кровообращения (ИК), глубокой гипотермии и остановки циркуляции. С увеличением опыта бригады мы отмечаем улучшение результатов операции и снижение частоты осложнений [6].

Несмотря на кажущуюся простоту, на этапе становления методики операции ТЭЭ сопровождалась достаточно высоким процентом осложнений и летальности [7]. Во избежание последних хирургическая техника должна быть направлена на максимальную прецизионную дезоблитерацию легочного русла, которая часто требует выполнения эндартерэктомии из субсегментарных ветвей. Не менее важно внимательное ведение больного в послеоперационном периоде [8]. Понимание основных проблем хирургического лечения пришлось на начало 1970-х годов, когда специалистами из Сан-Диего (США) К.Moser и N.Braunwald была разработана и внедрена операция ТЭЭ, выполняемая из срединной стернотомии и при поддержке ИК [7, 9]. Для создания чистого операционного поля хирурги стали использовать метод полной остановки кровообращения в условиях глубокой гипотермии (температура тела 20–24°C) [1, 2]. Данная техника выполнения операций стала «золотым стандартом» в хирургии ХТЭЛГ. В практике экспертных центров вы сможете найти лишь незначитель-

ные модификации метода. В России попытки выполнения этих операций предпринимались в клинике В.С.Савельева [10]. А наибольшим опытом выполнения операций ТЭЭ обладают хирурги Новосибирского НИИ патологии кровообращения, где данный вид вмешательств проводится с 2006 г. [11]. В нашем центре операции проводятся с 2010 г. [4, 6].

С целью оптимизации процесса диагностики и оперативного лечения было предложено создание экспертных центров по лечению ХТЭЛГ. Клиника экспертного уровня должна выполнять не менее 20 операций ТЭЭ в год с летальностью не более 10% [3, 5, 7]. Сегодня показатели периоперационной летальности составляют для клиник экспертного уровня менее 2–6%.

На основе опыта операций ТЭЭ была разработана хирургическая классификация заболевания (табл. 1) [12]. Она учитывает анатомические особенности поражения, которые влияют наиболее значимо на исход операции. К недостаткам данной классификации следует отнести тот факт, что не всегда до операции возможно классифицировать больного по тому или иному типу поражения. Нередко поражение затрагивает несколько уровней либо носит различный характер в разных ветвях и сегментах. Кроме того, присутствие тромбов в крупных ветвях отнюдь не исключает поражения мелких артерий и микроваскулярного русла. Тем не менее исследованиями было установлено, что при поражении первых 3 типов у большинства боль-

Хирургическая классификация ХТЭЛГ	
Тип	Характер поражения
I	Тромбы в основных и долевыми ветвях ЛА
II	Интимальные утолщения и фиброз проксимальнее мест отхождения сегментарных ветвей
III	Поражение исключительно сегментарных ветвей
IV	Дистальная васкулопатия без визуальных признаков тромбоэмболического поражения

**Рис. 1. Окклюзия нижнедолевой ветви правой ЛА. Боковая проекция.**



**Рис. 2. Типичное для ХТЭЛГ стенотическое поражение нижнедолевой ветви левой ЛА в виде песочных часов. Боковая проекция.**



ных удастся добиться хороших результатов. Особенно безопасна и эффективна операция у больных с I типом поражения, то есть при тромботическом поражении долевых ветвей. И, наоборот, операции у больных IV типа поражения наименее эффективны и сопровождаются повышенной частотой периоперационных легочных осложнений и летальности [12]. Объясняется такая зависимость тем, что тромбы в достижимых хирургу участках вызывают уплотнение интимы, а пораженные ветви легче освобождаются мануально.

#### Показания к оперативному лечению

Операция показана всем больным с признаками ХТЭЛГ и сердечной недостаточности на ее почве. При этом среднее давление в легочной артерии (ЛА) обычно превышает 25 мм рт. ст., а при нагрузке – 30–35 мм рт. ст. [7]. У больных ХТЭЛГ с III–IV функциональным классом сердечной недостаточности операция становится единственным методом, способным радикально изменить ситуацию. Выполнение операции возможно и у больных легочной гипертензией напряжения (I–II функциональный класс). Таким пациентам настоятельно рекомендуют операцию в экспертном центре ТЭЭ [2].

#### Противопоказания

Существует ряд абсолютных и относительных противопоказаний к проведению ТЭЭ:

- 1. Недоступное операции поражение ЛА** – основная причина отказа в операции. Степень доступности поражения должна определяться оперирующим хирургом исходя из его личного опыта и по совокупности данных, полученных при обследовании [2, 5].
- 2. Заболевания легких.** К ним относят тяжелые и средней степени тяжести интерстициальные и обструктивные заболевания легких. У этих больных восстановление перфузии не приводит к улучшению из-за отсутствия адекватной вентиляции легких.
- 3. Тяжелая дисфункция правого желудочка.** Противопоказание относительное, что связано с хорошим восстановлением функции правого желудочка после снижения постнагрузки [8]. Тяжелая органная дисфункция, вызванная застойными явлениями, может быть частично компенсирована перед операцией медикаментозными методами или средствами механической экстракорпоральной поддержки.
- 4. Сопутствующая посткапиллярная легочная гипертензия или высокий риск ее развития.** Патология левых камер сердца (ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки, тяжелая артериальная гипертензия, сахарный диабет) требует тщательной коррекции.

**Рис. 3. Более дистальное стенотическое поражение правой нижнедолевой ветви. Боковая проекция.**



В послеоперационном периоде недопустимо повышение конечного диастолического давления левого желудочка.

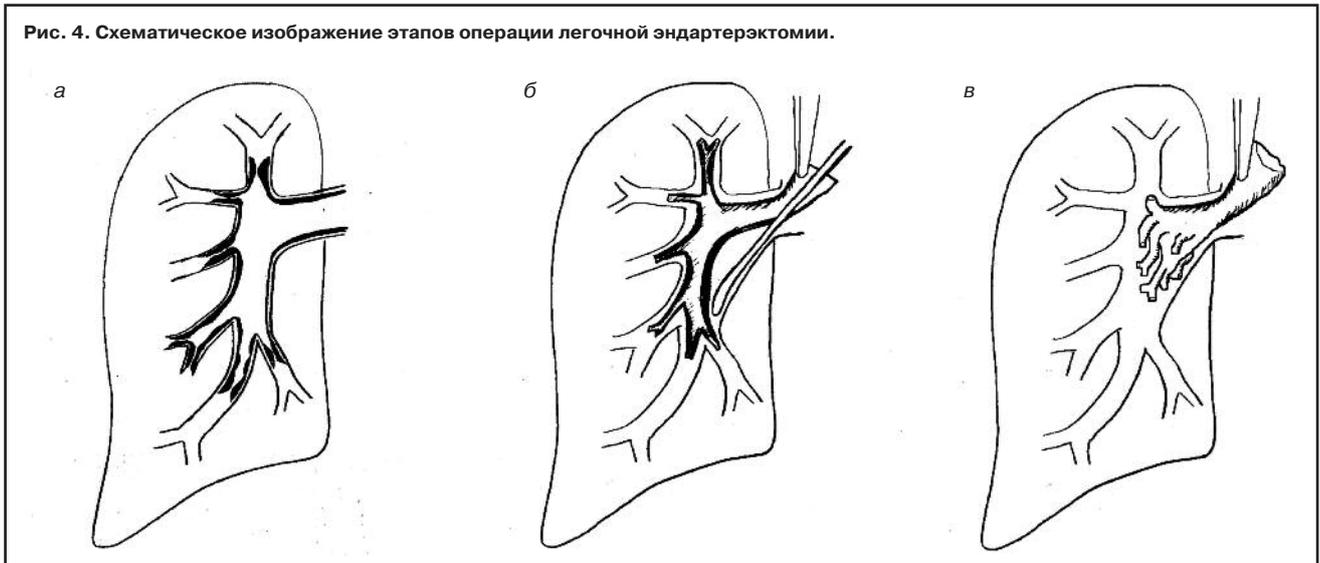
- 5. Сопутствующие заболевания органов и выраженной органная дисфункция на фоне хронической сердечной недостаточности.** Особое внимание уделяется состоянию печени, почек и головного мозга как особенно уязвимых органов.
- 6. Кровотечение любой локализации или высокий риск кровотечения в послеоперационном периоде.** Следует учесть, что больной должен получать лечебные дозы антикоагулянтов практически сразу после операции. Нужно проявлять особую бдительность к бронхиальным кровотечениям, так как их рецидив может существенно осложнить послеоперационный период.
- 7. Невозможность назначения антикоагулянтов после операции.**
- 8. Другие противопоказания к проведению ИК с циркуляторным арестом.**

Следует учитывать, что по мере накопления клиникой опыта и по мере улучшения технической составляющей возможно постепенное сужение круга противопоказаний к операции. Эффективное устранение стенотических изменений ЛА и хорошие показатели циркуляции после операции ТЭЭ обычно являются гарантиями гладкого течения послеоперационного периода.

#### Отбор больных на операцию

Отбор больных производится консилиумом специалистов с учетом всех данных предоперационного обследо-

Рис. 4. Схематическое изображение этапов операции легочной эндартерэктомии.



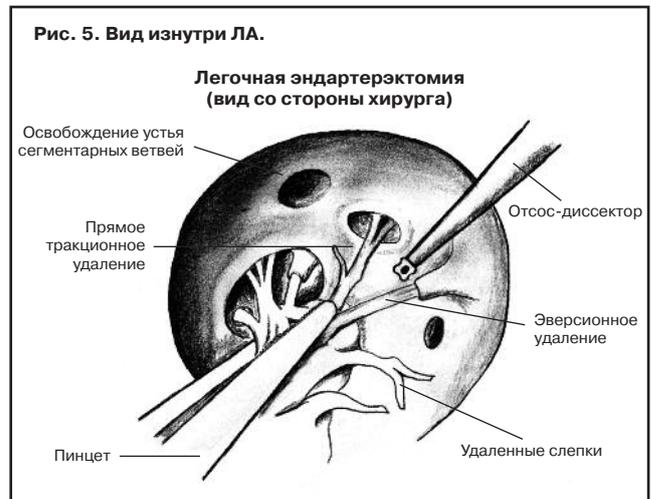
вания и планируемого вмешательства [2]. Для топической диагностики поражения ЛА применяются разные методы, обычно включающие ангиопульмонографию не менее чем в 2 проекциях, КТ-ангиопульмонографию, перфузионную сцинтиграфию. Подчеркнем, что врач, не имеющий достаточного опыта анализа ангиограмм больных ХТЭЛГ (не менее 20–30 пациентов), может допустить ошибку в трактовке увиденного. У большинства больных ХТЭЛГ изменения ЛА могут показаться несущественными, малозначимыми или слишком дистальными [1]. Поэтому возможность выполнения эффективной эндартерэктомии из ЛА оценивается оперирующей бригадой хирургов исходя из опыта выполнения данных вмешательств. Современные возможности информационных технологий позволяют при необходимости консультировать больного в экспертном центре по выполнению операций ТЭЭ. На рис. 1–3 приведены примеры ангиограмм у оперированных больных ХТЭЛГ (представленные изображения соответствуют операбельным случаям – больные были успешно оперированы в нашем центре).

**Операция ТЭЭ из ветвей ЛА**  
**Подготовка к операции ТЭЭ**

Перед операцией важно иметь представление о патологии свертываемости крови у пациента. Обращают внимание на антифосфолипидный синдром, гепарининдуцированную тромбоцитопению, генетические отклонения. По результатам вносятся изменения в протокол ведения больного во время и после операции. В тех случаях, когда это возможно, следует стремиться к уменьшению проявлений застойной сердечной недостаточности доступными медикаментами – диуретиками, сердечными гликозидами, антагонистами кальция и др. Эффективность ЛАГ-специфических препаратов как «моста», способного улучшить результаты операции, не была подтверждена [5]. Тем не менее многие хирурги применяют эти средства коротким курсом (не более 1 мес) перед вмешательством. Предпочтительно назначение препаратов, подтвердивших свою эффективность у больных ХТЭЛГ, – по современным данным, это риоцигуат и илопрост [7, 13].

Преимущества установки кава-фильтра до операции до сих пор не подтверждаются клиническими исследованиями. Помимо сомнительной эффективности, имплантация фильтра существенно повышает стоимость лечения [5, 7]. Следует уделить внимание возможности катетеризации центральных вен из-за часто наблюдаемого субклинического тромбоза последних. Также совместно с хирургической бригадой обсуждаются гемодинамически декомпенсированные больные из-за риска развития

Рис. 5. Вид изнутри ЛА.



скрытого синдрома малого выброса в доперфузионном периоде.

**Операция**

Во время операции проводится тщательный мониторинг показателей гемодинамики, давления в ЛА, артериального давления, температуры организма. Операции проводятся из срединной стернотомии с использованием ИК. Доступ к левой ЛА осуществляют от основного ствола, к правой ЛА – в промежутке между верхней полой веной и восходящей аортой. Принцип заключается в использовании интимо-медиального слоя как инструмента для осуществления экстракции тромбов из более дистальных ветвей. Вытягивание этого слоя вместе с измененной стенкой и тромбами позволяет сделать эверсионную эндартерэктомию из многих сегментарных и даже субсегментарных ветвей ЛА (рис. 4). Чрезмерно форсированная экстракция может привести к разрыву стенки сосуда. Для облегчения работы хирургами применяются особые удлиненные пинцеты и зажимы, а также тонкие отсосы-диссекторы (рис. 5).

После вскрытия ЛА со стороны дистального русла происходит активное поступление крови, которое затрудняет проведение эндартерэктомии. Для достижения сухого операционного поля и прецизионного выполнения операции останавливают ИК (так называемый гипотермический циркуляторный арест) и уже в условиях сухого поля завершают эндартерэктомию. Период остановки ИК не должен превышать установленных лимитов для текущего температурного режима больного. На контралатеральной артерии вме-

Рис. 6. Небольшой объем удаленного материала.



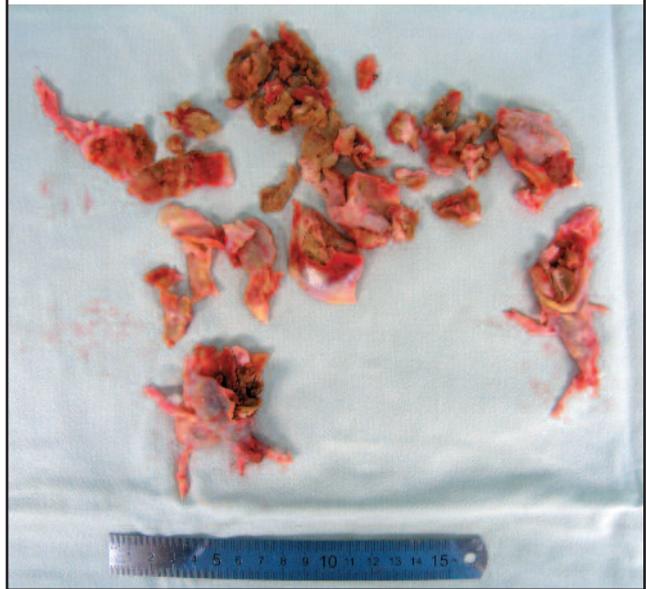
шательство проводится аналогичным образом. Количество удаляемого тромботического материала может быть разным: от минимального объема, как на рис. 6, до большого количества старых тромбов, как на рис. 7. Важен не объем удаляемого материала, а количество освобожденных сегментарных ветвей. Как уже было сказано, у больных с сочетанием проксимального поражения и дистального даже идеально выполненная операция не гарантирует полной дезоблитерации всех пораженных ветвей. После завершения работы с ЛА ИК возобновляют и согревают больного.

Относительная трикуспидальная регургитация, которая нередко носит выраженный характер до операции, уменьшается по мере уменьшения объема правого желудочка и редко превышает 1-ю степень уже через неделю после операции. При подозрении на сопутствующий дефект межпредсердной перегородки проводят ревизию последней и при необходимости ушивают. Если есть риск остаточной легочной гипертензии, то уже во время операции с профилактической целью начинают ингаляционное введение илопроста или окиси азота, которое продолжают в послеоперационном периоде.

### Послеоперационное течение

При эффективно выполненной операции уже на операционном столе отмечается значительный прирост сердечного выброса и снижение легочного сосудистого сопротивления по сравнению с предоперационными показателями. Снижение легочного сопротивления ниже  $400 \text{ дин} \times \text{см}^{-5}$  свидетельствует о хорошем прогнозе. В течение ближайших 3–4 сут происходит адаптация новооткрытого легочного русла к повышенному кровотоку, и риск реперфузионного повреждения, который максимален в первые 3 сут после операции, уменьшается [8]. Все это время целесообразен контроль волемии и сердечного выброса. Появление инфилтративных теней на рентгенограмме в раннем послеоперационном периоде – очень тревожный знак, требующий особого внимания. Любые повреждения паренхимы легких после ТЭЭ, будь то реперфузионный отек, кровотечение или инфекция, могут сопровождаться тяжелой гипоксемией [8]. Для лечения этих состояний предпринимаются максимально активные меры, начиная от медикаментозных и хирургических и до средств циркуляторной поддержки (экстракорпоральная мембранная оксигенация). Для предотвращения пристеночного тромбоза и тромбоэмболии с первых часов после операции назначается инфузия гепари-

Рис. 7. Большой объем удаленного материала. Тромбы извлечены из ствола и центральных ветвей ЛА.



на, которая продолжается в течение нескольких суток. В дальнейшем пациент переводится на непрямые антикоагулянты с целевым международным нормализованным отношением 2,5–3,5.

Сразу после исчезновения гипоксемии покоя показано начало аэробных тренировок, включая дозированный подъем по ступенькам. Давление в ЛА может продолжать снижаться в течение полугода после операции, что связано с увеличением диаметра ранее гипотрофированных артерий и с обратным развитием гипертрофии средней оболочки артериол. Исчезновение признаков перегрузки правых отделов сердца можно наблюдать при проведении эхо- и электрокардиографии. Еще один признак благоприятного послеоперационного прогноза – снижение потребности в диуретической терапии вплоть до полной отмены препаратов через 3–7 сут после операции.

### Осложнения операции

1. **Кровотечение** в легочную ткань относится к наиболее опасным осложнениям операции. Основная причина – локальная перфорация ЛА вследствие чрезмерного углубления плоскости эндартерэктомии или диффузное пропотевание крови через истонченную стенку сосуда в условиях сохраняющегося повышенного давления. Лечение такого кровотечения – трудная и не всегда выполнимая задача.

2. **Реперфузионный отек** возникает вследствие неподготовленности русла новооткрытых ветвей к повышенному давлению крови и потоку. Немаловажную роль играют и факторы общего воздействия операции на легкие – повышенная проницаемость русла, сниженное онкотическое давление плазмы, иммунный ответ. Значительные усилия хирургов и intensivистов должны быть направлены на коррекцию этих изменений в течение первых 3–4 сут.

3. **Тромбоз/тромбоэмболия ЛА.** При своевременном назначении антикоагулянтов риск этого осложнения минимален. Однако в случае развития возникает непосредственная угроза жизни больного. Ранее 2-й недели послеоперационного периода проведение тромболитической терапии невозможно, поэтому лечение может быть направлено только на прямую дезоблитерацию легочного русла либо на консервативное ведение посредством антикоагулянтов.

4. **Правожелудочковая недостаточность.** Особенно подвержены развитию этого осложнения больные с признаками выраженной дисфункции правого желудочка до операции. С положительной стороны в лечении этого

состояния показали себя легочные вазодилататоры – оксид азота и илопрост.

5. **Тампонада сердца/кровотечение.** Возникают по причине достаточно интенсивной терапии антикоагулянтами и лечатся по общим правилам.

### Наблюдение после операции

После выписки из стационара пациент может постепенно увеличивать физическую активность. Следует строго контролировать водный баланс посредством контроля массы тела. Контрольную катетеризацию для определения дальнейшей тактики ведения больного проводят через 6–12 мес после операции. При хорошей переносимости средних и интенсивных физических нагрузок и низком систолическом давлении в ЛА (по эхокардиографии) может быть достаточным контроль неинвазивными методами (сцинтиграфия, магнитно-резонансная томография или КТ-ангиопульмонография).

Случаи остаточной легочной гипертензии с сопротивлением более 500 дин·с·см<sup>-5</sup> относительно редки. Для лечения состояния могут быть применены эндоваскулярные методы и медикаментозная терапия. Мы рекомендуем проводить баллонную ангиопластику ЛА не ранее 12 мес после операции. В некоторых случаях возможно выполнение повторной операции ТЭА или трансплантации легких.

Недавно была проведена оценка среднесрочных и отдаленных результатов ТЭА. Выживаемость к 10-му году после операции составила 75–80% [2, 5]. Как и в отношении ранних результатов, основными факторами, влияющими на отдаленный прогноз, являются тяжесть остаточной легочной гипертензии, функциональный класс сердечной недостаточности и риск повторных тромбоэмболических событий [5].

### Заключение

У больных ХТЭЛГ операции ТЭА из ЛА высокоэффективны и безопасны при выполнении операции в клинике, имеющей опыт работы с такими больными. Операция должна быть проведена в ближайшие недели от момента установки диагноза ХТЭЛГ. У больных высокой легочной гипертензией отсрочка момента операции на несколько месяцев или лет несет в себе как риски, ассоциированные с легочной гипертензией, так и риски прогрессирования необратимого поражения микроваскулярного русла.

### Литература/References

1. Madani MM, Auger W, Pretorius V. Pulmonary Endarterectomy: Recent Changes in a Single Institution's Experience of More Than 2,700 Patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 97–103.
2. Mayer E, Jenkins D, Lindner J et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 702–10.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. М., 2015. / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniu khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii. M., 2015. [in Russian]
4. Легочная гипертензия. Под ред. И.Е.Чазовой, Т.В.Мартынюк. М., 2015. / Legochnaia gipertenziia. Pod red. I.E.Chazovoi, T.V.Martyniuk. M., 2015. [in Russian]
5. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Results From an International Prospective Registry. *Circulation* 2016; 133: 859–71.
6. Акчурин П.С., Мершин К.В., Табакьян Е.А. и соавт. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: современные тенденции и собственный опыт. *Евразийский кардиол. журн.* 2016; 2: 40–7. / Akchurin P.S., Mershin K.V., Tabak'ian E.A. i soavt. Khirurgicheskoe lechenie khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii: sovremennye tendentsii i sobstvennyi opyt. *Evraziiskii kardiol. zhurn.* 2016; 2: 40–7. [in Russian]
7. Lang IM, Klepetko W. Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, a Frequently Undiagnosed Condition. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62 (2): 120–5.
8. Adams A, Fedullo PF. Postoperative Management of the Patient Undergoing Pulmonary Endarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18: 250–6.
9. Moser KM, Braunwald NS. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1973; 64 (1): 29–35.
10. Савельев В.С., Яблоков Ю.Г., Кириенко А.И. Массивная тромбоэмболия легочной артерии. М.: Медицина, 1990; с. 263. / Save'ev V.S., Iablokov Yu.G., Kirienko A.I. Massivnaia tromboemboliia legochnoi arterii. M.: Meditsina, 1990; s. 263. [in Russian]
11. Чернявский А.М., Альсов С.А., Аляпкина Е.М. Первый опыт хирургического лечения хронической тромбоэмболии легочной артерии. *Дальневост. мед. журн.* 2007; 2: 63–5. / Cherniavskii A.M., Al'sov S.A., Aliapkina E.M. Pervyi opyt khirurgicheskogo lecheniia khronicheskoi tromboembolii legochnoi arterii. *Dal'nevost. med. zhurn.* 2007; 2: 63–5. [in Russian]
12. Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1203–11.
13. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–29.
14. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637–48.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Акчурин Ренат Сулейманович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Мершин Кирилл Вячеславович** – врач-хирург отд. сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: kirill\_mershin@mail.ru

**Лепилин Михаил Григорьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием анестезиологии и реанимации ФГБУ РКНПК

**Королев Сергей Владимирович** – канд. мед. наук, зав. отд. сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Табакьян Евгений Аведикович** – ст. науч. сотр. лаб. искусственного и вспомогательного кровообращения ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

# Что мы знаем о кандесартане: возможности клинического применения

Н.В.Добрынина<sup>✉</sup>

ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова. 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 7

Сартаны – одна из самых молодых групп антигипертензивных лекарственных препаратов, однако их эффективность во многих клинических ситуациях убедительно доказана. Кандесартан – один из самых изученных сартанов. Он обладает выраженным дозозависимым длительным антигипертензивным эффектом, органопротективными свойствами: уменьшает гипертрофию левого желудочка, защищает от мозгового инсульта, дает нефропротективный эффект, замедляет прогрессирование хронической сердечной недостаточности и предупреждает развитие пароксизмов фибрилляции предсердий. Он не только метаболически нейтрален, но и способен повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и оказывать благоприятное действие на показатели липидного обмена. Таким образом, кандесартан соответствует всем требованиям к современным лекарственным препаратам.

**Ключевые слова:** ренин-ангиотензин-альдостероновая система, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, сартаны, кандесартан, Гипосарт.

<sup>✉</sup>lec.roccd@gmail.com

**Для цитирования:** Добрынина Н.В. Что мы знаем о кандесартане: возможности клинического применения. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 67–69.

## What we know about candesartan: clinical applications

N.V.Dobrynina<sup>✉</sup>

I.P.Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russian Federation, Ryazan, ul. Vysokovol'naiia, d. 9

Sartans – one of the youngest groups of antihypertensive drugs, but their efficacy in many clinical situations convincingly proved. Candesartan – one of the most studied sartans. It has a pronounced dose-dependent long-term antihypertensive effect, reduces left ventricular hypertrophy, protects from stroke, renal protection gives effect, slows the progression of chronic heart failure and prevents the development of paroxysmal atrial fibrillation. It not only metabolically neutral but also capable of increasing the sensitivity of peripheral tissues to insulin and exert a beneficial effect on lipid metabolism. That is candesartan meets all requirements for modern medicines.

**Key words:** renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin II receptor blockers, sartans, candesartan, Gipsart.

<sup>✉</sup>lec.roccd@gmail.com

**For citation:** Dobrynina N.V. What we know about candesartan: clinical applications. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 67–69.

Влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на процесс формирования сердечно-сосудистых заболеваний, их факторов риска и осложнений в настоящее время не подвергается сомнению [1–3].

РААС является ферментным каскадом циркулирующей и тканевой нейроэндокринных систем [4]. Биологически активным конечным продуктом РААС является ангиотензин II (АТ II). В органах и тканях найдено несколько рецепторов к АТ II: АТ<sub>1</sub>, АТ<sub>2</sub>, АТ<sub>3</sub>, АТ<sub>4</sub> [4, 5]. Основные сердечно-сосудистые эффекты АТ II, такие как увеличение сосудистого тонуса, задержка натрия и воды, пролиферативные изменения в сосудистой стенке, развитие гипертрофии левого желудочка, гломерулосклероза, увеличение активности симпатической нервной системы, проаритмогенный эффект, реализуются посредством АТ<sub>1</sub>-рецепторов, тогда как все остальные виды рецепторов остаются относительно малоактивными [4–8]. Именно поэтому блокада АТ<sub>1</sub>-рецепторов в настоящее время является самым привлекательным способом снижения активности РААС и, соответственно, влияния на развитие и течение сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

В настоящее время существуют два способа блокады АТ<sub>1</sub>-рецепторов. Первый – с помощью ингибирования ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который превращает малоактивный АТ I в АТ II. Данным механизмом действия обладают появившиеся в 1970-х ингибиторы АПФ (ИАПФ). В настоящее время это бесспорно многочисленная, хорошо изученная с точки зрения доказательной медицины и широко применяемая для лечения разных заболеваний группа лекарственных препаратов [9]. Однако в настоящее время доказано, что при инактивации АПФ в процесс образования АТ II включаются альтернативные пути (химазный, эндопептидазный, с помощью тканевого активатора плазминогена и др.), что приводит к так называемому «эффекту ускользания», который в клинической практике проявляется постепенным снижением эффективности принимаемого ранее и бывшего эффективным ИАПФ [9].

Второй способ блокады АТ<sub>1</sub>-рецепторов – это непосредственная блокада данных рецепторов, при этом АПФ со-

храняет свою физиологическую активность. Вторым механизмом действия обладают препараты появившейся лишь в 1990-е годы группы, которую называют блокаторами рецепторов к АТ II (БРА), или сартанами. Кроме прямого сартаны обладают еще и опосредованным действием: инактивируя АТ<sub>1</sub>-рецепторы, они вызывают образование различных эффекторных пептидов РААС, которые в свою очередь активируют АТ<sub>2</sub>-, АТ<sub>3</sub>-, АТ<sub>4</sub>-рецепторы, приводя к дополнительной вазодилатации, повышению натрийуреза, антипролиферативному действию, увеличению почечного кровотока, снижению гидравлического давления в почечных клубочках и другим плейотропным эффектам [10].

Долгое время группа сартанов находилась как бы «в тени» ИАПФ и использовалась лишь при плохой переносимости последних, в первую очередь при развитии сухого кашля. Однако в последние несколько десятилетий накоплена огромная доказательная база, и БРА перестали быть только резервными препаратами. В настоящее время в России зарегистрированы практически все имеющиеся в мире сартаны: валсартан, лозартан, ирбесартан, кандесартан, олмесартан, телмисартан, эпросартан. Все они, имея общий механизм действия, очень неоднородны по своим фармакокинетическим, фармакодинамическим, а соответственно, и терапевтическим свойствам [9].

Во-первых, часть сартанов являются активными лекарствами. Это валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан. Другие препараты метаболизируются в стенке желудочно-кишечного тракта и в печени, превращаясь из пролекарств в активные метаболиты. Пролектарствами являются лозартан, кандесартан, олмесартан, азилсартан [9, 11]. Эффективность пролекарств зависит от состояния желудочно-кишечного тракта. Так, биодоступность лозартана очень высока (более 30%), но при этом только 14% препарата после прохождения через печень становится активным метаболитом EXP3174 [4].

Во-вторых, сартаны имеют разную степень связывания с АТ<sub>1</sub>-рецепторами. По способности связываться с рецепторами БРА разделяются на конкурентные и неконкурентные (необратимые) [12]. Эпросартан, лозартан и валсартан

являются конкурентными антагонистами АТ<sub>1</sub>-рецепторов. Это значит, что при повышении АТ II в организме, например при снижении объема циркулирующей крови, данные препараты «уступают» рецептору агонисту и перестают выполнять свою задачу. Кандесартан, олмесартан, телмисартан и активный метаболит лозартана EXP3174 являются необратимыми ингибиторами АТ<sub>1</sub>-рецепторов, уменьшая силу связывания с рецептором в указанной последовательности. Т.е. самой прочной и длительной связью с АТ<sub>1</sub>-рецептором обладает кандесартан. Это значит, что даже в условиях избыточного накопления АТ II не может вытеснить препарат из связи с рецептором, более того, накапливаясь в организме, кандесартан может повторно связываться с рецептором [4, 6, 9, 13]. Клинически этот феномен обеспечивает длительное действие препарата.

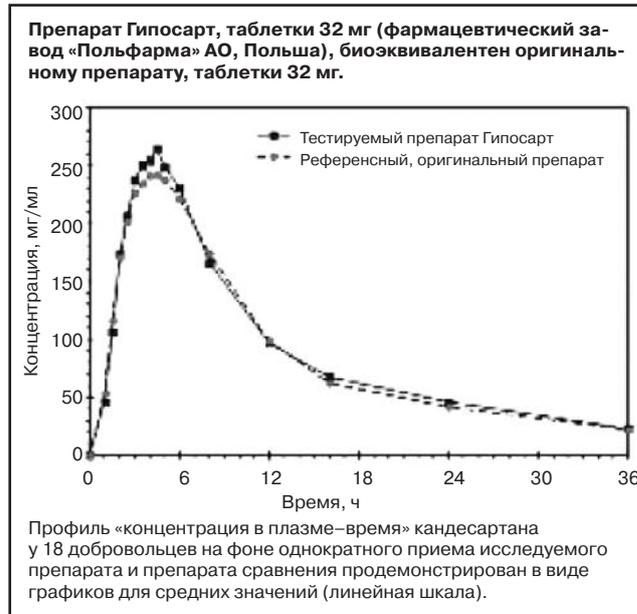
Кандесартан изучали в открытом исследовании, назначая больным, имеющим нормальные цифры артериального давления (АД), кандесартан или амлодипин, получив при этом в группе кандесартана большее предотвращение утреннего подъема АД [14]. Нужно отметить, что длительность действия важна для случаев невольного пропуска приема лекарственного препарата. Кандесартан изучался в дозе 8 и 16 мг, а также в комбинации с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг. Исследование остаточного действия проводилось на фоне 48-часового пропуска приема медикамента, что по данным суточного мониторинга АД не вызвало значимого повышения АД по сравнению со временем после планового приема препарата [7, 15].

Антигипертензивная эффективность кандесартана изучена в многочисленных исследованиях с участием более 2 тыс. пациентов продолжительностью от 4 до 12 нед [7, 16]. В этих исследованиях кандесартан назначался в дозах от 2 до 32 мг в основном в виде монотерапии и продемонстрировал хороший дозозависимый антигипертензивный эффект, начало которого отмечалось уже через 2 нед, а к 4-й неделе наступал максимум интенсивности действия препарата. Антигипертензивный эффект не зависел от пола и расовой принадлежности больного. Не было отмечено и гипотензии первой дозы, даже при назначении пожилым пациентам [7, 16]. При этом препарат хорошо переносился, в том числе и в высокой дозе 32 мг/сут [7, 17, 18]. Кроме того, проводились исследования по сравнительной эффективности антигипертензивных препаратов других групп (амлодипин, эналаприл) и кандесартана, в которых последний превосшел препараты сравнения по снижению систолического и диастолического АД [7, 17, 18]. Если говорить о сравнении антигипертензивного эффекта кандесартана и других БРА, то в ряде исследований [19–21] было показано небольшое (в среднем не более 3 мм рт. ст.), но достоверное преимущество кандесартана по сравнению с лозартаном, олмесартаном и другими препаратами этой же группы.

В лечении больных артериальной гипертензией важно не только достижение целевых уровней АД, но и **защита органов-мишеней**. Кандесартан и в этом аспекте изучен достаточно хорошо.

Так, в проспективных многоцентровых исследованиях SATCH и CASE-J показано, что при одинаково эффективном контроле АД в течение 24–48 нед кандесартан вызывал достоверно более выраженное снижение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), чем эналаприл или амлодипин [22, 23]. Подобный эффект, но уже у больных с метаболическим синдромом, был доказан в исследовании SARA [24]. Кроме того, кандесартан показал свою способность снижать степень гипертрофии ЛЖ у больных неструктивной гипертрофической кардиомиопатией [23]. Снижение частоты случаев нефатального инсульта у пожилых больных при приеме кандесартана было доказано в исследовании SCOPE [25].

При хронической болезни почек IV–V стадий кандесартан способен достоверно уменьшать протеинурию и креа-



тиниению [26, 27], но не более чем препараты других групп, в частности ИАПФ. Однако при его применении у больных АГ и хронической болезнью почек I–V стадий отмечались достоверное снижение сердечно-сосудистых осложнений и смерти, более низкая частота встречаемости гиперкалиемии по сравнению с другими БРА и ИАПФ. В исследовании SECRET показаны эффективность и безопасность кандесартана у больных с пересаженной почкой [7].

В исследовании и подисследованиях CHARM выявлено, что кандесартан высокоэффективен при хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной систолической функцией ЛЖ. А при ХСН с сохраненной функцией ЛЖ, равно как и ХСН со сниженной функцией ЛЖ, применение кандесартана приводило к снижению частоты возникновения фибрилляции предсердий на 17,7–22% [6, 28].

Сартаны, как и класс ИАПФ, являются метаболически нейтральными, т.е. не оказывают неблагоприятного влияния на липидный и углеводный состав крови, а также не вызывают гиперурикемию. Более того, в многочисленных экспериментальных исследованиях показано, что за счет стимуляции ядерных рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR), БРА способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и оказывать благоприятное действие на показатели липидного обмена [25, 29]. Причем оба эффекта сопоставимы с эффектом пероральных гипогликемических и холестерин-снижающих лекарственных препаратов. Подобные данные были получены и в клинических исследованиях: при применении кандесартана достоверно ниже частота впервые выявленного сахарного диабета, особенно у лиц с ожирением [6, 25, 29].

Кроме того, нельзя не обозначить, что в настоящее время имеются данные о возможном антиатеросклеротическом потенциале кандесартана [30] и о пользе использования кандесартана в остром периоде инсульта для умеренного снижения АД [31].

Итак, кандесартан, являясь современным лекарственным средством, эффективен и безопасен для лечения больных АГ, ХСН и другой сердечно-сосудистой патологией. Однако долгое время этот препарат редко применялся в нашей стране из-за высокой стоимости. С появлением генериков использование кандесартана в широкой клинической практике стало более доступным. Одним из таких генериков является препарат Гипосарт (производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша) с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату (см.

рисунк) [32]. Последний факт дает нам основание экстраполировать те эффекты, которые получены при изучении оригинального препарата, на Гипосарт. Таким образом, в настоящее время мы можем предложить нашим пациентам качественное лечение по доступной цене.

#### Литература/References

1. Пиляревский С.Р. Современные возможности блокады ренин-ангиотензиновой системы: остаются ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента препаратами первого ряда? *Consilium Medicum*. 2010; 12 (5): 18–23. / Giliarevskii S.R. Sovremennye vozmozhnosti blokady renin-angiotenzinovoï sistemy: ostaiutsia li inhibitory angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta preparatami pervogo riada? *Consilium Medicum*. 2010; 12 (5): 18–23. [in Russian]
2. Остроумова О.Д., Хорьков С.А., Копченков И.И. Возможности антагонистов рецепторов к ангиотензину II в органопротекции у больных с артериальной гипертензией. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 29–37. / Ostroumova O.D., Khor'kov S.A., Kopchenov I.I. Vozmozhnosti antagonistorov retseptorov k angiotenzinu II v organoproteksii u bol'nykh s arterial'noi gipertoniei. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 29–37. [in Russian]
3. Смирнова Е.А., Лиферов Р.А., Якушин С.С. Распространенность и оценка эффективности медикаментозной терапии артериальной гипертензии в Рязанской области. *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П.Павлова*. 2008; 4: 73–9. / Smirnova E.A., Liferov R.A., Yakushin S.S. Rasprostranennost' i otsenka effektivnosti medikamentoznoi terapii arterial'noi gipertonii v Riazanskoï oblasti. *Ros. med.-biol. vestn. im. akad. I.P.Pavlova*. 2008; 4: 73–9. [in Russian]
4. Захарова Н.В., Кузьмина-Крутецкая С.Р. Клиническая фармакология сартанов: класс-эффект и фармакодинамические особенности препаратов. *Системные гипертензии*. 2011; 7 (3): 12–7. / Zakharova N.V., Kuz'mina-Kruteskaia S.R. Klinicheskaia farmakologiya sartanov: klass-effekt i farmakodinamicheskie osobennosti preparatov. *Systemic Hypertension*. 2011; 7 (3): 12–7. [in Russian]
5. Burnier M. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. *Circulation* 2001; 103: 904–12.
6. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 68–73. / Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V. Osobennosti primeneniia kandesartana v klinicheskoi praktike. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 68–73. [in Russian]
7. Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф. Преимущества кандесартана в лечении артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2014; 10 (2): 42–6. / Ostroumova O.D., Bondarets O.V., Guseva T.F. Preimushchestva kandesartana v lechenii arterial'noi gipertonii. *Systemic Hypertension*. 2014; 10 (2): 42–6. [in Russian]
8. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса. Изд. 4-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 392–6. / *Klinicheskaia farmakologiya*. Pod red. V.G.Kukesa. Izd. 4-e. M.: GEO-TAR-Media, 2008; s. 392–6. [in Russian]
9. Морозова Т.Е. Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана. *Системные гипертензии*. 2013; 9 (2): 34–9. / Morozova T.E. Sartany v lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenziei vysokogo riska: vozmozhnosti kandesartana. *Systemic Hypertension*. 2013; 9 (2): 34–9. [in Russian]
10. Пиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее. *Сердечная недостаточность*. 2015; 16 (5): 303–10. / Giliarevskii S.R., Golshmid M.V., Kuz'mina I.M. Dokazatel'naiia istoriia kandesartana: proshloe, budushchee i nastoiashchee. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2015; 16 (5): 303–10. [in Russian]
11. Israïli ZH. Clinical of angiotensin II (AT I) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14 (Suppl. 1): 73–86.
12. Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens* 2000; 13 (1 pt 2): 188–248.
13. Le MT, De Bakker JP, Hanyady L et al. Ligand binding and functional properties of human angiotensin AT I receptors in transiently and stably expressed CHO-K1 cell. *Eur J Pharmacol* 2005; 513 (1–2): 35–45.
14. Minatoquchi S, Aoyama T, Kawai N et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press* 2013; 22.
15. Weisser B, Gerwe M, Funken C. Investigation of the antihypertensive long-term action of candesartan cilexetil in different dosages under the influence therapy-free intervals. *Arzneimittelforschung* 2005; 55 (9): 501–13.
16. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Тарапата Н.П. Обоснование, опыт и перспектива применения кандесартана цилексетила. *Клин. фармакология и терапия*. 2001; 1: 92–6. / Kobalava Zh.D., Sklizkova L.A., Tarapata N.P. Obosnovanie, opyt i perspektiva primeneniia kandesartana tsileksetila. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2001; 1: 92–6. [in Russian]
17. Lee HY, Hong BK, Chung WJ et al. Phase IV, 8-week, multicenter, randomized, active treatment-controlled, parallel group, efficacy and tolerability of candesartan cilexetil combined with hydrochlorothiazide in Korean adults with stage II hypertension. *Clin Ther* 2011; 33 (8): 1043–56.
18. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil in update of its use in essential hypertension. *Drugs* 2002; 62: 1253–87.
19. Bakris G, Gradman A, Reif M et al and the CLAIM Study Investigators. Antihypertensive efficacy of candesartanin comparison to losartan: the CLAIM Study. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 16–21.
20. Vidi DG, While WB, Ridley E et al and the CLAIM Study Investigators. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartanin cilexetil in comparison to losartan. CLAIM Study II. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 475–80.
21. Hasegawa H, Takano H, Kameda E et al. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan or losartan, to candesartan on morning hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 86–91.
22. Escobar C, Barrios V, Calderon A et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptor blocker-based regimen in hypertensive patients with the metabolic syndrome: data from the SARA Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 208–14.
23. Penicka M, Gregor P, Kerekes R et al. Candesartan use in Hypertrophic And Non-obstructive Cardiomyopathy Estate (CHANCE) Study. The effects of candesartan on left ventricular hypertrophy and function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: a pilot, randomized study. *J Mol Diagn* 2009; 11: 35–41.
24. 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.
25. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. HIJ-CREATE Investigators. Angiotensin II receptor blockerbased vs. nonangiotensin II receptor blockerbased therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *Eur Heart J* 2009; 30: 1203–12.
26. De Rosa MJ. Angiotensin II receptor blockers and cardioprotection. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 1047–63.
27. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P et al. SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 893–900.
28. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA et al. CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152: 86–92.
29. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6 (9): 1195–201.
30. Suzuki T, Nozawa T, Fujii N et al. Combination therapy of candesartan with statin inhibits progression of atherosclerosis more than statin alone in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2011; 22: 352–35.
31. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–703.
32. Отчет о результатах исследования CNDN-01 «Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Гипосарт, таблетки 32 мг, Фармацевтический завод «Польфарма» АО (Польша), и Атаканд®, таблетки 32 мг, «АстраЗенека АВ» (Швеция), с участием здоровых добровольцев». Москва, 2013. / Otchet o rezultatakh issledovaniia CNDN-01 «Otkrytoe, randomizirovannoe, perekrestnoe issledovanie sravnitel'noi farmakokinetiki i biokvivalentnosti preparatov Giposart, tabletki 32 mg, Farmatsevticheskii zavod «Pol'farma» AO (Pol'sha), i Atakand®, tabletki 32 mg, «AstraZeneka AB» (Shvetsiia), s uchastiem zdorovykh dobrovol'tsev». M., 2013. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Добрынина Наталья Валентиновна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО РязГМУ. E-mail: lec.rocod@gmail.com

# Место розувастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

А.А.Ялымов<sup>✉</sup>, Г.Г.Шехян, А.М.Щикота, В.С.Задюченко

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Атеросклероз и его основные осложнения продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности западных стран и России. Повышение уровня общего холестерина за счет липопротеидов низкой плотности, по данным ряда эпидемиологических исследований, является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза. Клинические исследования позволили обозначить целевые уровни липидов и липопротеидов в крови, которые ассоциированы с минимальным риском развития смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых осложнений у пациента. Только достижение целевых липидных значений на фоне медикаментозных и немедикаментозных вмешательств является тем индикатором, по которому оценивается эффективность проводимых профилактических мероприятий против атеросклероза. Изучение эффектов розувастатина проведено в программе GALAXY, в которую вошли более 170 тыс. больных. За прошедшие 10 лет завершены ряд исследований розувастатина по изучению гиполипидемической эффективности и влиянию на маркеры воспаления (исследования ARIES, COMETS, DISCOVERY, EXPLORER, MERCURI I-II, ORBITAL, PULSAR, STELLAR и др.), воздействию розувастатина на регрессию атеросклероза по суррогатным точкам (METEOR, ORION, ASTEROID) и влиянию лечения этим статином на сердечно-сосудистую и общую смертность в специальных популяциях (CORONA, AVRORA, JUPITER). Появление качественных генериков розувастатина (и в частности препарата Тевастор<sup>®</sup>, фармацевтическая компания «Тева») позволило сделать современную гиполипидемическую терапию более доступной для пациентов. Результаты сравнительных клинических исследований продемонстрировали полную биоэквивалентность препарата Тевастор<sup>®</sup> и оригинального розувастатина. Тевастор<sup>®</sup> является эффективным препаратом, препятствующим развитию тяжелых ишемических исходов (сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда) и прогрессированию сердечной недостаточности. Благоприятное влияние препарата Тевастор<sup>®</sup> проявляется в уменьшении частоты эпизодов ишемии и их продолжительности, повышении антиаритмического эффекта проводимого лечения, улучшении показателей центральной гемодинамики, замедлении процессов ремоделирования левого желудочка. Этот статин хорошо переносится, его профиль безопасности сравним с таковыми для других доступных статинов. Таким образом, Тевастор<sup>®</sup> можно рассматривать как средство, улучшающее прогноз и течение ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** дислипидемии, атерогенные липопротеиды, атеросклероз, ингибиторы редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А, статины, розувастатин, плейотропные эффекты.

<sup>✉</sup>ayalymov@gmail.com

**Для цитирования:** Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Щикота А.М., Задюченко В.С. Место розувастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 70–76.

## Role of rosuvastatin in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease

A.A.Yalymov<sup>✉</sup>, G.G.Shekhyan, A.M.Shchikota, V.S.Zadionchenko

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Atherosclerosis and the main complications of atherosclerosis continue to dominate in the structure of morbidity and mortality in Western countries and Russia. Total cholesterol level increase due to low-density lipoprotein, according to the results of epidemiological studies is one of the major risk factors for the development and progression of atherosclerosis. Clinical studies helped to determine the target blood lipid and lipoprotein levels, which were associated with minimal risk of fatal and nonfatal cardiovascular events. Only the achievement of target lipid levels associated with drug application and non-drug acting is the predictor to estimate the efficacy of activity in prevention of atherosclerosis. The GALAXY programme was held to investigate rosuvastatin effect and enrolled over 170 000 patients. Over the past 10 years, the series of studies of rosuvastatin application concerning the hypolipidemic efficacy and the effects on the markers of inflammation (such as ARIES, COMETS, DISCOVERY, EXPLORER, MERCURI I-II, ORBITAL, PULSAR, STELLAR, etc.), of rosuvastatin impact on regression of atherosclerosis according to surrogate endpoints (METEOR, ORION, ASTEROID) and of rosuvastatin effects on cardiovascular and total mortality in special populations (CORONA, AVRORA, JUPITER) were completed. The appearance of qualitative generic rosuvastatin (and in particular the drug Tevastor<sup>®</sup>, Teva Pharmaceuticals) has made the modern hypolipidemic therapy more accessible to patients. The results of comparative clinical studies have demonstrated that Tevastor<sup>®</sup> is totally bioequivalent to the original rosuvastatin. Tevastor<sup>®</sup> is an effective drug preventing bad ischemic outcomes (cardiovascular death, stroke, myocardial infarction) and the progression of heart failure. The favorable effect of Tevastor<sup>®</sup> is the decrease in the frequency of ischemic episodes and their duration, the increase of the antiarrhythmic treatment effect, the improvement of central hemodynamics parameters and Tevastor<sup>®</sup> is slowing down the process of left ventricular remodeling. Tevastor<sup>®</sup> is well tolerated «statin» and has a comparable safety profile to other available statins. Thus, Tevastor<sup>®</sup> can be considered as a drug improving the prognosis and the course of several cardiovascular diseases.

**Key words:** dyslipidemia, atherogenic lipoproteins, atherosclerosis, the HMG-CoA reductase inhibitors, statins, rosuvastatin, pleiotropic effects.

<sup>✉</sup>ayalymov@gmail.com

**For citation:** Yalymov A.A., Shekhyan G.G., Shchikota A.M., Zadionchenko V.S. Role of rosuvastatin in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 70–76.

Атеросклероз и его осложнения, такие как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности западных стран и России. В странах Европейского Союза экономические потери, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), достигли в 2005 г. 169 млрд евро, из которых 105 млрд составили расходы на их лечение, а 64 млрд пришлось на потери, понесенные в результате снижения производительности труда, преждевременной смерти больных и т.д. На научных сессиях Американской коллегии кардиологии (2007 г.) были представлены данные, свиде-

тельствующие о том, что прямые убытки мирового сообщества от ССЗ составляют более 400 млрд в год, каждые 26 с в мире случается один ИМ, каждые 40 с – один инсульт. В большинстве развитых стран (США, Великобритания, Швеция, Финляндия) в последние десятилетия были приняты государственные программы по профилактике и лечению ССЗ, что позволило снизить сердечно-сосудистую смертность более чем на 50% [1].

Современные подходы, направленные на снижение сердечно-сосудистой и общей смертности, включают: эффективную первичную немедикаментозную и медикаментоз-

ную профилактику атеросклероза; широкое внедрение образовательных программ для врачей и пациентов; использование современных методов диагностики ССЗ (ядерно-магнитный резонанс, измерение толщины комплекса интима-медиа, внутрикоронарное ультразвуковое исследование – УЗИ); применение современных лекарственных средств, влияющих на прогноз ( $\beta$ -адреноблокаторы, ацетилсалициловая кислота, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины); целевые государственные программы профилактики заболеваний (например, артериальной гипертензии или инсульта) [1–4].

В настоящее время ССЗ, обусловленные атеросклерозом, являются основной причиной смерти населения в мире. К атеросклерозу приводят разные факторы риска, среди которых первостепенную роль играют нарушения процессов синтеза и транспорта холестерина (ХС). Формирование атеросклеротической бляшки в артериях напрямую связано с повышением в крови содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), способных модифицироваться и доставлять в сосудистую стенку избыточное количество ХС. Повышение уровня ХС за счет ЛПНП, по данным ряда эпидемиологических исследований, является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза. При появлении дислипидемии вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) увеличивается в 1,6 раза, но если дислипидемия выявляется у пациента с ССЗ, то вероятность развития ССО возрастает до 6 раз [1, 5].

Клинические исследования позволили обозначить целевые уровни липидов и липопротеинов в крови, которые ассоциированы с минимальным риском развития смертельных и несмертельных ССО у пациента. Только достижение целевых липидных значений на фоне медикаментозных и немедикаментозных вмешательств является тем индикатором, по которому оценивается эффективность проводимых профилактических мероприятий против атеросклероза. При назначении терапии статинами следует ориентироваться на величину сердечно-сосудистого риска (ССР) пациента, определяемую, например, посредством таблицы SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation). Зная величину ССР, можно прогнозировать вероятность развития смертельных ССО в ближайшие 10 лет у пациентов без ССЗ. Если величина ССР < 5%, то риск у пациента низкий, на высокий риск указывает значение от 5 до 10%, а на очень высокий – более 10%. Исследования последних лет демонстрируют четкую закономерность: чем выше риск ССО пациента – тем больше клиническая польза статинов [1].

К категориям очень высокого и высокого ССР относят больных с любыми клиническими проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС) – стабильной и нестабильной стенокардией, ИМ, а также после инвазивных вмешательств на коронарных артериях и реваскуляризации. Высокий ССР имеют больные с эквивалентами ИБС: с периферическим атеросклерозом (перемежающейся хромотой), цереброваскулярной атеросклеротической болезнью (атеросклерозом мозговых артерий, транзиторной ишемиче-

ской атакой, инсультом), аневризмой аорты, сахарным диабетом (СД) типов 2 и 1 с микроальбуминурией. В группы высокого риска часто попадают пациенты и без ИБС, но с двумя факторами риска или со значительным повышением уровня одного фактора риска, например общего ХС до 8 ммоль/л и более, или ЛПНП до 6 ммоль/л и более, или артериального давления от 180/110 мм рт. ст. и более [1, 5].

В соответствии с национальными и международными рекомендациями для адекватной профилактики прогрессирования сосудистого атеросклероза необходимым условием является снижение уровня ХС до целевого. Но, как показали проведенные исследования, статины существенно различаются по своей способности влиять на содержание ХС и триглицеридов (ТГ) в плазме крови, поэтому большинство врачей отдают предпочтение препаратам, позволяющим достичь наибольшего гиполипидемического эффекта ценой назначения меньших доз медикамента [1].

**Ингибиторы редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А – ГМГ-КоА-редуктазы (статины)** благодаря своей доказательной базе в снижении ССО занимают лидирующее положение в лечении больных с ИБС и атеросклерозом. По данным рандомизированных клинических исследований 4S (симвастатин 20–40 мг/сут) и GREACE (аторвастатин 24 мг/сут), снижение ССО у больных с ИБС может достигать более 40%. Согласно данным метаанализа рандомизированных исследований с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, снижение уровня ЛПНП при монотерапии этими препаратами в среднем на 30% приводит к снижению количества ССО также примерно на 1/3. С момента первого клинического использования статинов в начале 1970-х годов в Японии в мире зарегистрировано уже более 7 статинов – ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин (см. таблицу). Статины IV поколения розувастатин и питавастатин обладают наибольшей активностью в отношении фермента ГМГ-КоА-редуктазы и способны снижать уровень ЛПНП в начальных дозах на 45–50% от исходных значений. Розувастатин, один из самых сильных статинов, зарегистрирован в большинстве европейских стран в 2003 г., в Российской Федерации – в 2004 г. [5].

По мнению многих авторов, наиболее активным гиполипидемическим средством является розувастатин. Однако до последнего времени на отечественном фармацевтическом рынке розувастатин был представлен единственным оригинальным препаратом, высокая стоимость которого являлась существенным препятствием к его широкому применению. Появление качественных генериков розувастатина (и в частности препарата Тевастор®, фармацевтическая компания «Тева») позволило сделать современную гиполипидемическую терапию более доступной для пациентов. Результаты сравнительных клинических исследований продемонстрировали полную биоэквивалентность препарата Тевастор® и оригинального розувастатина (см. рисунок).

Изучение эффектов розувастатина проведено с участием более 170 тыс. пациентов в программе GALAXY. За про-

#### Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Поколение	Международное название	Торговое название в РФ	Суточная доза, мг*
I	Ловастатин	Мевакор	10–80
	Симвастатин	Зокор	10–80
	Правастатин	Липостат	10–40
II	Флувастатин	Лескол	20–80
III	Аторвастатин	Липримар	10–80
IV	Питавастатин	Не зарегистрирован	1–4
	Розувастатин	Крестор	5–40

\*Начальная и максимальная суточные дозы, разрешенные Food and Drug Administration, США.

шедшие 10 лет завершен ряд исследований розувастатина по изучению гиполипидемической эффективности и влияния на маркеры воспаления (исследования ARIES, COMETS, DISCOVERY, EXPLORER, MERCURI I-II, ORBITAL, PULSAR, STELLAR и др.), влиянию розувастатина на регрессию атеросклероза по суррогатным точкам (METEOR, ORION, ASTEROID) и по влиянию лечения этим статином на сердечно-сосудистую и общую смертность в специальных популяциях (CORONA, AVRORA, JUPITER) [6–16].

### Клиническая фармакология розувастатина

Розувастатин (Тевастор®) является полностью синтетическим ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы и представляет собой производное метан-сульфонамид-пиримидина и N-метан-сульфонил-пирролзамещенной 3,5-гидроксигептеновой кислоты. Установлено, что аффинность Тевастора к активному центру ГМГ-КоА-редуктазы в 4 раза превышает сродство естественного субстрата этого фермента, благодаря чему розувастатин является существенно более мощным ингибитором синтеза ХС в гепатоцитах, чем другие доступные в настоящее время статины [1].

Розувастатин селективно обратимо и конкурентно ингибирует связывание ГМГ-КоА-редуктазы с субстратом (ГМГ-КоА) и неконкурентно – с косубстратом (никотинамидадениндинуклеотидфосфат). В результате блокируется синтез мевалоновой кислоты из ГМГ-КоА, что приводит к снижению скорости синтеза ХС в клетках печени. В ответ на снижение содержания ХС в гепатоцитах увеличивается число рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени, повышаются захват и катаболизм ЛПНП, а также ингибируется синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), в результате чего уменьшается общее количество ЛПНП и ЛПОНП. Кроме того, розувастатин снижает содержание в плазме крови ТГ, аполипопротеина В (АпоВ), уменьшает соотношения ЛПНП/липопротеины высокой плотности (ЛПВП), общий ХС/ЛПВП, АпоВ/аполипопротеин А-1 (АпоА-1), а также повышает концентрацию ЛПВП и АпоА-1.

Биодоступность Тевастора при приеме внутрь составляет примерно 20% (т.е. сравнима с биодоступностью оригинального розувастатина, аторвастатина, флувастатина и правастатина, но превышает таковую для симвастатина и ловастатина). Пища снижает скорость абсорбции Тевастора примерно на 20%, но не уменьшает ее объем. Пиковая плазменная концентрация ( $C_{max}$ ) Тевастора, составляющая примерно 6,1 нг/мл, достигается через 3–5 ч после однократного перорального приема 20 мг препарата. Длительный прием Тевастора в дозе 20 мг/сут приводит к равновесной концентрации  $C_{max}=9,7$  нг/мл, которая достигается через 3 ч после приема. Согласно данным фармакокинетических исследований, показатели  $C_{max}$  и АUC (площадь под кривой «концентрация–время») изменяются примерно линейным образом в диапазоне дозировок от 5 до 80 мг как при приеме однократной дозы препарата, так и после 7-дневной терапии.

Препарат на 88–90% связан с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином). В стационарном состоянии средний объем распределения Тевастора составляет 130–134 л. Препарат проникает через плаценту. Розувастатин является непрямым ингибитором метаболизма ферментами системы цитохрома P450, основным изоэнзимом, метаболизирующим розувастатин, является CYP2C9.

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) Тевастора составляет примерно 19–20 ч и не изменяется при увеличении дозы препарата. Выводится Тевастор® в основном с фекалиями. Установлено, что примерно 72% абсорбированной дозы выделяется с желчью и лишь 28% – путем почечной экскреции. Тевастор® не выводится из организма при гемодиализе [1].

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику Тевастора. У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью плазменная концентрация Тевастора существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) концентрация Тевастора в плазме выше в 3 раза, чем у здоровых добровольцев. Концентрация Тевастора в плазме у пациентов, находящихся на гемодиализе, примерно вдвое выше, чем у здоровых лиц. У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7 баллов и ниже по шкале Чайлда–Пью)  $T_{1/2}$  Тевастора не увеличивается; у больных с количеством баллов 8–9 по шкале Чайлда–Пью отмечено удлинение  $T_{1/2}$  препарата в 2 раза [1].

### Липидные и нелипидные эффекты розувастатина

В кратко- и долгосрочных исследованиях была показана высокая эффективность розувастатина в отношении снижения уровня ЛПНП и модификации других показателей липидного обмена у пациентов с дислипидемией. Более того, при парных сравнениях эквивалентных (мг) доз статинов липидснижающие эффекты розувастатина оказались наиболее мощными по сравнению с другими препаратами.

В исследовании PULSAR сравнивалась эффективность аторвастатина в дозе 20 мг/сут и розувастатина в дозе 10 мг/сут у пациентов высокого риска ССЗ. Через 6 нед терапии уровень ЛПНП в группе аторвастатина снизился на 42,7%, а в группе розувастатина – на 44,6% ( $p=0,033$ ) [1, 9].

В исследовании STELLAR продемонстрировано, что розувастатин в дозе 10–20 мг/сут оказывал более выраженный эффект в отношении ЛПНП и ТГ по сравнению с аторвастатином в дозе 10–40 мг/сут [12].

В исследовании URANUS сравнивалось влияние аторвастатина в дозе 10–80 мг/сут и розувастатина в дозе 10–40 мг/сут на липидный профиль у больных СД типа 2. За 16 нед терапии уровень ЛПНП снизился в группе аторвастатина на 45,5% и в группе розувастатина – на 52,3% ( $p<0,0001$ ). Розувастатин хорошо переносился во всех дозировках [6].

Положительное влияние розувастатина на липидный профиль больных с острым коронарным синдромом (ОКС) продемонстрировано в исследовании CENTAURUS, где отмечено снижение уровня АпоВ/АпоА-1 на 44,4%, а ЛПНП – на 50% от исходного. При терапии розувастатином в дозе 10–40 мг/сут в течение 6 нед удавалось достичь снижения уровня ЛПНП до 65% от исходного. В прямом сравнительном исследовании розувастатин или аторвастатин применяли у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Гиполипидемический эффект в виде снижения ЛПНП был существенно выше среди больных, принимавших розувастатин. Кроме того, среди них 61% пациентов достигли целевых показателей, согласно NCEP ATP III, в то время как для группы аторвастатина аналогичный показатель составил 46% [16].

Розувастатин имеет множество терапевтических свойств, не связанных с его гиполипидемическим действием, – речь идет о плейотропных эффектах препарата. Розувастатин улучшает функцию эндотелия опосредованно через нормализацию липидного спектра крови и с помощью воздействия на эндотелий, вследствие усиления сосудорасширяющих и снижения активности сосудосуживающих стимулов в стенке сосудов. Розувастатин обладает антиишемическим действием. Этот эффект напрямую связан с восстановлением нормальной функции эндотелия артерий. Выражается он в уменьшении приступов стенокардии и признаков ишемии миокарда при физической нагрузке. У больных значительно снижается величина депрессии сегмента ST, увеличивается время до наступления ишемии при нагрузочной пробе, выявляется значительное снижение

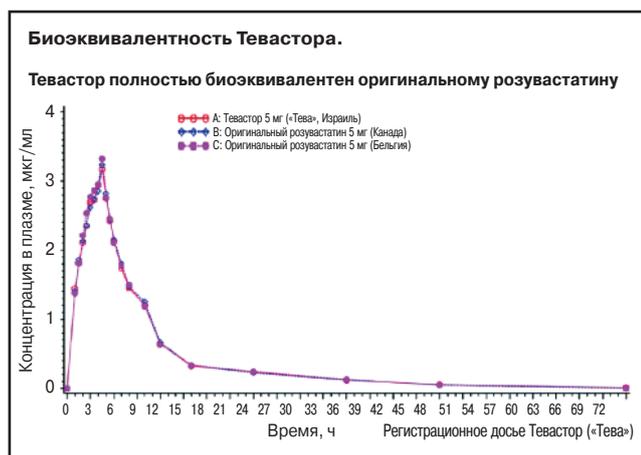
ние периферического сопротивления. Улучшение перфузии миокарда наблюдается при лечении розувастатином, не сопровождается качественными изменениями состояния венечных артерий. Это связано с тем, что в данном случае большее значение имеет функциональный, нежели морфологический компонент состояния венечного кровообращения [2, 17].

Розувастатин ингибирует агрегацию тромбоцитов, изменяя содержание ХС в их мембране, и снижает содержание изопростаноидов, являющихся маркерами оксидативного стресса и сильными активаторами тромбоцитов. Розувастатин подавляет экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 на поверхности гладкомышечных клеток и усиливает экспрессию тканевого активатора плазминогена на поверхности эндотелиальных клеток, причем производимый эффект зависит от дозы препарата [1, 2].

В последнее время все больше подтверждений получает гипотеза о важной роли воспаления и иммунных реакций организма в генезе атеросклероза, особенно его осложнений и обострений. С учетом этого особую ценность представляют исследования, посвященные влиянию розувастатина на воспаление [2, 7].

Розувастатин уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию в ответ на воздействие провоспалительных медиаторов (фактор активации тромбоцитов, лейкотриен  $V_4$ ). Установлено, что чем выше уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в крови больного, тем выше частота осложнений атеросклероза и смертность от них. Розувастатин снижал уровень провоспалительных цитокинов, повышал концентрацию интерлейкина (ИЛ)-4 и уменьшал образование реактивных форм кислорода в циркулирующих моноцитах гипертензивных крыс. Изучалось влияние розувастатина на экспрессию СРБ в гепатоцитах человека. Результаты эксперимента указывают на прямое ингибирующее влияние розувастатина на ИЛ-6-индуцированную экспрессию СРБ в культуре клеток гепатомы и гепатоцитах человека. Вероятно, розувастатин снижает уровень СРБ путем угнетения его образования в печени, а не из-за системных противовоспалительных эффектов. Розувастатин, подавляя воспалительный процесс в сосудах, значительно и быстро улучшает течение атеросклеротической болезни сердца, головного мозга, периферических артерий – это особенно ярко видно на примере лечения больных с нестабильной стенокардией и острым ИМ. В рандомизированных исследованиях больные с указанными заболеваниями, получавшие розувастатин, погибали достоверно реже, чем больные, не получавшие его [2, 7].

Исследования последних лет убедительно показывают, что тяжесть клинического течения и прогноз атеросклероза в значительно большей мере определяются именно воспалительными, а не дислипидемическими нарушениями. В исследовании В.С.Задюченко и соавт. изучалось влияние аторвастатина в дозе 40 мг/сут и розувастатина в



дозе 10 мг/сут на показатели липидного спектра и уровень маркера воспаления вЧСРБ у больных с ОКС. При применении розувастатина отмечался более выраженный по сравнению с аторвастатином положительный эффект, который выражался в снижении ЛПНП, ТГ и вЧСРБ у больных с ОКС [2].

В исследовании ANDROMEDA изучалось влияние аторвастатина и розувастатина в дозах 10–20 мг/сут на показатели липидного спектра и вЧСРБ у больных СД типа 2. В группе розувастатина отмечалось более выраженное снижение липидов крови и вЧСРБ в сравнении с аторвастатином [7].

Известно, что гипертрофия левого желудочка сердца ассоциируется с плохим прогнозом ИБС и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Нейрогормональная активация, сопровождающаяся повышением образования ангиотензина II, играет ключевую роль в развитии гипертрофии и фиброза миокарда. Розувастатин уменьшает развитие гипертрофии и фиброза кардиомиоцитов, вызванных ангиотензином II [2].

В последние годы активно изучается **влияние розувастатина на прогрессирование атеросклероза в сонных и коронарных артериях, а также клиническое течение ИБС**. Предпосылками к проведению регрессионного исследования ASTEROID были следующие доказанные положения:

- 1) прогрессирование коронарного атеросклероза может быть замедлено при долговременном снижении уровня ЛПНП не менее чем на 40%;
- 2) коронароангиография не всегда позволяет диагностировать сужение коронарных артерий;
- 3) внутрисосудистое УЗИ (ВСУЗИ) позволяет выявить атеромы в коронарных артериях, расположенные в толще коронарных артерий. Основной целью исследования ASTEROID была оценка влияния длительного применения розувастатина в дозе 40 мг у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий на уменьшение размеров атеросклеротической бляшки.

Последние оценивали по относительному объему атеросклеротической бляшки (ООАБ), измеренному на протяжении всего сегмента артерии, и абсолютному объему атеросклеротической бляшки (АОАБ) в наиболее пораженном сегменте сосуда. Это было 24-месячное открытое несравнительное многоцентровое исследование с использованием метода ВСУЗИ у 508 пациентов старше 18 лет с коронарным атеросклерозом, у которых по данным коронарографии просвет коронарных артерий был сужен не более чем на 50% на протяжении не менее чем 40 мм. Исследование продолжалось 24 мес. Завершили исследование с повторным ВСУЗИ 349 больных. Отдельной задачей исследования была оценка безопасности и переносимости интенсивной липидснижающей терапии розувастатином 40 мг/сут у лиц с документированным коронарным атеросклерозом, при этом исходный уровень ХС не учитывался. Согласно исходным характеристикам средний уровень общего ХС у лиц, включенных в исследование ASTEROID, был равен 5,3 ммоль/л. По завершении периода активной терапии уровень ЛПНП снизился в среднем на 53% от исходного, а уровень антиатерогенного ЛПВП повысился в среднем на 15%. Основной результат исследования заключается в достоверном уменьшении объемов атеромы по данным ВСУЗИ: у 78% больных уменьшился АОАБ на протяжении 10 мм наиболее пораженного сегмента артерии, а у 64% пациентов было достигнуто уменьшение ООАБ. Терапия розувастатином приводит к значительному сокращению объема атеросклеротической бляшки, при этом просвет коронарной артерии после курса лечения практически не изменялся. Следует предположить, что риск тромботической окклюзии снижается за счет сокращения ЛПНП липидного ядра и подавления воспаления в атероме [2, 7, 17]. Такие бляшки являются нестабильными, так как на их по-

верхности часто возникают краевые надрывы и микротромбы, что является морфологическим субстратом для развития ОКС (нестабильная стенокардия, ИМ и внезапная смерть). Лечение розувастатином 40 мг/сут в течение 24 мес в исследовании ASTEROID переносилось хорошо, не было зарегистрировано ни одного случая значительного повышения активности аспаргатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, а также клинически значимых миопатий и рабдомиолиза. Основные выводы исследования ASTEROID впервые подтвердили возможность не только замедлить развитие атеромы, но и вызвать ее обратное развитие. По данным ретроспективного анализа рандомизированных исследований со статинами, лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы приводит к снижению риска инсультов примерно на 27% независимо от этиологии [1].

В исследовании SATURN изучалась сравнительная эффективность розувастатина в дозе 40 мг/сут и аторвастатина в дозе 80 мг/сут на течение коронарного атеросклероза по данным ВСУЗИ. В исследовании включали пациентов в возрасте 18–75 лет, имевших стеноз от 20 до 50% хотя бы одной коронарной артерии. Уровень ЛПНП должен был превышать 2,6 ммоль/л для больных, не получавших терапию статинами в предшествующие 4 нед, и превышать 2,1 ммоль/л для больных, получавших эту терапию. Длительность исследования составила 104 нед. Исходно и по окончании исследования выполнялось ВСУЗИ коронарных артерий. В качестве первичной конечной точки анализировался ООАБ. В исследовании были включены 1385 пациентов: 694 – в группу розувастатина и 691 – аторвастатина. Закончили исследование 1039 пациентов: 520 – в группе розувастатина и 519 – аторвастатина.

На момент окончания исследования в группе розувастатина отмечался более низкий уровень ЛПНП, чем в группе аторвастатина: 1,62 и 1,82 ммоль/л ( $p < 0,001$ ), и более высокий уровень ЛПВП: 1,30 и 1,26 ммоль/л соответственно ( $p = 0,01$ ). Несмотря на более выраженный гиполлипидемический эффект розувастатина, достоверных различий между группами в величине первичной конечной точки выявлено не было. В группе розувастатина ООАБ уменьшился на 1,22% (при 95% доверительном интервале от -1,52 до -0,90%), в группе аторвастатина на 0,99% (при 95% доверительном интервале от -1,19 до -0,63%). Регресс атеросклероза наблюдался одинаково часто: у 63,2% пациентов, получавших аторвастатин, и у 68,5% – получавших розувастатин ( $p = 0,07$ ). Частота побочных эффектов между группами также достоверно не различалась. Исследование SATURN показало, что при достоверно более выраженном снижении уровня ЛПНП в группе розувастатина каких-либо значимых отличий во влиянии на регресс атеросклероза коронарных артерий между группами выявлено не было [1].

Исследование JUPITER было остановлено досрочно, так как выявило превосходство розувастатина над плацебо. Первичная конечная точка (смерть, ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии и операции реваскуляризации) в группе розувастатина регистрировалась на 47% реже [14].

В исследовании EXPLORER оценивалась эффективность терапии розувастатином 40 мг в комбинации с эзетимибом 10 мг по сравнению с монотерапией розувастатином 40 мг у 469 пациентов высокого риска и с исходным уровнем ЛПНП 160–250 мг/дл. Комбинированная терапия снижала уровень ЛПНП (до значений менее 100 мг/дл) соответственно у 94 и 79,1% пациентов ( $p < 0,001$ ) и до целевого уровня (менее 70 мг/дл) у 79,6 и 35% пациентов ( $p < 0,001$ ). Переносимость терапии была хорошей [1, 16].

Данные нескольких контролируемых исследований показали благоприятное воздействие розувастатина на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН). Так, по данным S.Erbs и соавт., розувастатин у пациентов с ХСН

активирует циркулирующие прогениторные клетки, что способствует улучшению функции эндотелия, васкуляризации миокарда и в конечном итоге – повышению его сократительной способности. В другом исследовании было показано, что розувастатин у больных с систолической ХСН снижает содержание миелопероксидазы в плазме крови, уменьшая выраженность воспалительной реакции [18].

### Применение розувастатина для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий

В настоящее время завершены более 10 контролируемых исследований, выполненных в рамках единой программы GALAXY и посвященных изучению эффективности розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией и разной степенью ССР.

Сравнивались равные дозы розувастатина и аторвастатина в исследовании ARIANE (включены 790 больных с высоким кардиоваскулярным риском; 411 пациентов получали розувастатин в дозе 10 мг/сут, 379 пациентов – аторвастатин 10 мг/сут; продолжительность наблюдения 12 нед). Показано, что снижение ЛПНП на фоне терапии розувастатином отмечалось достоверно чаще (в 51,3% случаев против 31,4% случаев в группе аторвастатина;  $p < 0,0001$ ). Сходным образом более высокая гиполипидемическая эффективность розувастатина по сравнению с аторвастатином была продемонстрирована у афроамериканцев в 6-недельном открытом рандомизированном исследовании ARIES, а также в исследовании DISCOVERY [8, 10, 16].

В других исследованиях сравнивались разные дозы статинов. Так, по данным исследования SOLAR, терапия розувастатином в дозе 10 и 20 мг/сут достоверно чаще позволяла достичь целевого уровня ЛПНП, чем прием симвастатина в дозах 20 и 40 мг/сут. В обширном 6-недельном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании STELLAR сравнивалось гиполипидемическое действие розувастатина, аторвастатина, симвастатина и правастатина. После вводного 6-недельного периода пациенты с гиперхолестеринемией (2431 человек) были случайным образом распределены в группы розувастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут), аторвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут), симвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут) и правастатина (10, 20 или 40 мг/сут). Было показано, что терапия розувастатином (10–40 мг/сут) снижает ЛПНП на 46–55%, лечение аторвастатином – на 37–51%, терапия симвастатином – на 28–46%, а лечение правастатином – всего лишь на 20–30%. Кроме того, розувастатин более эффективно снижал уровень общего ХС и ТГ по сравнению с другими статинами. Целевые показатели ЛПНП < 3 ммоль/л были достигнуты у 79–92% пациентов в группе розувастатина, у 52–81% – в группе аторвастатина, у 26–77% – в группе симвастатина и лишь у 5–28% пациентов, принимавших правастатин. Переносимость терапии была сходной для всех препаратов [12, 16].

В исследованиях MERCURY I и MERCURY II было показано, что переход от лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут, симвастатином – 20 мг/сут или правастатином – 40 мг/сут на терапию розувастатином в дозе 10 мг/сут, а также замена аторвастатина в дозе 20 мг/сут и симвастатина – 40 мг/сут на розувастатин в дозе 20 мг/сут приводят к более выраженному снижению уровня ЛПНП и достоверно более частому достижению его целевого уровня [15].

Несколько исследований было посвящено изучению эффективности розувастатина у лиц с нарушенным углеводным обменом. Так, в 12-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании COMETS сопоставлялся эффект розувастатина, аторвастатина (для обоих препаратов начальная доза 10 мг с последующей титрацией до 20 мг через 6 нед) и плацебо у пациентов с метаболическим синдромом, повышенным уровнем ЛПНП и 10-летним риском сердечно-сосудистых событий более

10%. Установлено, что в группе розувастатина уровни общего ХС, ЛПНП через 6 и 12 нед были достоверно ниже, чем в группе аторвастатина [1].

В исследовании ANDROMEDA были включены 494 пациента старше 18 лет с СД типа 2 и содержанием ТГ > 5,32 ммоль/л. Продолжительность исследования составила 16 нед. В группе розувастатина комбинированная конечная точка (снижение ЛПНП < 2,6 ммоль/л и СРБ < 20 мг/л) наблюдалась достоверно чаще, чем в группе аторвастатина (соответственно в 58 и 37% случаев;  $p < 0,001$ ). Более высокая эффективность розувастатина у больных СД типа 2 и дислипидемией типа 2а была также продемонстрирована в исследованиях CORALL и URANUS [5–7, 16].

Наиболее крупным и на сегодняшний день единственным рандомизированным проспективным клиническим исследованием является многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование JUPITER. В исследовании были включены 17 802 пожилых пациента (средний возраст 66 лет), не переносивших ИМ, инсульт, реваскуляризирующие оперативные вмешательства, не имеющих эквивалентов высокого коронарного риска, с нормальным или низким уровнем ЛПНП (< 130 мг/дл) и повышенным уровнем вЧСРБ (> 2 мг/л). Участникам исследования случайным образом назначался розувастатин в дозе 20 мг/сут или плацебо (по 8901 пациенту в каждой группе). Комбинированной конечной точкой считалось сочетание: кардиоваскулярная смерть, инсульт, ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии и артериальная реваскуляризация. Исследование было остановлено досрочно (средний срок наблюдения составил 1,9 года, максимальный – 5 лет), так как были получены несомненные доказательства снижения заболеваемости и смертности среди пациентов, получавших розувастатин. Так, частота первичной конечной точки в группах розувастатина и плацебо составила соответственно 0,77 и 1,36 на 100 человеко-лет ( $p < 0,001$ ). Смертность от любых причин в группах розувастатина и плацебо составила соответственно 1,00 и 1,25 на 100 человеко-лет ( $p = 0,02$ ).

Впоследствии были опубликованы результаты анализа разных подгрупп пациентов, включенных в исследование JUPITER. Так, у пациентов с высоким риском (Framingham risk score более 20% или Европейская систематическая оценка коронарного риска SCORE > 5%) частота первичной конечной точки в группах розувастатина и плацебо составила соответственно 9,4 и 18,2 на 100 человеко-лет ( $p = 0,028$ ). Таким образом, у данных пациентов эффективность розувастатина будет наибольшей. В другом анализе было установлено, что риск развития неблагоприятных исходов достоверно меньше у тех пациентов, у которых наряду со снижением ХС уменьшился уровень вЧСРБ. Кроме того, применение розувастатина ассоциировалось с меньшей частотой инсультов, периферических венозных тромбозов и легочных тромбозов, а также с улучшением функции почек [14].

### Применение розувастатина для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий

Профилактический эффект розувастатина у больных с ССЗ, обусловленными атеросклерозом, до настоящего времени практически не изучался. Однако имеются указания о нескольких исследованиях, куда были включены пациенты с ИБС. Так, в 26-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании POLARIS было показано, что у пациентов среднего и пожилого возраста с ИБС или высоким коронарным риском розувастатин в дозе 40 мг/сут более эффективно снижает уровень ЛПНП, чем аторвастатин в дозе 80 мг/сут. Сходным образом, по данным открытого рандомизированного исследования ECLIPSE, целевой уровень ЛПНП через 24 нед терапии был

достигнут у 83,6% пациентов на фоне приема розувастатина в дозе 40 мг/сут и у 74,6% лиц, получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут. Более высокая эффективность низкой дозировки розувастатина (по сравнению с аторвастатином в дозе 20 мг/сут) у больных с ИБС, пациентов с эквивалентами коронарного риска и у лиц с клиническими признаками атеросклероза была также выявлена в исследовании PULSAR [9, 11].

Эффективность розувастатина у пациентов с ОКС изучена недостаточно. Так, по данным открытого рандомизированного исследования SPACE ROCKET, у пациентов, перенесших ИМ, розувастатин в дозе 10 мг/сут в большей степени снижает ЛПНП и ТГ, чем симвастатин в дозе 40 мг/сут. Кроме того, на фоне терапии розувастатином чаще удается достичь целевых значений ЛПНП [1].

В исследовании CENTAURUS была показана высокая эффективность низких доз розувастатина (20 мг/сут) в сравнении с максимальными дозами аторвастатина (80 мг/сут) в отношении снижения соотношения ApoB/ApoA-1 у пациентов, перенесших ОКС [13].

### Безопасность розувастатина

По данным клинических исследований, показана достаточная безопасность розувастатина. Неблагоприятные эффекты при применении розувастатина, такие как головная боль, головокружение, астенический синдром, фарингит, ринит, синусит, запор, тошнота, боли в животе, диспепсия, миалгия, артралгия, артрит, мышечный гипертонус, боль в спине, кожная сыпь, ангионевротический отек, наблюдаются нечасто и в большинстве случаев не становятся препятствием к приему препарата. Частота нежелательных эффектов розувастатина (включая обратимое преходящее дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз, миопатию, рабдомиолиз) сопоставима с другими статинами. Не получили подтверждения данные о неблагоприятном влиянии розувастатина на почечную функцию.

### Заключение

Тевастор® полностью биоэквивалентен оригинальному розувастатину, его высокая эффективность и хорошая переносимость подтверждены в целом ряде контролируемых клинических исследований.

Тевастор® является эффективным препаратом, препятствующим развитию тяжелых ишемических исходов (сосудистая смерть, инсульт, ИМ) и прогрессированию сердечной недостаточности. Важным является факт, что на фоне терапии розувастатином больных с ОКС с первых дней наблюдается значительное снижение липидных показателей плазмы крови, все пациенты, получавшие розувастатин, достигли целевых значений общего ХС и ЛПНП.

Благоприятное влияние препарата Тевастор® проявляется в уменьшении частоты эпизодов ишемии и их продолжительности, повышении антиаритмического эффекта проводимого лечения, улучшении показателей центральной гемодинамики, замедлении процессов ремоделирования левого желудочка. Этот статин хорошо переносится, его профиль безопасности сравним с таковыми для других доступных статинов. Таким образом, Тевастор® можно рассматривать как средство, улучшающее прогноз и течение ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы.

### Литература/References

1. Задюнченко В.С., Шахрай Н.Б., Шехян Г.Г. и др. Особенности фармакологических и клинических свойств розувастатина. Рус. мед. журн. 2011; 19 (12): 406: 772–8. / Zadiunchenko V.S., Shakhrai N.B., Shekhan G.G. et al. Osobennosti farmakologicheskikh i klinicheskikh svoystv rozuvastatina. Rus. med. zhurn. 2011; 19 (12): 406: 772–8. [in Russian]
2. Задюнченко В.С., Шехян Г.Г., Шахрай Н.Б. и др. Влияние розувастатина на липидный обмен, микроциркуляцию и показатели центральной гемодинамики у больных с острым коронарным синдромом. Consilium Medicum. 2011; 13 (5): 85–9. / Zadiunchenko V.S., Shekhan G.G., Shakhrai N.B. et al. Vliianie rozuvastatina na lipidnyi obmen, mikrotsirkulatsiu i pokazateli tsentral'noi gemodinamiki u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom. Consilium Medicum. 2011; 13 (5): 85–9. [in Russian]
3. Рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2009; 8 (6). / Rekomendatsii Komiteta ekspertov Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov. Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza (IV peresmotr). Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2009; 8 (6). [in Russian]
4. Рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Национального научного общества «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация». Кардиоваскулярная профилактика. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (6), Прил. 2. / Rekomendatsii Komiteta ekspertov Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov i Natsional'nogo nauchnogo obshchestva «Kardiovaskuliarnaia profilaktika i reabilitatsiia». Kardiovaskuliarnaia profilaktika. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2011; 10 (6), Priil. 2. [in Russian]
5. Бойцов С.А., Сусеков А.В., Аронов Д.М. и др. Актуальные вопросы терапии статинами в клинической практике. Сопевание совета экспертов. Атеросклероз и дислипидемии. 2011; 1: 65–6. / Boitsov S.A., Susekov A.V., Aronov D.M. et al. Aktual'nye voprosy terapii statinami v klinicheskoi praktike. Soveshchanie soвета ekspertov. Ateroskleroz i dislipidemii. 2011; 1: 65–6. [in Russian]
6. Berne C, Siewert-Delle A; and URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. Cardiovasc. Diabetol 2005; 4: 7.
7. Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/l) and low-density lipoprotein cholesterol (<70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). Am J Cardiol 2007; 100: 1245–8.
8. Binbrek AS, Elis A, Al-Zaibag M et al. Rosuvastatin versus atorvastatin in achieving lipid goals in patients at high risk for cardiovascular disease in clinical practice: a randomized, open-label, parallel-group, multicenter study (DISCOVERY Alpha Study). Curr Ther Res Clin Exp 2006; 67: 21–43.
9. Clearfield M, Kallend D, Palmer M. Efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg versus atorvastatin 20 mg: results of the PULSAR study. Atheroscler (Suppl.) 2005; 6: 104.
10. Danchin N, Chadarevian R, Gayet J-L et al. Compared with atorvastatin at a dose of 10 mg per day rosuvastatin was more effective to reach an LDL goal of <1.00 g/l in high cardiovascular risk patients (ARIANE study). Ann Cardiol Angiol (Paris) 2007; 56: 82–7.
11. Faergeman O, Hill L, Windler E et al. Efficacy and tolerability of rosuvastatin and atorvastatin when force-titrated in patients with primary hypercholesterolemia. Results from the ECLIPSE Study. Cardiol 2008; 111: 219–28.
12. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial). Am J Cardiol 2003; 92: 152–60.
13. Lablanche JM, Danchin N, Farnier M et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on the apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with an acute coronary syndrome: The CENTAURUS trial design. Arch Cardiovasc. Dis 2008; 101: 399–406.
14. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M et al. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention—an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 1266–73.
15. Schuster H, Barter PJ, Stender S et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY I) study. Am Heart J 2004; 147: 705–12.
16. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. Expert Rev Cardiovasc Ther 2007; 5 (2): 177–93.
17. Soeda T, Uemura S, Okayama S et al. Intensive Lipid-Lowering Therapy With Rosuvastatin Stabilizes Lipid-Rich Coronary Plaques (Evaluation Using Dual-Source Computed Tomography). Circ J 2011; 75: 2621–7.
18. Erbs S, Beck EB, Linke A et al. High-dose rosuvastatin in chronic heart failure promotes vasculogenesis, corrects endothelial function, and improves cardiac remodeling—results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. Int J Cardiol 2011; 7, 146 (1): 56–63.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ялымов Анатолий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: ayalymov@gmail.com

Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Щикота Алексей Михайлович – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Задюнченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, засл. деят. науки РФ

# Ингибитор I<sub>f</sub>-каналов синусового узла ивабрадин – препарат, повышающий эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца

Д.И.Трухан✉

ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Результаты многочисленных зарубежных и российских исследований свидетельствуют, что назначение ивабрадина в комплексной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью является реальной возможностью повышения эффективности лечения таких пациентов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, эффективность терапии, ивабрадин, Раеном.

✉dmitry\_trukhan@mail.ru

**Для цитирования:** Трухан Д.И. Ингибитор I<sub>f</sub>-каналов синусового узла ивабрадин – препарат, повышающий эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 77–81.

## Inhibitor I<sub>f</sub>-sinus channels ivabradine – a drug, increases the effectiveness of treatment of chronic heart failure and coronary heart disease

D.I.Trukhan✉

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12

The results of numerous Russian and foreign studies have shown that the application of ivabradine as a part of complex therapy in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure is a real possibility to improve the efficacy of these patients treatment.

**Key words:** ischemic heart disease, chronic heart failure, effective therapy, ivabradine, Raenom.

✉dmitry\_trukhan@mail.ru

**For citation:** Trukhan D.I. Inhibitor I<sub>f</sub>-sinus channels ivabradine – a drug, increases the effectiveness of treatment of chronic heart failure and coronary heart disease. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 77–81.

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

В Российской Федерации распространенность в популяции хронической сердечной недостаточности (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) [1]. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, почти каждого 2-го (49%) больного, а ХСН фигурирует в диагнозе у 92% госпитализированных в такие стационары [1, 2].

Основными причинами развития ХСН в РФ являются артериальная гипертензия – АГ (88% случаев) и ишемическая болезнь сердца – ИБС (59% случаев). При высокой распространенности среди пациентов с ХСН стабильной стенокардии отмечается наличие низкой распространенности перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) среди них (13,3% случаев), что говорит о низкой эффективности лечения данного осложнения ИБС. Комбинация ИБС и АГ встречается у 1/2 больных с ХСН [1, 2].

В РФ в 2013 г. по данным Росстата [3] смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составила порядка 55% от общего числа умерших (более 0,5 млн человек). В данной категории лидируют 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 [3, 4].

Риск смерти больных с ИБС возрастает при развитии ХСН, формирующейся в связи с прогрессированием кардиосклероза, ведущими причинами которого являются острые коронарные синдромы и хроническая коронарная недостаточность. При постоянном совершенствовании медицинской помощи больным с ИБС в РФ (увеличение частоты применения препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз, операций коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств) у пациентов с ИБС сохраняются высокая частота приступов стенокардии, госпитализаций, снижение качества жизни и трудоспособности, инвалидизация [5].

В связи с этим актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация терапевтического и профилактического аспектов лекарственной терапии у пациентов с ИБС и ХСН.

Результаты Фремингемского исследования показали увеличение как общей, так и сердечно-сосудистой смертности пациентов независимо от пола и возраста при увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС). Так, на каждые 40 уд/мин отношение шансов смерти от осложнений ССЗ составляло 1,68 и 1,70, а смерти от любой причины – 2,14 и 2,18 соответственно для мужчин и женщин [6]. Факт взаимосвязи высокой ЧСС со смертностью и другими сердечно-сосудистыми исходами доказан в ряде наблюдательных и эпидемиологических исследований [7–11].

С учетом данных контролируемых исследований, российских и международных рекомендаций, одной из наиболее оптимальных и реальных возможностей повышения эффективности терапии ИБС и ХСН является использование ингибитора I<sub>f</sub>-каналов синусового узла ивабрадина.

Открытие в 1980-х годах одной из ключевых детерминант ЧСС – ионных f-каналов – проложило путь к разработке препарата, позволяющего достичь изолированного уменьшения ЧСС. Ивабрадин – первый ингибитор I<sub>f</sub>-кана-

лов селективного и специфического действия. Препарат замедляет ритм сердца в результате ингибирования I<sub>1</sub>-каналов синусового узла, которые контролируют спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулируют ЧСС.

Ивабрадин оказывает селективное воздействие на синусовый узел, не влияя на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также на сократительную способность миокарда и реполяризацию желудочков. В отличие от других средств, которые уменьшают ЧСС, ивабрадин сохраняет сократимость миокарда (не вызывает отрицательный инотропный эффект) и диастолическую функцию и при этом не оказывает никакого влияния на электрофизиологические параметры и метаболизм липидов и углеводов. Важно, что ивабрадин не снижает артериальное давление и не изменяет периферическое сосудистое сопротивление [12, 13].

Основной фармакологической особенностью ивабрадина является его способность дозозависимого урежения ЧСС. Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы препарата проводился при постепенном увеличении дозы ивабрадина до 20 мг 2 раза в сутки и выявил тенденцию к достижению эффекта плато (отсутствие нарастания терапевтического эффекта при дальнейшем увеличении дозы), что снижает риск развития выраженной брадикардии (ЧСС < 40 уд/мин). При назначении препарата в рекомендуемых дозах степень урежения ЧСС зависит от ее исходной величины и составляет примерно 10–15 уд/мин в покое и при физической нагрузке. В результате снижается работа сердца и уменьшается потребность миокарда в кислороде.

Первые исследования ивабрадина (INITIATIVE, ASSOCIATE) были направлены на изучение его возможности снижать количество приступов стенокардии у пациентов с ИБС. Так, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании INITIATIVE было показано, что ивабрадин и β-адреноблокатор (β-АБ) атенолол в одинаковой степени снижают ЧСС и количество приступов стенокардии на 2/3 в сравнении с исходным. При этом переносимость физической нагрузки в пересчете на 1 удар снижения ЧСС была в 2 раза больше на фоне приема ивабрадина [14].

Разный механизм действия ивабрадина и β-АБ позволяет их комбинировать и ожидать хорошего аддитивного эффекта в предупреждении приступов стенокардии и развития нежелательных эффектов. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ASSOCIATE [15] по данным тредмил-теста при добавлении ивабрадина к атенололу у пациентов со стабильной стенокардией увеличивалась переносимость физических нагрузок.

В рандомизированном контролируемом исследовании BEAUTIFUL [16] участвовали почти 11 тыс. пациентов с ИБС и систолической дисфункцией (фракция выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ < 40%). У пациентов с ЧСС > 70 уд/мин в группе ивабрадина по сравнению с группой плацебо был ниже риск наступления инфаркта миокарда – ИМ (относительный риск – ОР 0,64; 95% доверительный интервал – ДИ 0,49–0,84; *p* = 0,001) и ниже потребность в проведении реваскуляризации миокарда (ОР 0,70; 95% ДИ 0,52–0,93; *p* = 0,016). Кроме этого, необходимо отметить, что у 88% пациентов, включенных в исследование BEAUTIFUL, в анамнезе уже был ИМ. Таким образом, результаты, полученные в исследовании BEAUTIFUL, обуславливают потенциальную возможность включения ивабрадина в терапию больных после перенесенного ИМ. Это особенно значимо для пациентов, у которых сохраняются приступы стенокардии или ишемия миокарда после проведенного чрескожного коронарного вмешательства, а также для пациентов с противопоказаниями к β-АБ или их плохой переносимостью [17].

В рандомизированное контролируемое исследование SHIFT [18] были включены 6558 пациентов с ХСН II–IV ФК по классификации NYHA (New York Heart Association) и ФВ ЛЖ ≤ 35% и ЧСС покоя 70 уд/мин и более. В качестве первичной конечной точки исследования была взята госпитализация из-за ХСН или смерть пациента. Анализ результатов лечения показал, что у пациентов с ЧСС > 75 уд/мин, получавших ивабрадин, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, было отмечено достоверное снижение риска первичной конечной точки (ОР 0,76; 95% ДИ 0,68–0,85; *p* < 0,0001), а также смерти от всех причин (ОР 0,83; 95% ДИ 0,72–0,96; *p* = 0,0109) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97; *p* = 0,0166) [19].

Результаты исследования SHIFT наглядно продемонстрировали, что при истинной непереносимости β-АБ (10% пациентов, включенных в исследование) именно ивабрадин является средством положительного влияния на заболеваемость и смертность у больных с ХСН II–IV с ФВ ЛЖ < 40% и ЧСС > 70 уд/мин.

В качестве первичной конечной точки в исследовании SIGNIFY были выбраны сердечно-сосудистая смерть или нефатальный ИМ [20]. В исследование были включены более 19 тыс. пациентов с ИБС и ФВ ЛЖ ≥ 45% и ЧСС ≥ 70 уд/мин, из них 63% имели стенокардию II ФК и более. Пациенты были разделены на группы, получавшие ивабрадин и плацебо. В группе ивабрадина отмечалось большее число пациентов, у которых уменьшился ФК стенокардии на фоне лечения – 24 и 18,8% соответственно (*p* = 0,01).

В ряде других исследований отмечены и другие преимущества ивабрадина:

- 1) не изменяет интервалы *Q–T*, *P–R* и длительность комплекса *QRS*;
- 2) не обладает проатритмогенным действием;
- 3) препарат хорошо переносится пациентами: при его приеме не отмечено нарушений сексуальной функции и периферического кровотока, отсутствуют эпизоды бронхоспазма;
- 4) не развивается толерантность к препарату и синдром отмены при прекращении его приема [21–24].

Эффективность и безопасность ивабрадина у пациентов с ИБС и ХСН продемонстрирована в крупных метаанализах [25, 26].

На сегодняшний день к зарегистрированным показаниям ивабрадина относятся:

- 1) симптоматическая терапия стабильной стенокардии при ИБС у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин при непереносимости или наличии противопоказаний к применению β-АБ или в комбинации с β-АБ при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы β-АБ;
- 2) терапия ХСН II–IV класса по классификации NYHA с систолической дисфункцией у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин в комбинации со стандартной терапией, включающей в себя терапию β-АБ, или при непереносимости или наличии противопоказаний к применению β-АБ.

Эти показания ивабрадина закреплены российскими и международными рекомендациями по ИБС и ХСН [1, 27–29].

Ивабрадин был зарегистрирован в Европе и в РФ в ноябре 2005 г. Эффективность и безопасность ивабрадина отмечены в большом числе отечественных исследований и обзоров у больных с ИБС [23, 30–33] и ХСН [12, 34, 35]. Особый интерес представляют работы, свидетельствующие об эффективности ивабрадина у пациентов с ОИМ и, соответственно, открывающие новые перспективы его применения [36, 37]. Отдельно необходимо отметить и исследования, свидетельствующие об эффективности и

безопасности ивабрадина у больных с ИБС и сопутствующей бронхолегочной патологией: бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, хроническим пылевым бронхитом [38–43].

Ивабрадин является одним из наиболее активно изучаемых препаратов в современной кардиологии, что в перспективе позволит расширить показания к его применению. Например, комбинация  $\beta$ -АБ бисопролола и ивабрадина оказалась достоверно более эффективной по сравнению с каждым препаратом в отдельности для профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования [44]. В других исследованиях эффективность ивабрадина в составе комплексной терапии отмечена у пациенток с острой периаортальной кардиомиопатией [45], у детей с врожденной узловой эктопической тахикардией в педиатрической практике [46].

Особый интерес представляют дальнейшие исследования противовоспалительного и других плейотропных эффектов ивабрадина [47, 48].

Наиболее обсуждаемым вопросом в рамках рациональной фармакотерапии в последние десятилетия является **выбор между оригинальным препаратом и генериком**, содержащих в своей основе одно и то же действующее вещество [49–51]. Сегодня собственные торговые наименования имеют не только оригинальные препараты, но и генерики (брендированные генерики). Собственное название препарата – это один из способов для добросовестных производителей донести информацию о его эффективности, безопасности и качестве до врача, провизора, пациента [51, 52].

Целью генериков является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран генерические лекарства превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую [52, 53].

Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов. Так, в отчете, опубликованном Ассоциацией производителей и дистрибьюторов генериков США (Generic Pharmaceutical Association – GPhA), отмечено, что с 2005 г. генерики позволили США сэкономить 1,68 трлн дол. США. В 2005 г. применение генериков сократило траты американских пациентов на 87 млрд дол., а в 2014 – более чем на 254 млрд [54].

К одним из актуальных значимых изменений начиная с декабря 2014 г. относится падение покупательской способности рубля и повышение цен на товары и услуги, что не может не привести к изменению привычной модели поведения в кризис врачей, аптечных работников и населения. По результатам исследования компании Synovate Comcon Medi-Q [55], осенью 2015 г. большинство (70,9%) врачей отметили, что пациенты стали чаще обращаться с просьбой выписать более дешевые препараты. При этом по собственной инициативе «значительно чаще» и «чаще» назначают пациентам менее дорогие аналоги 41,7% врачей.

Почти все (86,7%) фармацевтические работники первого стола, участвовавшие в опросе Pharma-Q 2015 г. [55], отметили увеличение обращений покупателей в аптеку с просьбой предложить более дешевые аналоги: 47,2% считают, что таких запросов стало значительно больше, 39,5% – немного больше.

Одним из первых генериков ивабрадина является препарат Раеном® компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия) [56]. Раеном® соответствует всем требованиям, предъявляемым к качественным генерикам [49, 57, 58].

Раеном® выпускается в таблетках по 5 и 7,5 мг. Препарат принимают внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером, во время приема пищи. Решение о начале терапии и титровании доз необходимо принимать при регулярном контроле ЧСС, электрокардиографии. При стабильной стенокардии рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг/сут (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте менее 75 лет. Через 3–4 нед применения препарата, в зависимости от терапевтического эффекта, суточная доза может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). При ХСН рекомендуемая начальная доза препарата Раеном® составляет 10 мг/сут (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки) для пациентов в возрасте менее 75 лет. Лечение следует начинать только у пациентов со стабильной ХСН. После 2 нед применения суточная доза препарата Раеном® может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки), если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд/мин.

Приведенные результаты многочисленных зарубежных и российских исследований свидетельствуют, что назначение ивабрадина, в том числе и его генерического препарата Раеном®, в комплексной терапии пациентов с ИБС и ХСН является реальной возможностью повышения эффективности лечения таких пациентов.

#### Литература/References

1. Мареев В.Ю., Агеев 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. / Mareev V.Iu., Ageev F.T., Arutiunov G.P. i dr. Natsional'nye rekomendatsii OSSH, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertiy peresmotr). Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 7 (81): 379–472. [in Russian]
2. Мареев В.Ю., Агеев 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. / Mareev V.Iu., Ageev F.T., Arutiunov G.P. i dr. Natsional'nye rekomendatsii VNOK i OSSN po diagnostike i lecheniiu KhSN (tretiy peresmotr). Serdechnaia nedostatochnost'. 2010; 11 (57): 1–62. [in Russian]
3. Демографический ежегодник России. 2013. URL: [http://www.gks.ru/bgd/regl/B13\\_16/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm) / Demograficheskii ezhegodnik Rossii. 2013. URL: [http://www.gks.ru/bgd/regl/B13\\_16/Main.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm) [in Russian]
4. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Системные гипертензии. 2014; 10 (1): 73–7. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Optimizatsiya lekarstvennoi terapii ishemicheskoi bolezni serdtsa i arterial'noi gipertenzii: vybor ingibitora angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta. Systemic Hypertension. 2014; 10 (1): 73–7. [in Russian]
5. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и соавт. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (ч. I). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 6: 47–56. / Bubnova M.G., Aronov D.M., Oganov R.G. i soavt. Klinicheskaya kharakteristika i obshchie podkhody k lecheniiu patientsov so stabil'noi stenokardiei v real'noi klinicheskoi praktike. Rossiiskoe issledovanie «PERSPEKTIVA» (ch. I). Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2010; 6: 47–56. [in Russian]
6. Gillman M, Kannel W, Belanger A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study. Am Heart J 1993; 125: 1148–54.
7. Gillum R, Makuc D, Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: The NHANES I epidemiologic follow-up study. Am Heart J 1991; 121: 172–7.
8. Bramah N. Singh Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2001; 6 (4): 313–31.
9. Benetos A, Thomas F, Bean K et al. Resting heart rate in older people: a predictor of survival to 85. J Am Geriatr Soc 2003; 51: 284–5.
10. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 26 (10): 967–74.
11. Оганов Р.Г., Константинов В.В., Капустина А.В. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. Кардиология. 2005;10: 45–50. / Oganov R.G., Konstantinov V.V., Kapustina A.V. i dr. Chastota pul'sa i smertnost' ot serdechno-sosudistykh zabolevaniy u rossiiskikh muzhchin i zhenshchin. Rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniia. Kardiologiya. 2005;10: 45–50. [in Russian]
12. Лопатин Ю.М. Ингибитор I<sub>1</sub>-каналов ивабрадин в лечении больных хронической сердечной недостаточностью: время дебатов прошло, пора действовать. Рос. кардиол. журн. 2012; 4: 6–11. / Lopatin Iu.M. Ingibitor I<sub>1</sub>-kanalov ivabradin v lechenii bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu: vremia debatov proshlo, pora deistvovat'. Ros. kardiolog. zhurn. 2012; 4: 6–11. [in Russian]
13. Белоусов Ю.Б., Манешина О.А., Ерофеева С.Б. Новый взгляд на контроль частоты сердечных сокращений в снижении смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: возможности ивабрадина, нового ингибитора I<sub>1</sub>-тока. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 6: 58–68. / Belousov Iu.B., Maneshina O.A., Erofeeva S.B. Novyi vzgliad na kontrol' chastoty serdechnykh sokrashchenii v snizhenii smertnosti patientsov s serdechno-sosudistymi zabolevaniia-mi: vozmozhnosti ivabradina, novogo ingibitora I<sub>1</sub> toka. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2007; 6: 58–68. [in Russian]
14. Tardif JC, Ford I, Tendera M et al. INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26 (23): 2529–36.
15. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. Eur Heart J 2009; 5: 540–8.
16. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. Lancet 2008; 372: 807–16.
17. Fox K, Ford I, Steg PG et al. BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 817–21.
18. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–85.
19. Böhm M, Borer J, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol 2013; 1: 11–22.
20. Fox K, Ford I, Steg PG et al. SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 1091–9.
21. Colin P, Ghaleh B, Monnet X et al. Contributions of heart and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: 676–82.
22. Vilaine JP, Thollon C, Villeneuve N et al. Procoralan, a new selective If current inhibitor. Eur Heart J 2003; 5 (Suppl. G): 26–35.
23. Бубнова М.Г. Оптимизация терапии больного с ишемической болезнью сердца в клинической практике: доказанная эффективность селективного ингибитора I<sub>1</sub>-каналов ивабрадина. Кардиосоматика. 2013; 4 (2): 27–36. / Bubnova M.G. Optimizatsiia terapii bol'nogo s ishemicheskoi bolezniu serdtsa v klinicheskoi praktike: dokazannaia effektivnost' selektivnogo ingibitora I<sub>1</sub>-kanalov ivabradina. Cardiosomatics. 2013; 4 (2): 27–36. [in Russian]
24. Davis K, Dietrich E. Ivabradine (Corlanor) for Heart Failure. Am Fam Physician 2016; 93 (8): 682–4.
25. Weeda ER, Nguyen E, White CM. The Role of Ivabradine in the Treatment of Patients With Cardiovascular Disease. Ann Pharmacother 2016 Feb 25. pii: 1060028016631571.
26. Foster JL, Bobadilla RV. Ivabradine, a novel medication for treatment of heart failure with reduced ejection fraction. J Am Assoc Nurse Pract 2016 May 24. doi: 10.1002/2327-6924.12371.
27. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6) (Прил. 4): 33. / Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu stabil'noi stenokardii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2008; 7 (6) (Pri. 4): 33. [in Russian]
28. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. URL: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/GuidelinesList>.
29. FDA одобряет ивабрадин для пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 33. / FDA odobriat ivabradin dlia patientsov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 33. [in Russian]
30. Карпов Ю.А., Глезер М.Г., Васюк Ю.А. и др. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 8: 83–9. / Karpov Iu.A., Glezer M.G., Vasiuk Iu.A. i dr. Antianginal'naia effektivnost' i perenosimost' ivabradina v terapii patientsov so stabil'noi stenokardiei: rezul'taty issledovaniia KONTROL'-2. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2011; 8: 83–9. [in Russian]

31. Потапенко А.В., Абдулазизов О.Ш., Дячук Л.И. и др. Эффективность ивабрадина в комплексном лечении больных с постинфарктной систолической хронической сердечной недостаточностью. *Терапевт. архив.* 2011; 12: 19–26. / Potapenko A.V., Abdulazizov O.Sh., Diachuk L.I. et al. Effektivnost' ivabradina v kompleksnom lechenii bol'nykh s postinfarktnoi sistolicheckoi khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'iu. *Terapevt. arkhiv.* 2011; 12: 19–26. [in Russian]
32. Кириченко А.А. Ишемическая болезнь сердца и контроль частоты сердечных сокращений. *Consilium Medicum.* 2015; 17 (5). URL:[http://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/consilium\\_medicum-05-2015/](http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2015/) / Kirichenko A.A. Ishemicheskaja bolezn' serdtsa i kontrol' chastoty serdечnykh sokrashchenii. *Consilium Medicum.* 2015; 17 (5). URL:[http://con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/consilium\\_medicum-05-2015/](http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2015/) [in Russian]
33. Карпов Ю.А. Хроническая ишемическая болезнь сердца: новости лечения. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (1): 38–44. / Karpov Ju.A. Khronicheskaja ishemicheskaja bolezn' serdtsa: novosti lechenii. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (1): 38–44. [in Russian]
34. Тарловская Е.И., Мальчикова С.В. Клинико-экономическая эффективность лечения больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиосоматика.* 2013; 4 (1): 72–6. / Tarlovskaja E.I., Mal'chikova S.V. Kliniko-ekonomicheskaja effektivnost' lechenii bol'nykh s khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'iu. *Cardiosomatics.* 2013; 4 (1): 72–6. [in Russian]
35. Шалаев С.В., Кремнева Л.В., Абатuroва О.В. Пульсурежающая терапия в лечении хронической сердечной недостаточности. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии.* 2015; 11: 79–84. / Shalaev S.V., Kremneva L.V., Abaturova O.V. Pul'surezhaushchaja terapija v lechenii khronicheskoi serdечноi nedostatochnosti. *Ratsion. farmakoterapija v kardiologii.* 2015; 11: 79–84. [in Russian]
36. Глезер М.Г. ЛИНКОР: результаты наблюдательной программы лечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология.* 2013; 5: 74–82. / Glezer M.G. LINKOR: rezul'taty nabliudatel'noi programmy lechenii patsientov, perenesshikh infarkt miokarda. *Kardiologija.* 2013; 5: 74–82. [in Russian]
37. Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Косицына И.В. Ивабрадин при остром инфаркте миокарда. *Кардиология.* 2014; 3: 78–81. / Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Kositsyna I.V. Ivabradin pri ostrom infarkte miokarda. *Kardiologija.* 2014; 3: 78–81. [in Russian]
38. Васюк Ю.А. Новые возможности лечения больных ишемической болезнью сердца и бронхиальной астмой. *Consilium Medicum.* 2007; 9 (5): 110–5. / Vasiuk Ju.A. Novye vozmozhnosti lechenii bol'nykh ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa i bronkhial'noi astmoi. *Consilium Medicum.* 2007; 9 (5): 110–5. [in Russian]
39. Варварина Г., Пластинина С., Меньков Н. Клиническая эффективность и безопасность ивабрадина у больных бронхиальной астмой с номотопными нарушениями ритма сердца. *Врач.* 2009; 2: 49–53. / Varvarina G., Plastinina S., Men'kov N. Klinicheskaja effektivnost' i bezopasnost' ivabradina u bol'nykh bronkhial'noi astmoi s nomotopnymi narusheniami ritma serdtsa. *Vrach.* 2009; 2: 49–53. [in Russian]
40. Гарганеева А.А., Багреева С.М. Влияние ивабрадина на клиническое течение, коронарную недостаточность и перфузию миокарда у больных ИБС, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких. *Сиб. мед. журн.* 2010; 2 (2): 30–4. / Garganeeva A.A., Bagreeva S.M. Vliianie ivabradina na klinicheskoe techenie, koronarnuiu nedostatochnost' i perfuziiu miokarda u bol'nykh IBS, assotsiirovannoi s khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'iu legkikh. *Sib. med. zhurn.* 2010; 2 (2): 30–4. [in Russian]
41. Железнякова Н.А., Соколов И.М., Гафанович Е.Я. Применение ивабрадина у пациента с ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких. *Рос. кардиол. журн.* 2012; 1: 70–4. / Zhelezniakova N.A., Sokolov I.M., Gafanovich E.Ia. Primenenie ivabradina u patsienta s ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa i khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'iu legkikh. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2012; 1: 70–4 [in Russian]
42. Вакурова Н.В., Васюкова Г.Ф., Коренченко Н.В. Клиническая эффективность ивабрадина у пациентов с ИБС в сочетании с хроническим пылевым бронхитом. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2011; 1: 6–8. / Vakurova N.V., Vasiukova G.F., Korenchenko N.V. Klinicheskaja effektivnost' ivabradina u patsientov s IBS v sochetanii s khronicheskim pyl'evym bronkhitom. *Serdts: zhurnal dlia praktikuioushchikh vrachei.* 2011; 1: 6–8. [in Russian]
43. Кочеткова И.В., Черных Т.М. Опыт применения ивабрадина у пациентов с коморбидной патологией. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (1): 80–2. / Kochetkova I.V., Chernykh T.M. Opyt primeneniia ivabradina u patsientov s komorbidnoi patologiei. *Consilium Medicum.* 2016; 18 (1): 80–2. [in Russian]
44. Abdel-Salam Z, Nammias W. Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery: Can Ivabradine Reduce its Occurrence? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016 Mar 23. doi: 10.1111/jce.12974.
45. Haghikia A, Tongers J, Berliner D et al. Early ivabradine treatment in patients with acute peripartum cardiomyopathy: Subanalysis of the German PPCM registry. *Int J Cardiol* 2016; 216: 165–7.
46. Dieks JK, Klehs S, МЯller MJ et al. Adjunctive ivabradine in combination with amiodarone: A novel therapy for pediatric congenital junctional ectopic tachycardia. *Heart Rhythm* 2016; 13 (6): 1297–302.
47. Camici PG, Gloekler S, Levy BI et al. Ivabradine in chronic stable angina: Effects by and beyond heart rate reduction. *Int J Cardiol* 2016; 215: 1–6.
48. Luong I, Duckles H, Schenkel T et al. Heart rate reduction with ivabradine promotes shear stress-dependent anti-inflammatory mechanisms in arteries. *Thromb Haemost* 2016; 116 (1).
49. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости. *Вестн. Росздравнадзора.* 2009; 4: 48–51. / Martsevich S.Ju., Kutishenko N.P., Deev A.D. Original'nye preparaty i dzheneriki v kardiologii. Mozhno li reshit' problemu vzaimozameniaemosti. *Vestn. Roszdravnadzora.* 2009; 4: 48–51. [in Russian]
50. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. ВНОК. Секция рациональной фармакотерапии. М., 2009. / Rekomendatsii po ratsional'noi farmakoterapii bol'nykh serdечно-sosudistymi zabolevaniiami. VNOK. Sektsiia ratsional'noi farmakoterapii. M., 2009. [in Russian]
51. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справ. поликлини. врача.* 2012; 4: 32–6. / Trukhan D.I. Originaly i generiki: Perezagruzka v svete ekonomicheskogo krizisa. *Sprav. poliklin. vracha.* 2012; 4: 32–6. [in Russian]
52. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. *Справ. поликлини. врача.* 2013; 5: 21–6. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Ratsional'naia farmakoterapiia i lekarstvennaia bezopasnost' v kardiologii. *Sprav. poliklin. vracha.* 2013; 5: 21–6. [in Russian]
53. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum.* 2013; 15 (11): 45–9. / Trukhan D.I. Vybore lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. *Consilium Medicum.* 2013; 15 (11): 45–9. [in Russian]
54. Благодаря дженерикам американцы сэкономили \$254 млрд в 2014 году. URL: <http://pharmapactice.ru/121342/> / Blagodarja dzhenerikam amerikantsy sekonomili \$254 mlrd v 2014 godu. URL: <http://pharmapactice.ru/121342/> [in Russian]
55. Дайджест для фармацевтов. Февр. 2016. URL: <http://www.comcon-2.ru/default.asp?trID=693> <http://www.comcon-2.ru/healthcare/> / Daidzhest dlia farmatsevtov. Fevr. 2016. URL: <http://www.comcon-2.ru/default.asp?trID=693> <http://www.comcon-2.ru/healthcare/> [in Russian]
56. Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Линчак Р.М., Иванчура Г.С. Пульсурежающая фармакотерапия у пациентов с гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью: теория и проблемы применения в реальной клинической практике. *Системные гипертензии.* 2016; 1: 52–7. / Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Linchak R.M., Ivanchura G.S. Pul'surezhaushchaja farmakoterapiia u patsientov s gipertonicheskoi bolezn'iu i khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'iu: teoriia i problemy primeneniia v real'noi klinicheskoi praktike. *Systemic Hypertension* 2016; 1: 52–7. [in Russian]
57. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справ. поликлини. врача.* 2015; 1: 26–31. / Trukhan D.I. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. *Sprav. poliklin. vracha.* 2015; 1: 26–31. [in Russian]
58. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2016. / Trukhan D.I., Filimonov S.N. Bolezni serdечно-sosudistoi sistemy: klinika, diagnostika i lechenie. SPb.: SpetsLit, 2016. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМУ. E-mail: [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

# Эффективность и безопасность разных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты

Н.М.Воробьева<sup>✉</sup>

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В обзорной статье обсуждаются вопросы эффективности и безопасности трех лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты (АСК) – простой (не покрытой оболочкой, некишечнорастворимой), кишечнорастворимой и буферной. Подробно рассмотрены результаты нескольких отечественных клинических исследований, посвященных прямому сравнению кишечнорастворимой и буферной форм АСК. Показано, что лекарственная форма препарата может влиять как на эффективность, так и безопасность лечения. В частности, приводятся данные о том, что по сравнению с кишечнорастворимой АСК буферная форма обладает более выраженным антиагрегантным эффектом и в меньшей степени оказывает неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** ацетилсалициловая кислота, лекарственная форма, эффективность, безопасность.

<sup>✉</sup>natalyavorobjeva@mail.ru

**Для цитирования:** Воробьева Н.М. Эффективность и безопасность разных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 82–88.

## Efficacy and safety of various acetylsalicylic acid formulations

N.M.Vorobyeva<sup>✉</sup>

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The review article discusses the efficacy and safety of 3 different acetylsalicylic acid (ASA) formulations: a simple (uncoated, non-enteric coated), enteric coated and buffered formulations. We discussed in detail the results of several domestic clinical studies concerning the direct comparison of enteric coated and buffered formulations of ASA. It was shown that the dosage form of the drug can affect both the efficiency and safety of the treatment. In particular, we have shown the data that the buffered formulation has more significant antiplatelet effect and in a lesser degree damages the mucous membrane of the gastrointestinal tract in comparison with enteric coated ASA formulations.

**Key words:** acetylsalicylic acid, formulation, efficiency, safety.

<sup>✉</sup>natalyavorobjeva@mail.ru

**For citation:** Vorobyeva N.M. Efficacy and safety of various acetylsalicylic acid formulations. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 82–88.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – самый известный и хорошо изученный антиагрегант, который и по сей день является «золотым стандартом» антиагрегантной терапии и широко применяется для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Механизм антиагрегантного действия АСК давно известен [1]. Она необратимо ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) – фермент, участвующий в синтезе мощного активатора тромбоцитов – тромбоксана А<sub>2</sub> (ТхА<sub>2</sub>). Как следствие, АСК подавляет и образование ТхВ<sub>2</sub>, являющегося стабильным метаболитом ТхА<sub>2</sub>. ЦОГ имеет две изоформы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). АСК блокирует обе, но ее активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50–100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках. Ингибирование ЦОГ в итоге приводит к уменьшению образования не только Тх, но и простаглицина, являющегося в отличие от Тх антиагрегантом и вазодилататором. Блокада синтеза Тх происходит преимущественно вследствие воздействия АСК на ЦОГ-1 в тромбоцитах. Эффекты АСК на образование простаглицина реализуются посредством ингибирования и ЦОГ-1, и ЦОГ-2. Низкие и даже средние дозы АСК эффективно блокируют образование Тх, но минимально подавляют синтез простаглицина. Это происходит как за счет возможности ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия, так и вследствие более низкой чувствительности ЦОГ-2 к АСК. Блокада синтеза Тх под действием АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцитов (7–10 дней).

**Механизм действия и химическая структура АСК** определяют ее эффективность и безопасность. Несмотря на то что действенность АСК для профилактики и лечения ССЗ была подтверждена для значительного диапазона доз (50–1500 мг/сут) [2], в клинической практике принято использовать низкие (обычно 75–150 мг/сут) дозы препарата, выбор которых обоснован тем, что, как показали много-

численные исследования, ежедневного приема 75–150 мг АСК вполне достаточно для практически полного подавления образования ТхА<sub>2</sub> в тромбоцитах [3]. Поскольку в синтезе простаглицина в большей степени принимает участие ЦОГ-2, которая практически не чувствительна к воздействию низких доз АСК, то и основной ингибирующий эффект низкие дозы АСК оказывают на тромбоциты, а не на сосудистую стенку, где происходит образование простаглицина. Наибольшее воздействие АСК на ЦОГ-1 тромбоцитов происходит в системе портального кровообращения, поэтому ее антиагрегантный эффект не зависит от распределения препарата в системном кровотоке.

Нужно отметить, что *применение низких доз АСК для первичной и вторичной профилактики ССЗ оправдано не только с фармакологической, но и клинической позиции.*

**Таблица 1. 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 ИИ*	50
Лица с высоким риском развития ССЗ	75
Артериальная гипертензия	75
Выраженный стеноз сонных артерий*	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия*	75
Острый ИМ	160
Острый ИИ*	160

\*Назначение более высоких доз АСК не обеспечивало большего снижения риска.

Для лечения большинства ССЗ минимально эффективной признана доза АСК 75 мг/сут (табл. 1).

По данным крупного метаанализа [4], объединившего результаты 65 исследований с участием почти 60 тыс. пациентов, именно терапия АСК в дозах 75–150 мг/сут сопровождалась наибольшим снижением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с высоким риском их развития (рис. 1).

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 дозировками, превышающими 150 мг/сут. В нескольких прямых сравнительных исследованиях, выполненных у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или малый ишемический инсульт (ИИ) [5], эндартерэктомии [6] и операцию аортокоронарного шунтирования [7], также было показано, что увеличение дозы АСК не приводит к повышению эффективности лечения. Таким образом, на основании выполненных исследований оптимальной для длительной терапии ССЗ считается доза АСК 75–150 мг/сут.

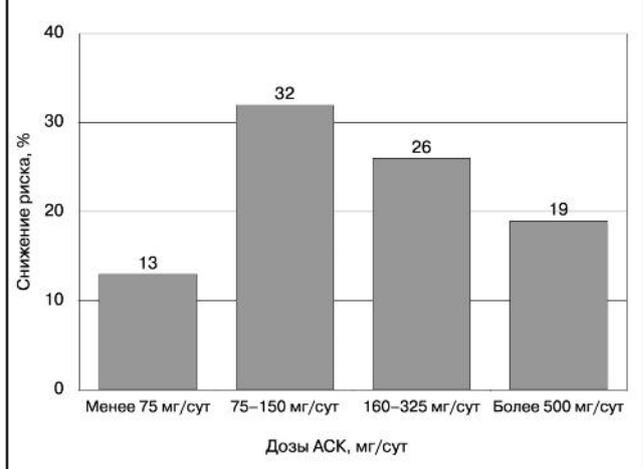
**Переносимость пациентами терапии АСК.** Лечение АСК обычно хорошо переносится больными. Побочные эффекты возникают нечасто – приблизительно в 5–8% случаев. Наиболее опасными, но достаточно редкими побочными эффектами считаются желудочно-кишечные и внутричерепные кровотечения. При этом тяжесть и частота их возникновения зависят в первую очередь от дозы препарата. Результаты крупного метаанализа [8] 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 язвенно-эрозивное) воздействие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – наиболее частый побочный эффект АСК, основными проявлениями которого являются диспептические расстройства (тошнота, изжога, боли в эпигастриальной области и т.д.) и эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки (СО) ЖКТ. Возникновение данных побочных эффектов обусловлено как локальным, так и системным воздействием АСК. Локальный эффект заключается в прямом повреждающем действии кислоты на СО желудка, особенно при осадении на ней нерастворившихся крупинки препарата. Системный эффект связан с ингибированием ЦОГ-1 и последующей блокадой синтеза простагландина E<sub>2</sub> и простагландина F<sub>2α</sub>, оказывающих защитное действие на слизистую желудка. Считается также, что только лишь снижения концентрации эндогенных простагландинов 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 < 4 усиливается обратная диффузия ионов водорода в слизистую желудка [9, 10]. Накопление АСК в СО желудка нарушает целостность слизистого барьера и при участии ионов водорода и пепсина приводит к развитию структурных повреждений в виде язв и эрозий, а также желудочно-кишечных кровотечений [11, 12].

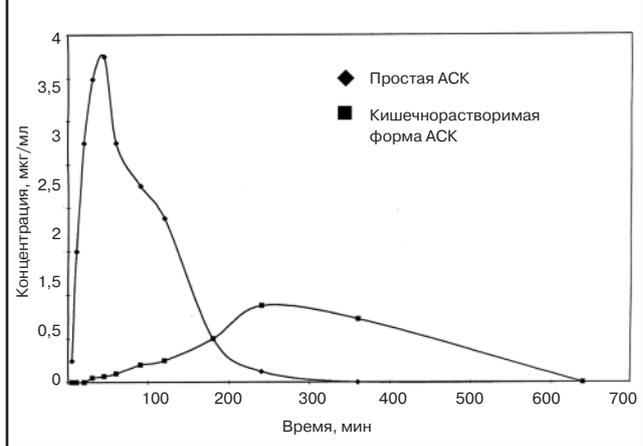
**Сравнительная эффективность и безопасность разных лекарственных форм АСК**

Для повышения безопасности длительного лечения АСК (прежде всего защиты СО желудка от негативного воздействия кислоты) были разработаны так называемые защищенные формы АСК, к которым относят кишечнорастворимую и буферную формы. Таблетка кишечнорастворимой АСК (например, Аспирин Кардио и Тромбо АСС) покрыта специальной оболочкой, устойчивой к воздействию кислой среды желудка и обеспечивающей высвобождение и всасывание АСК в тонком кишечнике. Буферная форма

**Рис. 1. Результаты непрямого сравнения эффективности разных доз АСК в профилактике ССО (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002) [4].**



**Рис. 2. Концентрация АСК в плазме крови после приема простой и кишечнорастворимой форм АСК (K.Sagar, M.Smyth, 1999) [13].**



АСК (например, Кардиомагнил) сочетает АСК и невосстанавливающий антацид, обладающий гастропротективным действием.

Помимо защищенных лекарственных форм на отечественном фармацевтическом рынке до сих пор присутствует и простая (некишечнорастворимая, не покрытая оболочкой) АСК. Простая АСК выпускается в виде таблеток по 500 мг и используется в основном как противовоспалительное, анальгезирующее или жаропонижающее средство. В качестве антиагреганта простую АСК обычно назначают только в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) или ИИ в дозе 160–325 мг, когда требуется быстрая реализация антиагрегантного эффекта.

Лекарственная форма АСК – еще один фактор наряду с механизмом действия и химической структурой, определяющий эффективность и безопасность препарата. В течение последних 10–15 лет выполнен ряд сравнительных исследований, указывающих на то, что лекарственные формы АСК обладают разной биодоступностью и отличаются друг от друга по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, что в итоге обуславливает разные антиагрегантный эффект и профиль безопасности.

Например, в исследовании K.Sagar и M.Smyth [13] было установлено, что концентрация АСК в плазме крови достигает пика в 3 раза быстрее после приема простой, а не кишечнорастворимой формы (рис. 2).

Более того, максимальная концентрация препарата была почти в 5 раз выше также после приема простой АСК. На рис. 2 наглядно показано, что в тот момент времени, когда

**Таблица 2. Исходы лечения при использовании разных препаратов АСК (D. Cox и соавт., 2006) [14]**

Препарат	Число участников	Неэффективность лечения* (95% ДИ)	Неполное ингибирование** (95% ДИ)
АСК	25	0% (от 0 до 13,3)	8% (от 2,1 до 30,5)
Асасантин	25	8,0% (от 1,9 до 27,7)	36,0% (от 21,3 до 60,9)
Кишечнорастворимые формы АСК	46	13,0% (от 7,8 до 21,0)	54,3% (от 44,2 до 66,9)

Примечание. Результаты представлены в виде процентов с ДИ.

\*Неэффективность лечения (менее 95% ингибирования синтеза ТхВ<sub>2</sub>); \*\*неполное ингибирование (менее 99% ингибирования синтеза ТхВ<sub>2</sub>).

концентрация простой АСК достигает максимума (в первые 30 мин после приема препарата), кишечнорастворимая АСК определяется в плазме крови лишь в следовых концентрациях.

Еще в одной работе [14] представлены результаты сравнения биоэквивалентности 5 разных препаратов АСК: 3 кишечнорастворимых форм различных производителей в дозировке 75 мг, простой АСК в дозе 75 мг и Асасантина. Использовали Асасантин ретард, содержащий 25 мг АСК и 200 мг дипиридамола с модифицированным высвобождением; его назначали 2 раза в сутки. В рамках данной работы было выполнено 3 исследования, в 2 из них сравнили между собой 2 кишечнорастворимые формы АСК, в 3-м испытании простую АСК сравнили с Асасантином. Все исследования имели дизайн перекрестного рандомизированного испытания без контроля плацебо; препарат для первоначального применения выбирали случайно. Участвовали здоровые добровольцы (n=71) в возрасте 20–50 лет, не имевшие хронических заболеваний и не принимавшие никаких лекарственных препаратов. Испытуемые принимали препарат в течение 14 дней, затем следовал 14-дневный период «отмывки» до применения второго препарата. При изучении кишечнорастворимой АСК участники в 1-й день принимали 2 таблетки (разжевывали). Образцы крови брали в 1-й день до приема АСК и на 14-й день исследования.

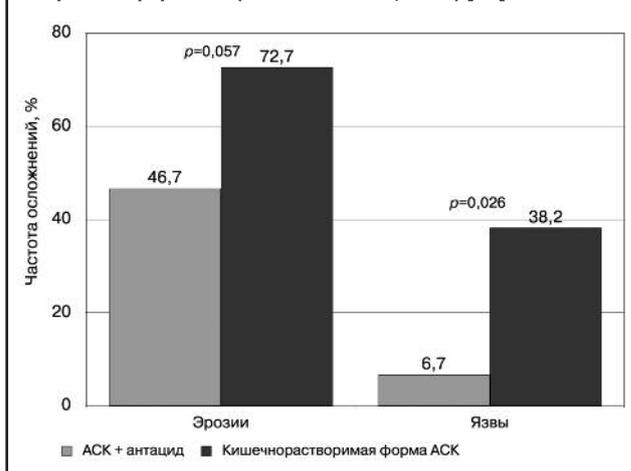
Поскольку проведение фармакокинетических исследований низких доз АСК не представляется возможным в силу того, что препарат нестойкий и значительная часть ингибирования тромбоцитов происходит в микроциркуляторном русле [15], то в данной работе для анализа биоэквивалентности выполнили фармакодинамические исследования. В качестве первичной конечной точки рассматривали процент ингибирования ТхВ<sub>2</sub> на 14-й день – анализ, позволяющий оценить степень ингибирования ЦОГ тромбоцитов на фоне приема АСК. Терапию считали неэффективной при ингибировании ТхВ<sub>2</sub><95%; ингибирование ТхВ<sub>2</sub> от 95 до 99% считали неполным; лечение рассматривали как успешное в случае ингибирования ТхВ<sub>2</sub>>99%.

На фоне приема простой АСК не зарегистрировали ни одного случая неэффективности лечения (менее 95% ингибирования ТхВ<sub>2</sub>). В то же время на фоне приема Асасантина терапия была неэффективна у 8% испытуемых на фоне применения кишечнорастворимых форм – в 13% случаев (табл. 2).

При сравнении всех препаратов между собой в отношении их способности ингибировать синтез ТхВ<sub>2</sub> на менее 95% или более 95% с помощью критерия  $\chi^2$  выявили статистически значимые различия ( $p=0,011$ ). При этом на фоне приема простой АСК уровни ингибирования ТхВ<sub>2</sub> были самыми высокими, а вариабельность самой низкой.

Некоторое ослабление антиагрегантного эффекта кишечнорастворимой формы АСК объясняется высвобождением АСК из защитной оболочки в верхнем отделе тонкого кишечника, где уровень рН почти нейтральный, из-за чего инактивация АСК происходит быстрее, чем в желудке. Простая же АСК абсорбируется в желудке, где низкий рН предотвращает деацетилирование (образование неактивного салицилата) АСК и сохраняет ее в неионизированной форме, которая лучше всасывается. Из-за более медленно-

**Рис. 3. Частота поражений СО тонкого кишечника при приеме разных форм АСК (H. Endo и соавт., 2012) [17].**



го всасывания кишечнорастворимой АСК в тонком кишечнике большая ее часть подвергается деацетилированию в поральной системе, поэтому биодоступность кишечнорастворимой АСК и, следовательно, ее антиагрегантный эффект несколько ниже, чем у простой АСК.

Если антиагрегантный эффект кишечнорастворимой формы немного уступает простой АСК, то в отношении неблагоприятного воздействия на ЖКТ кишечнорастворимую АСК долгое время считали безопаснее простой или буферной формы. Действительно, в более ранних исследованиях оценивали состояние только желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), но не тонкого кишечника, поэтому преимуществу кишечнорастворимой формы над простой АСК в уменьшении ulcerогенного воздействия на слизистую ЖКТ сомнений не вызывали. Однако с развитием эндоскопической техники и появлением капсульной эндоскопии появилась возможность оценить эффект АСК и на слизистую тонкого кишечника [16]. Тогда и выяснилось, что кишечнорастворимая оболочка не защищает в полной мере тонкий кишечник от неблагоприятного воздействия АСК. Как показало исследование H.Endo и соавт. [17], частота возникновения эрозий и язв в слизистой тонкого кишечника при применении кишечнорастворимой формы АСК оказалась выше в 1,6 и 5,7 раза, соответственно, по сравнению с буферной формой (рис. 3).

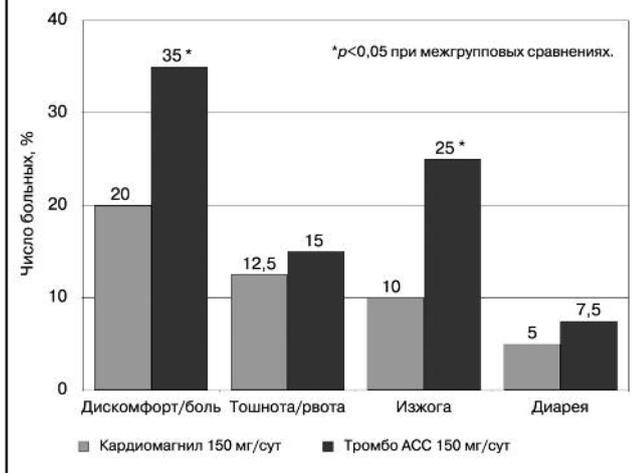
Еще в одной работе [18] было продемонстрировано, что при практически одинаковой частоте явных желудочно-кишечных кровотечений на фоне терапии простой и кишечнорастворимой АСК риск скрытых кровотечений был почти в 6 раз выше у принимавших кишечнорастворимую форму препарата.

В настоящее время известны результаты нескольких отечественных исследований, в которых сравнили эффективность и безопасность разных лекарственных форм АСК. Результаты первого из этих исследований, выполненного З.С.Баркаганом и Е.Ф.Котовщицкой [19], были опубликованы в 2004 г. В данной работе пациентам в возрасте 18–60 лет с повышенной спонтанной и индуцированной агрегацией тромбоцитов назначали три АСК-содержащих

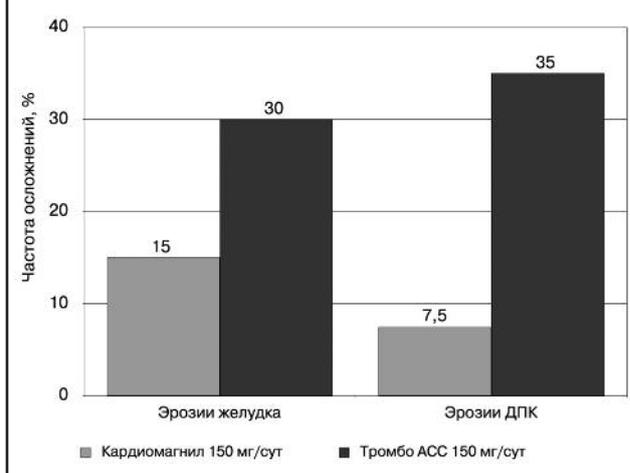
**Таблица 3. Нежелательные явления со стороны ЖКТ при лечении разными лекарственными формами АСК (З.С.Баркаган, Е.Ф.Котовщикова, 2004) [19]**

Нежелательные явления	Простая АСК (n=286)		Кардиомагнил (n=57)		Тромбо АСС (n=36)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Боли в эпигастральной области	34	11,9	0		0	
Тошнота	12	4,2	0		1	0,3
Изжога	94	32,9	3	5,3	4	11,1
Всего	140	48,9	3	5,3	5	13,9

**Рис. 4. Частота выраженной диспепсии через 3 нед лечения в зависимости от лекарственной формы АСК (А.Л.Верткин и соавт., 2009) [20].**



**Рис. 5. Частота эрозивного поражения слизистой ЖКТ в зависимости от лекарственной формы АСК (А.Л.Верткин и соавт., 2009) [20].**



препарата: простую АСК в дозе 150 мг/сут (n=286), Кардиомагнил 75 мг/сут (n=57) и Тромбо АСС 100 мг/сут (n=36). Контрольную группу составили 127 здоровых добровольцев. Таким образом, терапию АСК получали 379 человек, а общее число участников исследования составило 506. Показаниями для назначения АСК являлись ишемическая болезнь сердца (ИБС) и тромбофилия (правда, без указания, какие именно).

Агрегационную способность тромбоцитов оценивали по спонтанному и индуцированному аденозидифосфату (АДФ) и адренилином агрегации исходно, на 2 и 10-й дни лечения, далее не реже 1 раза в месяц. Длительность приема АСК составила 3 мес.

На фоне терапии АСК у пациентов всех трех групп наблюдали снижение исходно повышенных усредненных показателей спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов; у больных, принимавших Тромбо АСС, они снизились в меньшей степени ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами, получавшими простую АСК и Кардиомагнил. Важно отметить, что в этом исследовании использовали разные дозы АСК: 75, 100 и 150 мг/сут, поэтому интерпретировать полученные результаты следует с осторожностью.

Анализ безопасности показал, что наименьшая частота неблагоприятных эффектов со стороны ЖКТ и лучшая переносимость АСК отмечались у пациентов, леченных Кардиомагнилом, а на фоне терапии простой АСК нежелательные явления возникали чаще всего. Так, суммарная частота побочных эффектов со стороны ЖКТ приближалась к 50% у больных, получавших простую АСК, по сравнению с 14 и 5% у принимавших Тромбо АСС и Кардиомагнил соответственно ( $p < 0,005$  в обоих случаях); табл. 3.

При этом исследователи считают, что столь значительную разницу в частоте нежелательных явлений со стороны ЖКТ нельзя объяснить меньшими дозами АСК в составе препаратов Тромбо АСС и Кардиомагнил, и связывают полученные эффекты исключительно с использованием защищенных форм АСК.

В исследовании А.Л.Верткина и соавт. [20] сравнили безопасность кишечнорастворимой и буферной форм АСК у 80 пациентов 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 (New York Heart Association), выраженного атеросклероза периферических артерий, сахарного диабета (СД). Больных рандомизировали на 2 группы. Пациентам 1-й группы (n=40) был назначен Кардиомагнил 150 мг/сут, больные 2-й группы (n=40) получали 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 эпигастральной области, вздутие живота, расстройство стула, изжога, потребность в диете, спазмолитиках и антацидах) и длительность симптомов диспепсии. Также всем больным выполнили эзофагогастродуоденоскопию и рН-метрию в теле и антральном отделе желудка.

Проявления диспепсии оказались менее выраженными в группе Кардиомагнила. Так, средний балл тяжести диспептических расстройств по аналоговой шкале через 12 нед лечения у принимавших Кардиомагнил и Тромбо АСС составил 0,37 и 0,86 (значение  $p$  не указано), а длительность симптомов выраженной диспепсии – 22 и 37 дней соответственно ( $p < 0,005$ ). Через 3 нед лечения (на этом сроке была отмечена максимальная выраженность симптомов диспепсии) в группе Кардиомагнила значительно реже возникали дискомфорт/боль в эпигастральной области и изжога (рис. 4).

Частота эрозивного поражения СО желудка и ДПК также оказалась ниже у пациентов, принимавших Кардиомагнил (рис. 5).

Поскольку у всех больных использовали одну и ту же дозировку АСК (150 мг/сут), то преимущества Кардиомагни-

ла над препаратом Тромбо АСС в уменьшении ulcerогенного воздействия на ЖКТ достаточно очевидны.

В этой же работе был выполнен фармакоэкономический анализ применения разных форм АСК. Критерием эффективности лечения считали невозникновение эрозивно-язвенного поражения слизистой ЖКТ. Дозы АСК в обеих 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 Кардиомагнила. 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 Кардиомагнила – 4804,8 против 7973 руб. Эффективность лечения составила 77,5% в группе Кардиомагнила и 35% – у получавших Тромбо АСС. С учетом частоты возникновения гастропатии и расходов на ее лечение затраты на единицу эффективности в группе Кардиомагнила оказались в 4,3 раза ниже, чем у пациентов, принимавших Тромбо АСС. Таким образом, данное исследование показало, что назначение Кардиомагнила целесообразно и оправдано не только с клинических, но и фармакоэкономических позиций.

Сравнительный анализ влияния длительной (не менее 1 года) терапии АСК на морфофункциональное состояние СО желудка у больных ССЗ был выполнен Э.П.Яковенко и соавт. [21]. 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 рН-метрию в теле желудка. У части пациентов (37 принимали Кардиомагнил, 34 – Тромбо АСС) была проведена фармакологическая проба, смысл которой заключался в измерении интрагастрального уровня рН в течение часа 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 рН оказалось, что более 70% пациентов имели сохранную кислотопродуцирующую функцию желудка, несмотря на устоявшееся представление о том, что в процессе физиологического старения пищеварительная система подвергается ряду структурных инволютивных изменений, сопровождающихся нарушением ее функций. В группе Кардиомагнила выявили меньшую частоту возникновения эпигастральных болей и симптомов постпрандиальной диспепсии (30% против 55% соответственно,  $p < 0,05$ ), эритематозно-геморрагических изменений слизистой желудка и ДПК без язв и эрозий (43% против 61% соответственно;  $p < 0,05$ ) и меньшую тяжесть поражения слизистой, выраженную в баллах по шкале Ланца (4,4 балла против 10,9 балла соответственно);  $p < 0,05$ . При проведении фармакологических проб обнаружили повышение интрагастрального уровня рН в группе Кардиомагнила (с 2,1 до 2,7);  $p > 0,05$ . У получавших Тромбо АСС, напротив, отмечено небольшое снижение уровня рН (с 2,7 до 2,4);  $p > 0,05$ .

Выявленное в данной работе повышение интрагастрального уровня рН у пациентов, принимавших Кардиомагнил, является, по мнению исследователей, важным фактором, объясняющим меньшую частоту диспептических расстройств и лучшую переносимость буферной формы АСК. Повышая интрагастральный уровень рН, гидроксид маг-

ния способствует быстрой эвакуации АСК из желудка, уменьшает время ее контакта со СО и снижает интрагастральное давление, оказывая тем самым протективный эффект, поскольку интрагастральная кислотность является одним из повреждающих факторов для слизистой желудка. Исследование Э.П.Яковенко и соавт. убедительно продемонстрировало более щадящее воздействие буферной формы АСК на слизистую ЖКТ по сравнению с кишечнорастворимой формой (препаратом Тромбо АСС).

В 2014 г. опубликованы результаты еще одного отечественного исследования Н.В.Ломакина и соавт. [22], посвященного сравнительной оценке антиагрегантной активности кишечнорастворимой и буферной форм АСК. В этом одноцентровом проспективном сравнительном рандомизированном испытании принимали участие 60 больных в возрасте 42–92 года с разными ССЗ (ИБС, перенесенный ИМ, СД, церебральный и периферический атеросклероз). Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Больные 1-й группы ( $n=26$ ) принимали Кардиомагнил в дозе 75 мг/сут. Пациенты 2-й группы ( $n=33$ ) получали Тромбо АСС 100 мг/сут. Оценивали спонтанную и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов; содержание ТхВ<sub>2</sub> в сыворотке крови и функциональную активность тромбоцитов в цельной крови с использованием арахидоновой кислоты в качестве агониста. Лабораторные исследования выполняли исходно (до приема первой таблетки АСК), через 2 ч, 1 и 7 дней после приема первой дозы препарата. Полностью завершили исследование 59 человек.

Исходно у стабильных больных спонтанная агрегация и ответ на низкие (0,1 мкМ) дозы АДФ отсутствовали, что наблюдалось в течение всего периода исследования. В ответ на 1 мкМ АДФ выявлено значительное снижение агрегации тромбоцитов на фоне приема обоих препаратов АСК. Значимое ( $p < 0,05$ ) снижение индуцированной агрегации тромбоцитов было отмечено через 2 ч после приема каждого препарата, а уже через 1-е сутки Кардиомагнил подавлял агрегацию тромбоцитов в существенно большей степени, чем Тромбо АСС ( $p < 0,05$ ).

Тестирование активности тромбоцитов в цельной крови методом VerifyNow проводили на 7-й день терапии АСК. Значимых различий по уровню активности тромбоцитов между пациентами, принимавшими Кардиомагнил и Тромбо АСС, обнаружено не было – 455,4±14,3 единицы реактивности на АСК против 477,3±11,7 единицы реактивности на АСК (ARU) соответственно ( $p=0,17$ ). Число пациентов с резистентностью к АСК (ARU≥550) оказалось несколько меньше в группе Кардиомагнила – 15,4% против 21,2% у получавших Тромбо АСС ( $p=0,05$ ).

Недельный прием обоих АСК-содержащих препаратов приводил к значительному снижению содержания ТхВ<sub>2</sub> в сыворотке крови. При этом у больных, получавших Кардиомагнил, отмечено более выраженное подавление синтеза ТхВ<sub>2</sub>. Так, по сравнению с исходным уровнем содержание ТхВ<sub>2</sub> на 7-й день лечения в группе Кардиомагнила снизилось на 54,4%, а у получавших Тромбо АСС – на 19,6% ( $p < 0,05$  по сравнению с Кардиомагнилом).

Итак, рассмотренные нами отечественные исследования указывают на то, что по сравнению с кишечнорастворимой формой (препарат Тромбо АСС) буферная форма АСК оказывает более выраженный антиагрегантный эффект и в меньшей степени повреждает СО ЖКТ. Результаты этих работ подтверждают и дополняют данные крупного японского исследования [23], опубликованные в 2014 г. В этом исследовании кишечнорастворимую форму АСК принимали 7936 пациентов, буферную – 1711; побочные эффекты со стороны ЖКТ случались у 2995 и 685 больных соответственно. Важно, что пациенты, принимавшие кишечнорастворимую АСК, у которых возникли побочные эффекты, оказались существенно старше таких же больных, получавших буферную АСК (53,5±13,9 года против



42,7±19,3 года;  $p < 0,01$ ); также среди них преобладали мужчины (62,1% против 40,3%);  $p < 0,01$ . У получавших кишечнорастворимую АСК оказалась выше потребность в дополнительном приеме ингибиторов протонной помпы, чем у леченных буферной АСК – 25,4% против 14,4%. При анализе осложнений со стороны ЖКТ в течение 6 мес терапии у принимавших кишечнорастворимую АСК риск развития язвы был выше в 1,6 раза (относительный риск – ОР 1,58; 95% доверительный интервал – ДИ 1,23–2,06), гастрита или дуоденита – в 1,3 раза (ОР 1,30; 95% ДИ 1,03–1,65), мелены – в 14 раз (ОР 14,38; 95% ДИ 2,19–607,95). Аналогичный анализ безопасности 12-месячного лечения показал, что у принимавших кишечнорастворимую АСК риск развития язвы был выше в 1,4 раза (ОР 1,39; 95% ДИ 1,13–1,73), мелены – в 21 раз (ОР 20,83; 95% ДИ 3,33–863,25). Несмотря на преимущества буферной формы АСК, нельзя все же исключить, что подобная разница в какой-то мере может быть обусловлена гендерными различиями между пациентами, принимавшими кишечнорастворимую и буферную формы АСК.

### Заключение

Буферная форма АСК превосходит простую и кишечнорастворимую формы по эффективности и безопасности. Препарат Кардиомагнил сочетает в себе преимущества простой АСК (быстрое и полное всасывание в желудке, быстрое начало действия, более прогнозируемый антиагрегантный эффект) с протективным действием гидроксида магния на СО ЖКТ. Препарат имеет 2 дозировки (АСК 75 мг + гидроксид магния 15,2 мг; АСК 150 мг + гидроксид магния 30,4 мг), соответствующие как российским, так и международным рекомендациям по первичной и вторичной профилактике ССЗ. У пациентов, которым показана терапия АСК, выбор Кардиомагнила в качестве антиагреганта для длительной терапии позволяет уменьшить риск ulcerогенного воздействия на ЖКТ и улучшить субъективную переносимость лечения без снижения антиагрегантного эффекта.

### Литература/References

1. Панченко Е.П., Добровольский А. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура, 1999. / Panchenko E.P., Dobrovolskii A. Trombozy v kardiologii. Mekhanizmy razvitiia i vozmozhnosti terapii. M.: Sport i kul'tura, 1999. [in Russian]
2. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA et al. Platelet-Active Drugs: The Relationships among dose, effectiveness, and side effects. The Seventh ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 2004. *Chest* 2004; 126: 234s–264s.
3. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA et al. Antiplatelet Drugs. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ACCP Evidence – based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2): 89s–119s.
4. 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.
5. 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 ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261–6.
6. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 2179–83.
7. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 347: 1309–17.

8. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR 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.
9. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клин. медицина*. 2000; 78 (3): 4–10. / Nasonov E.L., Karateev A.E. Porazheniia zheludka, svyazannye s priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. *Klin. meditsina*. 2000; 78 (3): 4–10. [in Russian]
10. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs – differences and similarities. *N Engl J Med* 1991; 324 (24): 1716–25.
11. 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.
12. 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.
13. Sagar KA, Smyth MR. A comparative bioavailability study of different aspirin formulations using on-line multidimensional chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 1999; 21: 383–92.
14. Cox D, Maree AO, Dooley M et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke* 2006; 37: 2153–8.
15. Pedersen A, FitzGerald G. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med* 1984; 311: 1206–11.
16. 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.
17. Endo H, Sakaib E, Higurashib T. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 833–8.
18. 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.
19. 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. / Barkagan Z.S., Kotovshchikova E.F. Sravnitel'nyi analiz osnovnykh i pobochnykh effektiv razlichnykh form atsetilsalitsilovoi kisloty. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2004; 13 (3): 1–4. [in Russian]
20. Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *Рус. мед. журн.* 2009; 17 (9): 570–5. / Vertkin A.L., Aristarkhova O.Yu., Adonina E.V. i dr. Bezopasnost' i farmakoekonomicheskaiia effektivnost' primeneniia razlichnykh preparatov atsetilsalitsilovoi kisloty u patsientov s IBS. *Rus. med. zhurn.* 2009; 17 (9): 570–5. [in Russian]
21. 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. / Iakovenko E.P., Krasnolobova L.P., Iakovenko A.V. i dr. Vliianie preparatov atsetilsalitsilovoi kisloty na morfofunktsional'noe sostoianie slizistoi obolochki zheludka u kardiologicheskikh patsientov pozhilogo vozrasta. *Serdtshe*. 2013; 12 (3): 145–50. [in Russian]
22. Ломакин Н.В., Русанова А.В., Бурячковская Л.И., Вершинина М.Г. Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты. *Сердце*. 2014; 78 (4): 206–14. / Lomakin N.V., Rusanova A.V., Buriachkovskaiia L.I., Vershinina M.G. Sravnenie antiagregantnoi effektivnosti raznykh form atsetilsalitsilovoi kisloty. *Serdtshe*. 2014; 78 (4): 206–14. [in Russian]
23. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52 (3): 181–91.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Воробьева Наталья Михайловна – ст. науч. сотр. лаб. сердечно-сосудистого старения обособленного структурного подразделения ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

# Современное состояние проблемы транскатетерного репротезирования клапанов сердца по методике «клапан-в-клапан»

Т.Э.Имаев<sup>✉</sup>, А.Е.Комлев, А.С.Коллегаев, П.М.Лепилин, Р.С.Акчурин

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Методика транскатетерного протезирования клапанов сердца, широко используемая в клинической практике в настоящее время, нашла свое применение и в проблеме повторного протезирования. Транскатетерное репротезирование клапанов сердца подразумевает имплантацию биопротеза «клапан-в-клапан» и на сегодняшний день является единственным методом, который позволяет существенно снизить риски оперативного лечения. Ниже описаны основные принципы планирования процедуры имплантации «клапан-в-клапан», а также современное состояние проблемы и перспективы развития данного направления.

**Ключевые слова:** аортальный клапан, митральный клапан, репротезирование клапана, техника «клапан-в-клапан», пациенты высокого хирургического риска, транскатетерное протезирование аортального клапана, транскатетерная имплантация аортального клапана, биологические протезы клапанов сердца, повторная операция на сердце, структурные заболевания сердца, транскатетерное протезирование митрального клапана.

<sup>✉</sup>imaev.timur@mail.ru

**Для цитирования:** Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Коллегаев А.С. и др. Современное состояние проблемы транскатетерного репротезирования клапанов сердца по методике «клапан-в-клапан». *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 89–92.

## The current status of transcatheter heart valve replacement, using the valve-in-valve technique

T.E.Imaev<sup>✉</sup>, A.E.Komlev, A.S.Kolegaev, P.M.Lepilin, R.S.Akchurin

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

Transcatheter heart valve replacement is widely used in clinical practice, and this technic founds the application in repeated valve replacements nowadays. Transcatheter heart valve re-replacement is a procedure of valve-in-valve implantation into a deteriorated bioprosthesis and is the only method which can significantly reduce the risk of surgical treatment, nowadays. The article describes the basic principles in the planning of valve-in-valve implantation, as well as the current status of the problem and the prospects for the development of this direction.

**Key words:** aortic valve, mitral valve, valve re-replacement, the valve-in-valve technique, high risk surgical patients, transcatheter aortic valve replacement, biological prosthetic heart valves, repeated cardiac surgery, structural heart disease, transcatheter mitral valve prosthesis.

<sup>✉</sup>imaev.timur@mail.ru

**For citation:** Imaev T.E., Komlev A.E., Kolegaev A.S. et al. The current status of transcatheter heart valve replacement, using the valve-in-valve technique. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 89–92.

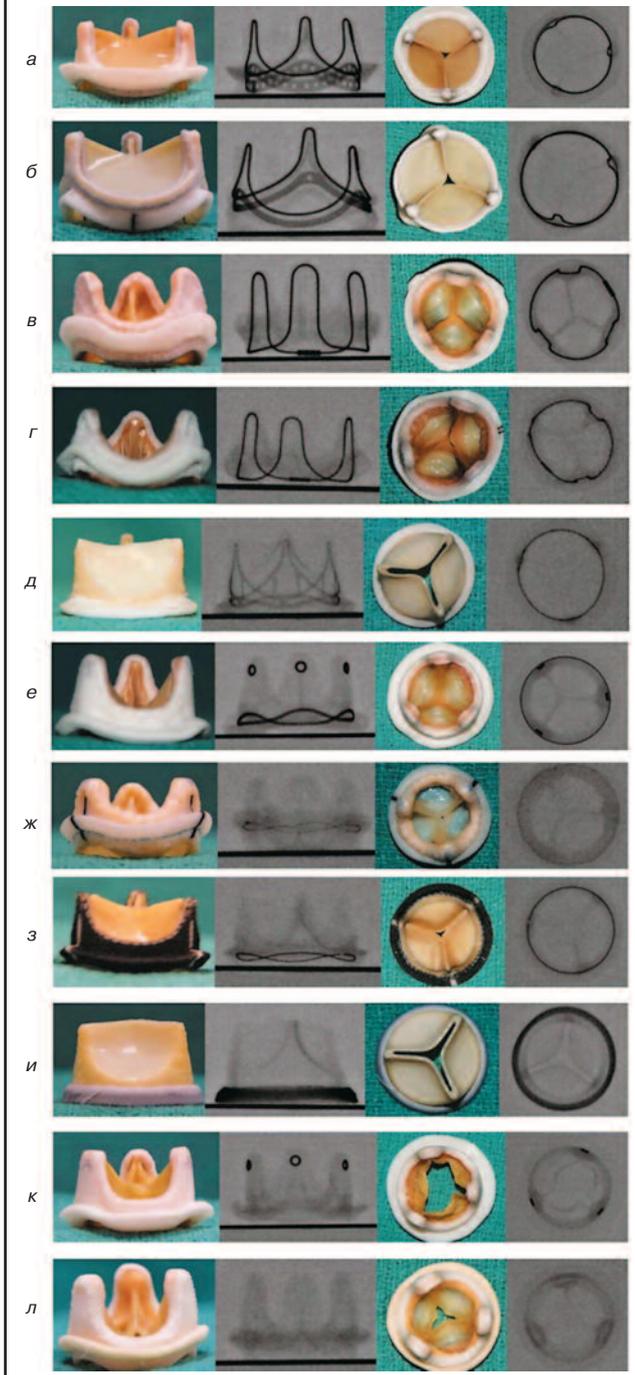
### Введение

Патология клапанного аппарата сердца по частоте встречаемости занимает 2-е место после ишемической болезни сердца среди пациентов кардиохирургического стационара. Единственным радикальным методом лечения тяжелого клапанного стеноза или недостаточности является хирургическая коррекция порока. На сегодняшний день существует 2 типа протезов клапанов сердца: механический и биологический. С увеличением средней продолжительности жизни все чаще оперативному лечению подвергаются больные старшей возрастной группы (65 лет и более), имеющие ряд сопутствующих заболеваний. В связи с этим при выборе типа имплантируемого протеза существует тенденция к большей частоте использования биопротезов, очевидным преимуществом которых является отсутствие необходимости в пожизненной антикоагулянтной терапии. Возможность отказаться от постоянного приема непрямых антикоагулянтов может быть привлекательной для более молодых пациентов, которые ведут активный образ жизни и не желают быть привязанными к регулярному лабораторному контролю междунационального нормализованного отношения, а также актуальна у женщин в репродуктивном возрасте. Кроме того, биологические протезы обладают более высокой эффективной площадью открытия, что в совокупности с аналогичной нативному клапану трехстворчатой структурой обуславливает более низкий остаточный градиент, делая их гемодинамически выгодными в сравнении с механическим протезами. Однако основным недостатком биопротеза является относительно непродолжительный срок службы – 15–20 лет. Структурная дегенерация створок мо-

жет быть обусловлена разными причинами (кальцификация, повреждение створок, эндокардит, тромбоз, парапротезные фистулы и т.д.), в конечном счете приводя к тяжелой дисфункции протеза и необходимости реоперации. Благодаря достижениям современной кардиологии увеличивается доля больных, требующих повторной операции по поводу развившихся дегенеративных изменений ранее имплантированных биопротезов. В связи с этим возрастает актуальность проблемы повторного протезирования клапанов сердца, результаты которого уступают таковым при первичном вмешательстве. Например, у 80-летнего мужчины с минимально выраженной сопутствующей патологией риск связанной с повторным вмешательством на клапанном аппарате сердца летальности по шкале STS составляет 10%, многократно увеличиваясь при наличии тяжелого коморбидного фона или тяжелого предоперационного статуса. Несомненно, решение вопроса в пользу повторного оперативного вмешательства непростое, поскольку трудности могут возникнуть уже на этапе доступа к сердцу. Зачастую кардиолит может продолжаться несколько часов и сопровождаться высоким риском геморрагических осложнений.

Транскатетерная имплантация аортального клапана (АК) в настоящий момент является методом выбора у пациентов высокого хирургического риска с тяжелым стенозом нативного АК. Доказанная эффективность и безопасность данной методики позволили предложить ее дальнейшее развитие, что нашло отражение в появлении метода «клапан-в-клапан», предназначенного для коррекции развившейся структурной дегенерации ранее имплантированного биопротеза.

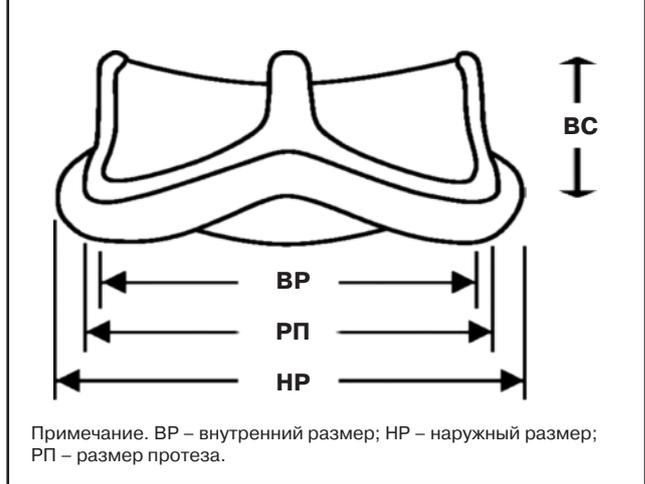
**Рис. 1.** Рентгенологическая картина разных видов биопротезов, применяемых в современной практике: а – Perimount (Edwards Lifesciences); б – Magna (Edwards Lifesciences); в – Carpentier – Edwards Porcine (Edwards Lifesciences); г – Carpentier – Edwards Porcine SAV (Edwards Lifesciences); д – Trifecta (St. Jude); е – Hancock II (Medtronic); ж – Epic (St. Jude); з – Soprano Armonia (Sorin); и – Mitraflow (Sorin); к – Mosaic (Medtronic); л – Aspire (Vascutek).



**Аспекты планирования процедуры «клапан-в-клапан»**

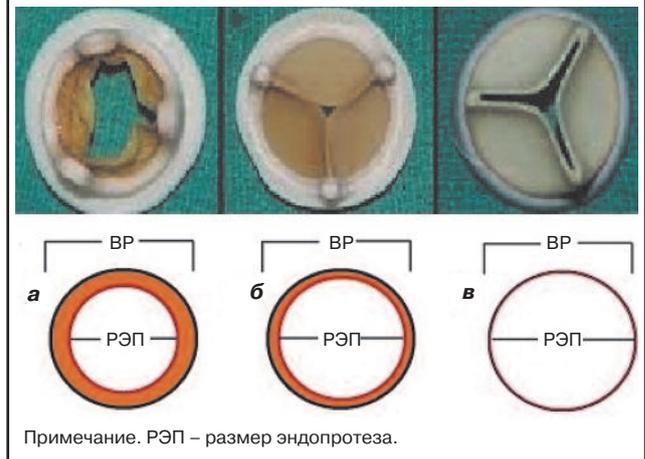
Ведущим обстоятельством в планировании данного вмешательства являются вид и конструктивные особенности ранее имплантированного биопротеза АК (каркасный или бескаркасный, рентген-негативный или рентген-позитивный), а также его размерные характеристики. Большинство используемых биопротезов имеют в своей конструкции 3 компонента: каркас (с тремя стойками для фиксации биологической ткани), створки и пришивное кольцо. Рентгеноконтрастность каркасного протеза зависит от материала, из которого выполнен корпус (полипропилен, металлический сплав, полиформальдегидная

**Рис. 2.** Схема биопротеза АК.



Примечание. BP – внутренний размер; НР – наружный размер; РП – размер протеза.

**Рис. 3.** Сайзинг эндопротеза АК в соответствии с размером ранее имплантированного биопротеза: а – створки свиного клапана фиксированы к внутренней поверхности каркаса; б – створки из бычьего перикарда фиксированы к внутренней поверхности каркаса; в – створки фиксированы к наружной поверхности каркаса.



Примечание. РЭП – размер эндопротеза.

смола, титан и т.д.). Рентгеноконтрастность первичного протеза существенно облегчает позиционирование транскатетерного клапана во время процедуры «клапан-в-клапан». Рентгенографический вид разных биопротезов изображен на рис. 1.

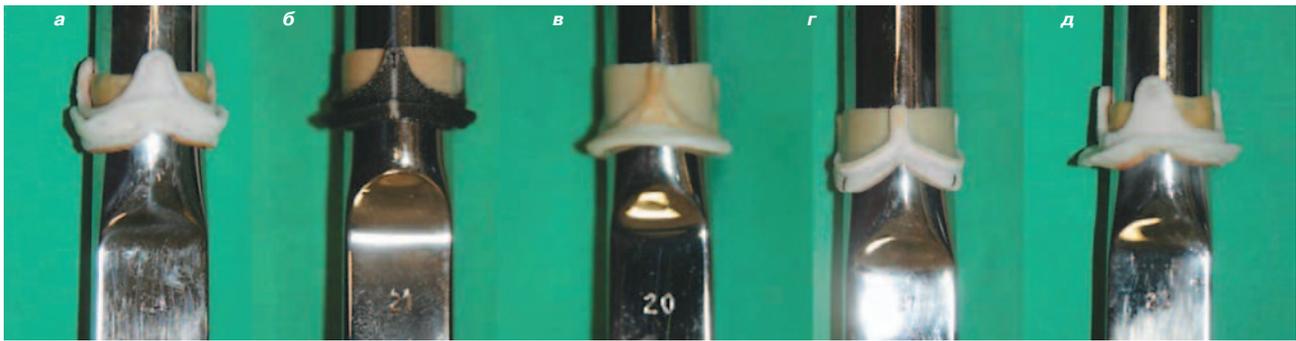
Большинство каркасных протезов АК имеют 3 основных размера (рис. 2), которые имеют значение при планировании обсуждаемой методики: внутренний и наружный диаметры и номинальный размер протеза.

При выборе транскатетерного клапана для процедуры «клапан-в-клапан» наиболее важен внутренний размер ранее имплантированного протеза, а также поверхность каркаса, к которой фиксируется биоматериал. В зависимости от модели биопротеза его створки могут крепиться к наружной поверхности каркаса (рис. 3, в), когда размер необходимого транскатетерного клапана должен соответствовать внутреннему размеру деградированного биопротеза, или ко внутренней поверхности, когда размер транскатетерного клапана должен подбираться с учетом разницы между внутренним диаметром биопротеза и толщиной материала створок [створки свиного клапана (рис. 3, а) или бычий перикард (рис. 3, б)].

Пример несоответствия номинальных размеров первичного протеза и транскатетерного клапана продемонстрирован на рис. 4.

Другим важным моментом в обеспечении безопасности имплантации по методу «клапан-в-клапан» являются пози-

**Рис. 4.** Разница между указанным внутренним диаметром и истинным внутренним диаметром, измеренным с помощью расширителя Гегара, на примере некоторых биопротезов: а – Porcine (P – 29, ВД – 27, РГ – 24); б – Soprano (P – 22, ВД – 21,7, РГ – 21); в – Trifecta (P – 23, РГ – 21); г – Magna (P – 29, ВД – 28, РГ – 27); д – Mosaic (P – 29, ВД – 26, РГ – 23).



Примечание. P – размер протеза, указанный производителем; ВД – внутренний диаметр каркаса протеза; РГ – размер расширителя Гегара.

ция (интра- или супраанулярная) и высота стойки корпуса ранее установленного протеза, а также высота отхождения устьев коронарных артерий от плоскости фиброзного кольца АК. В случае бескаркасных биопротезов при низком отхождении коронарных артерий существует высокий риск окклюзии отжатой створкой пришитого протеза.

С целью минимизации возможных осложнений и упрощения процедуры сайзинга были созданы специальные электронные приложения для расчета необходимой модели и размера транскатетерного протеза АК в соответствии с моделью ранее имплантированного биопротеза (ViV Aortic, ViV Mitral).

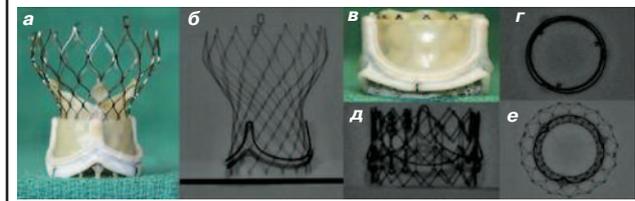
На рис. 5 представлен пример имплантации двух разных транскатетерных биопротезов по методике «клапан-в-клапан» in vivo.

P.Wenaweser и соавт. в 2007 г. описали первый случай имплантации биоклапана CoreValve больному с тяжелой регургитацией на ранее установленном биопротезе АК.

Анализ исследований, посвященных проблеме транскатетерного протезирования клапана по методике «клапан-в-клапан» в разные позиции (аортальная, митральная, трикуспидальная и легочная), продемонстрировал высокую безопасность и эффективность данного метода у пациентов высокого хирургического риска. В 2008 г. N.Piazza и соавт. опубликовали серию из 5 повторных имплантаций в аортальную позицию, образно сравнив данную процедуру с русской матрешкой.

V.Varat и соавт. в 2012 г. опубликовали собственный опыт 23 имплантаций протеза Edwards Sapien в биопротез АК.

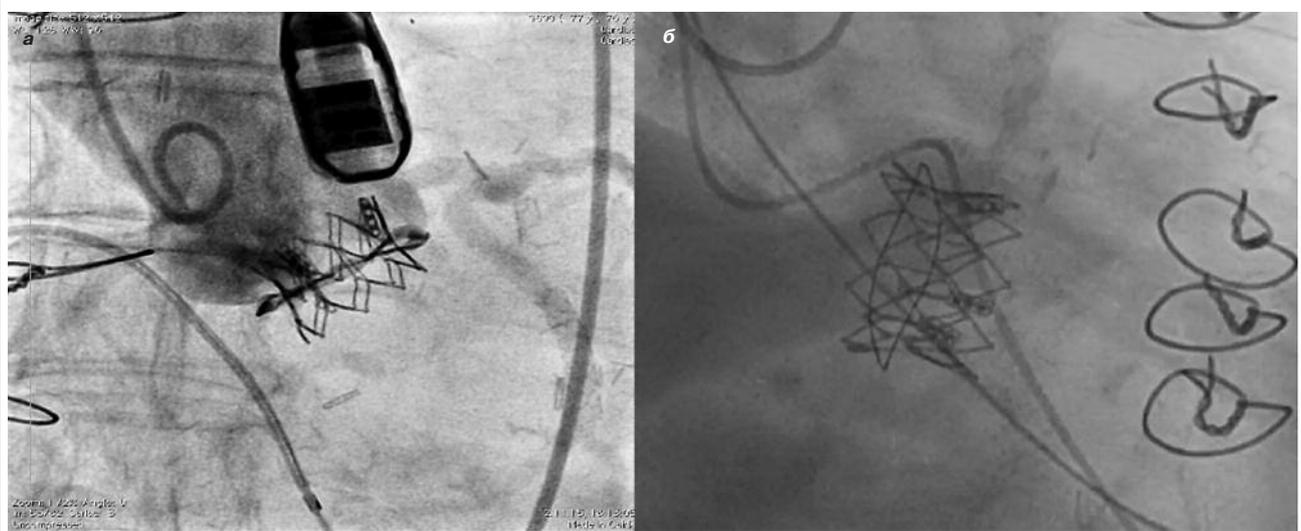
**Рис. 5.** Модель имплантации эндопротезов CoreValve и Edwards SAPIEN XT в протез Magna: а, в – внешний вид; б, г, д, е – рентгенологическая картина.



Средний риск оперированных больных по шкале log EuroScore составил  $31,8 \pm 20,3\%$ , в большинстве случаев процедура выполнялась трансапикально. В течение 30 дней после вмешательства не было отмечено ни одного летального исхода, при этом средний остаточный градиент давления на транскатетерном протезе составил  $9,13 \pm 4,9$  мм рт. ст.

Данные существующего на сегодняшний день регистра VIVID (Valve-in-Valve International Date), в который было включено 575 имплантаций (190 из них были выполнены в митральную позицию – 157 «клапан-в-клапан» и 33 «клапан-в-кольцо») продемонстрировали хорошие гемодинамические и клинические результаты. В настоящий момент в ходе имплантации «клапан-в-клапан» наиболее широко применяются следующие модели транскатетерных биопротезов: Edwards SAPIEN XT, SAPIEN 3, Medtronic CoreValve, CoreValveEvolut R, St.Jude Portico, Boston Scientific Lotus, Accurate TA Symetis.

**Рис. 6.** Митральное репротезирование с использованием трансапикального доступа.



Удовлетворительные результаты лечения и очевидные преимущества перед традиционным репротезированием в отношении безопасности привели к популяризации методики «клапан-в-клапан» и широкому внедрению ее в клиническую практику. Однако данный метод не лишен недостатков и имеет ряд ограничений. Остается неизвестной долгосрочная эффективность метода, которая будет оценена с накоплением достаточного количества наблюдений в отдаленный период. Также не решен вопрос о целесообразности использования данного вида вмешательства у больных с узкими фиброзными кольцами и малыми размерами ранее имплантированных клапанов. Принимая решение в пользу выполнения транскатетерного протезирования по методике «клапан-в-клапан» у таких больных, следует иметь в виду развитие феномена пациент-протезного несоответствия вследствие так называемого эффекта матрешки, когда эффективная площадь каждого последующего имплантированного клапана будет заведомо меньше предыдущего. Одним из возможных способов решения данной проблемы является имплантация транскатетерного клапана с супрааннулярным механизмом функционирования створок.

До широкого внедрения метода «клапан-в-клапан» в клиническую практику многие оперирующие хирурги отрицательно относились к выбору биологического протеза у пациентов моложе 65 лет ввиду их меньшей износостойкости по сравнению с механическим. Тем не менее с учетом рассмотренных ограничений безопасность и эффективность обсуждаемой методики позволяют в ряде случаев применять биопротезирование у больных более молодого возраста, заблаговременно планируя использование транскатетерного подхода при необходимости повторного оперативного вмешательства в будущем.

Наш собственный опыт транскатетерной имплантации биопротеза Edwards SAPIEN XT как в митральную позицию, так и в аортальную, по методике «клапан-в-клапан», представлен 8 случаями. У всех больных с патологически измененным аортальным биопротезом мы применяли трансфеморальный доступ, а в случае митрального репротезирования прибегали к транспикальной имплантации (рис. 6). Случаев интраоперационной и 30-дневной летальности не было, остаточные градиенты давления на протезе не превышали референсных значений.

## Вывод

Транскатетерное репротезирование клапанов сердца по методике «клапан-в-клапан» является безопасной и эффективной альтернативой традиционному репротезированию, что находит отражение в увеличении количества подобных операций. Данный вид лечения, несомненно, является приоритетным у пациентов высокого риска, который по тем или иным причинам показано репротезирование ранее имплантированных клапанов.

## Литература/References

1. Raval J, Nagaraja V, Eslick GD, Denniss AR. Transcatheter Valve-in-Valve Implantation: A Systematic Review of Literature. *Heart, Lung and Circulation* 2014; 23: 1020–8.

2. Gurvitch R, Cheung A, Wood DA et al. Transcatheter Valve-in-Valve Implantation for Failed Surgical Bioprosthetic Valves. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (21).
3. Bapat V, Mydin I, Chadalavada S et al. A Guide to Fluoroscopic Identification and Design of Bioprosthetic Valves: A Reference for Valve-in-Valve Procedure. *Cathet Cardiovasc Int DOI* 10.1002/ccd.
4. Piazza N, Bleiziffer S, Brockmann G et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation for Failing Surgical Aortic Bioprosthetic Valve. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011; 4 (7): 721–32.
5. Piazza N, Bleiziffer S, Brockmann G et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation for Failing Surgical Aortic Bioprosthetic Valve: From Concept to Clinical Application and Evaluation (Part 2). *JACC: Cardiovascular Interventions* 2011; 4 (7): 733–42.
6. Descoutures F, Himbert D, Maisano F et al. Transcatheter valve-in-ring implantation after failure of surgical mitral repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44 (1): e8–15.
7. Silberman S, Oren A, Dotan M. Aortic valve replacement: choice between mechanical valves and bioprostheses. *J Card Surg* 2008; 23: 299–306.
8. Brown JM, O'Brien SM, Wu C et al. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 82–90.
9. Vogt PR, Brunner-LaRocca H, Sidler P. Reoperative surgery for degenerated aortic bioprostheses: predictors for emergency surgery and reoperative mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 134–9.
10. Jones JM, O'Kane H, Gladstone DJ. Repeat heart valve surgery: risk factors for operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 913–8.
11. Ruel M, Kulik A, Rubens FD. Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 364–70.
12. Jaussaud N, Gariboldi V, Giorgi R. Risk of reoperation for aortic bioprosthesis dysfunction. *J Heart Valve Dis* 2009; 18: 256–61.
13. Wenaweser P, Buellesfeld L, Gerckens U, Grube E. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic regurgitation in degenerated bioprosthesis: the first valve in valve procedure using the CoreValve revalving system. *Cathet Cardiovasc Int* 2007; 70: 760–4.
14. Pasic M, Unbehaun A, Dreyse S et al. Transapical aortic valve implantation after previous aortic valve replacement: clinical proof of the “valve-in-valve” concept. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 270–7.
15. Kempfert J, Van Linden A, Linke A et al. Transapical off-pump valve-in-valve implantation in patients with degenerated aortic xenografts. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1934–41.
16. Dvir D, Webb J, Brecker S et al. Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: results from the global valve-in-valve registry. *Circulation* 2012; 126: 2335–44.
17. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e1–e148.
18. Bruschi G, Barosi A, Colombo P et al. Direct transatrial transcatheter SAPIEN valve implantation through right minithoracotomy in a degenerated mitral bioprosthetic valve. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1708–10.
19. Montorfano M, Latib A, Chieffo A et al. Successful Percutaneous Anterograde Transcatheter Valve-in-Valve Implantation in the Mitral Position. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2011; 4: 1246–7.
20. Webb JG, Wood DA, Ye J et al. Transcatheter valve-in-valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *Circulation* 2010; 121: 1848–57.
21. Cheung AW, Gurvitch R, Ye J et al. Transcatheter transapical mitral valve-in-valve implantations for a failed bioprosthesis: a case series. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 711–5.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Имаев Тимур Эмвярович** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний отд. сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: imaev.timur@mail.ru.

**Комлев Алексей Евгеньевич** – врач-кардиолог ОССХ ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Колгаев Александр Сергеевич** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний отд. сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Лепилин Петр Михайлович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний отд. сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

**Акчурин Ренат Сулейманович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

# Современные эндоваскулярные технологии и отдаленный прогноз у больных с ишемической болезнью сердца с поражением ствола левой коронарной артерии

В.Ю.Власов<sup>✉</sup>, Б.А.Руденко, А.С.Шаноян, В.П.Мазаев, А.Ш.Ахадова, Ф.Б.Шукуров

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

Операция коронарного шунтирования (КШ) является «золотым стандартом» реваскуляризации миокарда при поражениях ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и имеет наивысший уровень доказательности в европейских и американских рекомендациях. Однако развитие эндоваскулярных методов лечения, и в первую очередь снижение внутривенного рестеноза, способствует рассмотрению ангиопластики со стентированием ствола ЛКА как альтернативы КШ. В статье приводится сравнительный мировой анализ результатов чрескожного коронарного вмешательства и аортокоронарного шунтирования у данной категории пациентов, а также анализируется эффективность эндоваскулярного метода лечения при наличии таких влияющих на прогноз факторов, как: локализация поражения, сахарный диабет, тип антипролиферативного покрытия стента.

**Ключевые слова:** поражение ствола левой коронарной артерии, чрескожные коронарные вмешательства, операция коронарного шунтирования, ангиопластика со стентированием, эндоваскулярные методы лечения.

<sup>✉</sup>avrelliy@yandex.ru

**Для цитирования:** Власов В.Ю., Руденко Б.А., Шаноян А.С. и др. Современные эндоваскулярные технологии и отдаленный прогноз у больных с ишемической болезнью сердца с поражением ствола левой коронарной артерии. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 93–97.

## Modern endovascular technologies and long-term prognosis in patients with left main coronary artery disease

V.Yu. Vlasov<sup>✉</sup>, B.A. Rudenko, A.S. Shanoyan, V.P. Mazaev, A.Sh. Akhadova, F.B. Shukurov

State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigsky per., d. 10, str. 3

Coronary artery bypass grafting (CABG) is known as the gold standard treatment of unprotected left main coronary artery (LMCA) disease and has the highest level of evidence in European and American recommendations. However development of endovascular methods of treatment, and first of all decrease of in-stent-restenosis allow us to consider angioplasty and stenting of LMCA as an alternative method to CABG. The comparative world analysis of results of percutaneous coronary interventions and CABG is provided in article. It tells also how efficiency of percutaneous coronary interventions depends on such factors as: lesion localization, diabetes, type of drug-eluting stent.

**Key words:** left main coronary artery disease, percutaneous coronary interventions, coronary artery bypass grafting, angioplasty and stenting, endovascular methods of treatment.

<sup>✉</sup>avrelliy@yandex.ru

**For citation:** Vlasov V.Yu., Rudenko B.A., Shanoyan A.S. et al. Modern endovascular technologies and long-term prognosis in patients with left main coronary artery disease. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 93–97.

Гемодинамически значимое поражение ствола левой коронарной артерии – ЛКА (стеноз от 50% и более) влияет не только на качество, но и на продолжительность жизни пациента, поскольку сопряжено с повышенным риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти [1, 2]. Трехлетняя выживаемость пациентов с поражением ствола ЛКА, находящихся на медикаментозном лечении, составляет 50% [3, 4], а внезапная смерть таких больных возникает в 3–4 раза чаще, чем у пациентов с другой локализацией коронарного поражения [5]. В 1975 г. M.Cohen и R.Gorlin [4] впервые показали, что операция коронарного шунтирования (КШ) достоверно повышает 10-летнюю выживаемость в сравнении с медикаментозной тактикой у пациентов с поражением ствола ЛКА, что было доказано в крупнейшем исследовании CASS [6]. С тех пор и до нашего времени операция КШ как эффективный и относительно безопасный метод является «золотым стандартом» реваскуляризации миокарда при поражениях ствола ЛКА [7] и имеет наивысший уровень доказательности в европейских и американских рекомендациях. Однако развитие эндоваскулярных методов лечения, снижение частоты внутривенного рестеноза (стенды с лекарственным покрытием), появление биodeградируемых протезов (отсутствие инородного тела в коронарном русле, сохранение нормальной вазомоторики сосудистой стенки) способствуют тому, что ангиопластика со стентированием ствола ЛКА может быть альтернативой КШ в большинстве клинических случаев.

### Чрескожное коронарное вмешательство vs аортокоронарное шунтирование

Сегодня баллонная ангиопластика, а также эндоваскулярное лечение с имплантацией стентов без лекарственного покрытия не должны применяться у пациентов с поражением ствола ЛКА. Накоплена достаточно убедительная доказательная база, свидетельствующая о преимуществах КШ перед этими методами. Баллонная ангиопластика ствола ЛКА без стентирования может даже ухудшать прогноз заболевания. Это связано с анатомо-физиологическими особенностями ствола ЛКА, который имеет в своей стенке большее содержание эластических волокон по сравнению с другими участками коронарного русла. После баллонирования ствола ЛКА возникает эффект «эластического спадения» (recoil-эффект), что повышает риск рестеноза в краткосрочной перспективе [8]. В работах Eldar и соавт., Mathas и соавт. показано, что частота острых осложнений составила 5–7%, а частота развития рестеноза – 30–35% [8]. В другой работе было показано, что 3-летняя выживаемость таких больных составила 64% [9]. Эти же 64% соответствуют 10-летней выживаемости у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) при поражениях стволов ЛКА [10]. Таким образом, баллонная ангиопластика ствола ЛКА применялась только по жизненным показаниям и невозможности проведения КШ. Появление коронарных стентов дало повод надеяться на конкурентоспособность эндоваскулярного лечения перед АКШ у данной категории больных, но, как оказалось, преждевременно. Показатель годичной леталь-

ности по результатам многоцентрового расширенного исследования ULTIMA составил 20%, а рестеноз стентированного сегмента в стволе ЛКА выявлен в 34% случаев [11]. Результаты других крупных исследований в Азии и Европе свидетельствовали о хорошем непосредственном успехе стентирования ствола ЛКА, однако частота рестеноза в непокрытых стентах составляла от 28 до 35%, что определяло высокий уровень рецидивов стенокардии и отдаленной летальности [12, 13]. Очевидно, что борьба с внутристентовым рестенозом (частота которого в стволах ЛКА была выше, чем в других отделах коронарного русла) предопределила эру стентов с антипролиферативным покрытием, которая наступила в 2002 г. Крупные международные исследования и регистры доказали преимущества стентов с антипролиферативным покрытием (Drug-Eluting Stents – DES), имплантированных пациентам с поражением ствола ЛКА, над голометаллическими стентами (Bare-Metal Stents – BMS), что проявилось в снижении количества повторных реваскуляризаций и улучшении отдаленных клинических результатов [14, 15]. Например, в исследовании-регистре MAIN-COMPARE частота повторных вмешательств к 3-му году у пациентов с BMS составила 17,5%, а с DES – 9,3%. S.Park и соавт. показали, что отдаленная выживаемость в группе лечения с имплантацией покрытых стентов в ствол ЛКА составила 98%, у группы с непокрытыми стентами – 81% [16]. Более того, сравнительные исследования чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с имплантацией DES и КШ у данной категории пациентов показали сопоставимые результаты по эффективности и безопасности.

Крупное рандомизированное проспективное исследование SYNTAX во многом определило тактику ведения пациентов с поражением ствола ЛКА, а европейские рекомендации 2014 г. учитывают стратификацию рисков по шкале SYNTAX SCORE. 705 пациентам с гемодинамически значимым поражением ствола ЛКА было проведено КШ (n=348) и ЧКВ с имплантацией покрытых стентов (n=357). Через год наблюдения количество неблагоприятных кардио- и цереброваскулярных событий (Major adverse cardiac and cerebrovascular event – MACCE) было сравнимо в обеих группах (13,7% в группе КШ и 15,8% – ЧКВ;  $p=0,44$ ). Достоверное отличие зафиксировано в количестве повторных реваскуляризаций (11,8% в группе ЧКВ против 6,5% в группе КШ;  $p=0,02$ ) и частоте острых нарушений мозгового кровообращения (0,3 и 2,7% соответственно;  $p=0,01$ ) [17]. Через 2 и 3 года наблюдения результаты оказались схожими, через 5 лет частота смерти (ЧКВ 12,8% vs КШ 14,6%;  $p=0,53$ ) и ИМ (ЧКВ 8,2% vs КШ 4,8%;  $p=0,1$ ) значимо не различалась, однако по-прежнему КШ ассоциировалось с повышенным риском инсульта (ЧКВ 1,5% vs КШ 4,3%;  $p=0,03$ ) и меньшим числом повторных реваскуляризаций (ЧКВ 26,7% vs КШ 15,5%;  $p=0,001$ ), разница в MACCE оказалась незначительной (ЧКВ 36,9% vs КШ 31,0%;  $p=0,12$ ) [18]. Однако стоит учесть, что при дифференциации пациентов по тяжести поражения коронарного русла результаты сравниваемых показателей между группами ЧКВ и КШ разнятся.

Шкала SYNTAX SCORE позволяет оценить степень поражения коронарного русла и оценить риски неблагоприятных событий у пациентов при выполнении ЧКВ. Исследование SYNTAX показало, что через 5 лет наблюдения у больных с низким (<22 баллов по шкале SYNTAX SCORE) и средним (от 22 до 32 баллов) риском частота развития MACCE в группах ЧКВ и КШ была идентичной. Однако у пациентов с высоким риском (>32 баллов, как правило, с 3-сосудистым поражением) КШ ассоциировалось с достоверно меньшей смертностью (14,1% в группе АКШ vs 20,9% в группе ЧКВ;  $p=0,11$ ), значительно меньшей частотой повторных реваскуляризаций (11,6% vs 34,1%;  $p=0,001$ ), но с повышенным риском инсульта (4,9% vs 1,6%;  $p=0,13$ ). Полу-

ченные данные легли в основу последних европейских рекомендаций по реваскуляризации миокарда [19]. Согласно им, проведение ЧКВ у пациентов с поражением ствола ЛКА и оценкой SYNTAX SCORE < 22 баллов относится к I классу рекомендаций (уровень доказательности B), пациентам со средним риском (22–32 балла) присваивается II класс рекомендаций (уровень доказательности B), пациентам с высоким риском (>32 баллов) – III класс (уровень доказательности B).

Корейский регистр ASAN [20], а также крупное исследование PRECOMBAT [21], 5-летние результаты которого вышли в 2015 г., показали, что в сравниваемых группах ЧКВ и КШ не было достоверной разницы не только по смертности и ИМ, но и по количеству инсультов. Однако риск повторной реваскуляризации в группе ЧКВ был выше.

## Факторы, влияющие на прогноз при ЧКВ на стволах ЛКА

### Локализация поражения

Изолированное поражение устья и среднего сегмента (тела) ствола ЛКА встречается не более чем в 30% случаев и является хорошим показанием к стентированию. Техника операции относительно проста и требует установки единственного стента. Исследование DISTAL показало, что непосредственные и отдаленные результаты при таком поражении лучше, чем результаты вмешательств на дистальном сегменте ствола ЛКА [22], что связано в первую очередь с меньшим риском рестеноза. В случае поражения терминального отдела ствола ЛКА предпочтительна (если это возможно) имплантация одного стента (из ствола с переходом в пораженный сосуд) с возможностью при необходимости дополнительного стентирования. Y.Kim и соавт. показали, что тактика двух стентов увеличивает риск рестеноза. Более того, сама локализация поражения в стволе ЛКА ассоциируется с повышенным риском рестеноза при использовании двух стентов по сравнению с бифуркационным поражением другой локализации [8]. Не стоит забывать, что конструкции из двух стентов могут затруднять повторные вмешательства, а также повышать риск позднего тромбоза, что естественно ухудшает отдаленный прогноз. При стратегии с использованием двух стентов возможны техники: cullote-стентирование, V-стентирование, T-стентирование, TAP (T and protrusion), crush- и minicrush-стентирование, double-kissing crush-стентирование. Выбор техники зависит от анатомических особенностей (например, cullote предпочтителен при равновеликом диаметре передней межжелудочковой ветви и огибающей ветви и с углом менее 60° между ними; T-стентирование – в случае если этот угол близок к 90° и т.д.) и предпочтений оператора. Обязательным условием любого вида бифуркационного стентирования является финальная kissing-дилатация, которая достоверно снижает риск рестеноза в боковой ветви бифуркации [23].

### Сахарный диабет

Исследований, изучающих влияние сахарного диабета (СД) на результаты стентирования изолированного ствола ЛКА, нет. Однако исследование FREEDOM (исключающее пациентов с поражением ствола ЛКА) показало, что у больных СД с тяжелым поражением коронарного русла выполнение КШ по сравнению с ЧКВ приводит к статистически значимому снижению общей смертности (ЧКВ 16,3% vs КШ 10,9% через 5 лет наблюдения) и частоты развития ИМ (13,9% vs 6% соответственно), но увеличению частоты инсультов [24]. Высокая эффективность КШ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с СД объясняется использованием внутренней грудной (маммарной) артерии, наличие именно маммарного шунта (как наиболее надежного) достоверно улучшает отдаленный прогноз [25]. Таким образом, КШ является методом выбора ре-



васкуляризации при многососудистом поражении (с вовлечением ствола ЛКА или без него) у пациентов с СД. При невозможности проведения КШ или отказе от него пациента ЧКВ может рассматриваться как альтернативный метод лечения у пациентов с СД при SYNTAX < 22 баллов.

### Выбор стента

Риск развития рестеноза и тромбоза неодинаков у стентов с различным типом антипролиферативного покрытия. Метаанализ на основе исследований SPIRIT II, III, IV и COMPARE показал преимущество эверолиму-покрытых стентов (ЭПС) над паклитаксель-покрытыми стентами по таким показателям, как частота развития ИМ, частота повторных реваскуляризаций, частота подтвержденного тромбоза стента. При сравнении сиролиму-покрытых стентов (СПС) с ЭПС в исследовании LESSON было показано достоверное снижение числа ИМ в группе ЭПС по сравнению с СПС (3,3% vs 5,0%;  $p=0,017$ ) и числа повторных реваскуляризаций (7,0% vs 9,6%;  $p=0,039$ ). Более низкая частота ИМ в группе ЭПС ассоциирована с меньшим количеством внутривенных тромбозов по сравнению с СПС [26]. В 2013 г. получены годовые результаты исследования ISAR-LM 2, в котором сравнивалась эффективность стентов, покрытых эверолиму- и зотаролиму-сом: достоверной разницы в сравниваемых группах ни по одной из конечных точек (смерть, ИМ, повторные вмешательства, инсульт) получено не было [27]. Таким образом, стенты II поколения, покрытые эверолиму-сом или зотаролиму-сом, имеют схожие результаты клинических исследований, они достаточно эффективны и могут применяться при стентировании ствола ЛКА.

### Ведение пациентов

#### после стентирования ствола ЛКА

Согласно последним рекомендациям ESC/EACTS пациентам со стабильной ИБС после ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием показан пожизненный прием ацетилсалициловой кислоты и 6-месячный прием тиенопиридинов (клопидогрел или прасугрел). Однако, учитывая риск позднего тромбоза стента [28, 29] и фактически гарантированный фатальный исход в случае его возникновения при поражении ствола ЛКА, многие специалисты склонны продлевать двойную антиагрегантную терапию (ДАТ) до года и более. В 2015 г. получены результаты исследования ДАРТ, в котором сравнивались результаты ДАТ в течение 12 и 30 мес после стентирования коронарных артерий. Анализ исследования показал, что пролонгированная (30 мес) ДАТ снижает риск тромбоза и ИМ по сравнению с годичным приемом ДАТ, но увеличивает риск кровотечений [30]. В группе пациентов со стабильной ИБС использование длительной терапии ДАТ по сравнению с годичным приемом ДАТ ассоциировалось с абсолютным снижением риска тромбоза на 0,7%, а в группе с исходным ИМ – на 1,1%. При этом зафиксировано абсолютное повышение риска умеренных и тяжелых кровотечений на 0,9% в группе со стабильной ИБС и 1,1% – с исходным ИМ. Таким образом, учитывая, с одной стороны, полученную разницу случившихся внутривенных тромбозов и исключительную важность ствола ЛКА в кровоснабжении миокарда, а с другой – повышенный риск кровотечений, имеются свои за и против пролонгированной ДАТ при стентировании стволов ЛКА. Очевидно, что окончательная точка в этом вопросе еще не поставлена.

### Заключение

Пациенты с поражением ствола ЛКА – одна из наиболее тяжелых категорий больных с ИБС, у которых успешно проведенная реваскуляризация не только улучшает качество жизни, но и увеличивает ее продолжительность. Хирургическое вмешательство (операция КШ) остается «зо-

лотым стандартом» реваскуляризации при поражении ствола ЛКА. Тем не менее последние достижения эндоваскулярных технологий (стенты с лекарственным покрытием последнего поколения, биоразстворимые эндопротезы) демонстрируют сопоставимые с операцией КШ отдаленные результаты. Таким образом, эндоваскулярные методы могут быть рекомендованы как улучшающие отдаленный прогноз у больных с поражением ствола ЛКА.

### Литература/References

1. Mehta J, Hamby RG, Hoffman G. Medical-surgical aspects of left main coronary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976; 71 (1): 137–41.
2. Proudfit WL, Brusckie AVG, Stones FM. Natural history of obstructive coronary artery disease: ten-year study of 601 nonsurgical cases. *Prag Cardiovasc Dis* 1978; 21: 53–78.
3. Taylor H, Deumite N, Chaitman B et al. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1989; 79: 1171–9.
4. Cohen MV, Gorlin R. Main left coronary artery disease. Clinical experience from 1964–1974. *Circulation* 1975; 52: 275–85.
5. Saint-Pierre A, Amiel M, Jamet C et al. Significance of atheromatous stenoses of common trunk of the left coronary artery. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1974; 67 (11): 1305–15.
6. Hill R, Bagust A, Bakhai A, Dickson R et al. Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1–242.
7. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) / S.C. Smith et al. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (1): 1–121.
8. Савченко А.П., Черкавская О.В., Руденко Б.А., Болотов П.А. Интервенционная кардиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 253–66. / Savchenko A.P., Cherkavskaja O.V., Rudenko B.A., Bolotov P.A. *Interventsionnaja kardiologija*. M.: GEOTAR-Media, 2010; s. 253–66. [in Russian]
9. O'Keefe JH Jr, Hartzler GO, Rutherford BD et al. Left main coronary angioplasty: early and late results of 127 acute and elective procedures. *Am J Cardiol* 1989; 64: 144–7.
10. Sabik JF, Blackstone EH, Firstenberg M, Lytle BW. A benchmark for evaluation innovative treatment of left main coronary disease. *Circulation* 2007; 116 (Suppl.): 232–9.
11. Tan WA, Tamai H, Park SJ et al. Long-term clinical outcomes after unprotected left main trunk percutaneous revascularization in 279 patients. *Circulation* 2001; 104 (14): 1609–14.
12. Boccialatte M, Sousa P, Ali H et al. Unprotected left main coronary stenting: Long- and medium-term outcomes. *Am J Cardiol* 2001; 88 (Suppl. 1): 4–6.
13. Kosuga K, Tamai H, Ueda K et al. Initial and long-term results of angioplasty in unprotected left main coronary artery. *Am J Cardiol* 1999; 83 (1): 32–7.
14. Kim YH, Park DW, Lee SW et al. Long-term safety and effectiveness of unprotected left main coronary stenting with drug-eluting stents compared with bare-metal stents. *Circulation* 2009; 120: 400–7.
15. Palmerini T, Marzocchi A, Tamburino C et al. Two-year clinical outcome with drug-eluting stents versus bare-metal stents in a real-world registry of unprotected left main coronary artery stenosis from the Italian Society of Invasive Cardiology. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1463–8.
16. Park SL, Kim YH. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: Comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 351–6.
17. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010; 121 (24): 2645–53.
18. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP et al. Five-Year Outcomes in Patients with Left Main Disease Treated with Either Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting in the SYNTAX trial. *Circulation* 2014; 129: 2388–94.
19. Windecker S, Kolh Ph, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. Published August 29, 2014.
20. Park DW, Kim YH, Yun SC et al. Long-term outcomes after stenting vs. coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 10-year results of bare-metal stents and 5-year results of drug-eluting stents from the ASAN-MAIN (ASAN Medical Center-Left MAIN Revascularization) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (17): 1366–75.
21. Ahn JM, Roh JH, Kim YH et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for

- left main coronary artery disease: Five-year outcomes of the PRECOMBAT study. *J Am Coll Cardiol* 2015; DOI:10.1016/j.jacc.2015.03.033
22. Chen SL et al. Distal left main coronary bifurcation lesion predict worse outcome in patients undergoing percutaneous implantation of drug-eluting stents: results from the Drug-Eluting Stent for the Treatment of Left Main Disease (DISTAL) study. *Cardiology* 2009; 113 (4): 264–73.
  23. Niemela M, Kervinen K, Erglis A et al. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation* 2011; 123 (1): 79–86.
  24. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2375–84.
  25. Акчурин Р.С., Власова Э.Е., Мершин К.В. Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца. *Вестн. РАМН*. 2012; 1: 14–9. / Akchurin R.S., Vlasova E.E., Mershin K.V. Sakhamyi diabet i khirurgicheskoe lechenie ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Vestn. RAMN*. 2012; 1: 14–9. [in Russian]
  26. Raber L, Juni P, Nuesch E et al. Long-term comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents for coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2143–51.
  27. Mehilli J, Richardt G, Valgimigli M et al. Zotarolimus- versus everolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; Epub ahead of print.
  28. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369 (9562): 667–8.
  29. Chieffo A, Park SJ, Meliga E et al. Late and very late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation in unprotected left main coronary artery: a multicentre registry. *Eur Heart J* 2008; 29: 2108–15.
  30. Samin K Sharma, Usman Baber. The shifting pendulum for DAPT after PCI. Balancing long-term risks for bleeding and thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 (9): 1046–9.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Власов Всеволод Юрьевич** – мл. науч. сотр. лаб. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: avrelliy@yandex.ru

**Руденко Борис Александрович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ ГНИЦ ПМ

**Шаноян Артем Сергеевич** – канд. мед. наук, зав. отд-нием рентгенихирургических методов диагностики и лечения ФГБУ ГНИЦ ПМ

**Мазаев Владимир Павлович** – д-р мед. наук, рук. лаб. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ ГНИЦ ПМ

**Ахадова Анна Шакировна** – врач 1-го кардиологического отд-ния ФГБУ ГНИЦ ПМ

**Шукуров Фирдавс Баходурович** – врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ ГНИЦ ПМ

# Самоконтроль гликемии при сахарном диабете: медицинские и психологические аспекты

Г.Е.Рунова<sup>✉</sup>

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Контроль гликемии играет важную роль в управлении сахарным диабетом (СД) и снижении риска развития острых и поздних осложнений диабета. Одна из причин неудовлетворительного гликемического контроля у пациентов с СД – недостаточный или неосмысленный самоконтроль уровня глюкозы крови. Результаты исследований наглядно продемонстрировали, что увеличение частоты самоконтроля приводит к снижению уровня гликированного гемоглобина у пациентов с СД типа 1. У пациентов с СД типа 2 особенно остро стоит вопрос экономической и клинической целесообразности регулярного контроля гликемии в связи с неоднозначными данными клинических исследований. Для пациентов с СД характерна низкая приверженность выполнению рекомендаций по самоконтролю глюкозы крови. Наиболее частыми причинами недостаточного самоконтроля являются психологические, социальные и экономические. Предполагается, что структурированная схема контроля гликемии с последующей консультацией лечащего врача вместо регулярного ежедневного измерения гликемии натошак имеет большее клиническое значение. Благодаря совершенствованию используемых технологий процедура самостоятельного измерения гликемии упрощается, сводятся к минимуму технические ошибки при проведении контроля гликемии. Введены новые критерии аналитической точности портативных приборов для проведения самоконтроля гликемии.

**Ключевые слова:** самоконтроль глюкозы крови, сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, частота самоконтроля.

✉ guzelvolkova@yandex.ru

**Для цитирования:** Рунова Г.Е. Самоконтроль гликемии при сахарном диабете: медицинские и психологические аспекты. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 98–102.

## Self-monitoring blood glucose levels and glycemic control in diabetes mellitus: medical and psychological aspects

G.E.Runova<sup>✉</sup>

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Glycemic control plays an important role in the management of diabetes mellitus (DM) and in reducing the risk of the development of acute and late complications of diabetes. One of the causes of poor glycemic control in patients with DM is insufficient or unthought self-monitoring of blood glucose. The results of the studies have demonstrated that the increase in the frequency of self-monitoring blood glucose can lead to the decrease in glycosylated hemoglobin level in patients with type 1 DM. The issue concerning the economic and clinical necessity for regular glycemic control due to questionable data of clinical trials is particularly acute problem in patients with type 2 DM. DM patients are characterized by poor compliance to carry out self-monitoring of blood glucose recommendations. The most frequent causes of poor self-control are psychological, social and economic. It is expected that well-defined scheme of glycemic control, followed by consultation by the physician in charge instead of regular fasting glucose test will have better clinical significance. As a result of technology development, the process of self-monitoring of blood glucose is simplified and minimizes the technical errors during glycemic control. New criteria for analytical accuracy of the portable devices for analyzing blood glucose data have been shown.

**Key words:** self-monitoring of blood glucose, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, frequency of self-monitoring blood glucose.

✉ guzelvolkova@yandex.ru

**For citation:** Runova G.E. Self-monitoring blood glucose levels and glycemic control in diabetes mellitus: medical and psychological aspects. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 98–102.

### Целесообразность проведения регулярного самоконтроля

Контроль гликемии играет важную роль в управлении сахарным диабетом (СД) и снижении риска развития острых и поздних осложнений диабета. Результаты исследования UKPDS продемонстрировали, что снижение гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) на 1% сопровождается снижением риска микрососудистых осложнений на 37%, риска развития инфаркта миокарда – на 14% и общей смертности – на 21% (I.Stratton и соавт., 2000). С другой стороны, эпидемиологические исследования показывают, что значительный процент пациентов с СД не достигают целевых значений гликемии. Одна из причин, лежащих в основе этой проблемы, – недостаточный или неосмысленный самоконтроль уровня глюкозы крови.

Результаты исследований больших регистров пациентов с СД типа 1 (СД 1) в США (K.Miller и соавт., 2013), Германии и Австрии (Schütt M. и соавт., 2006; R.Ziegler и соавт., 2011) наглядно продемонстрировали, что увеличение частоты самоконтроля приводит к снижению уровня HbA<sub>1c</sub> у пациентов с СД 1 независимо от возраста и способа введения инсулина (множественные инъекции или постоянная подкожная инфузия инсулина); рис. 1.

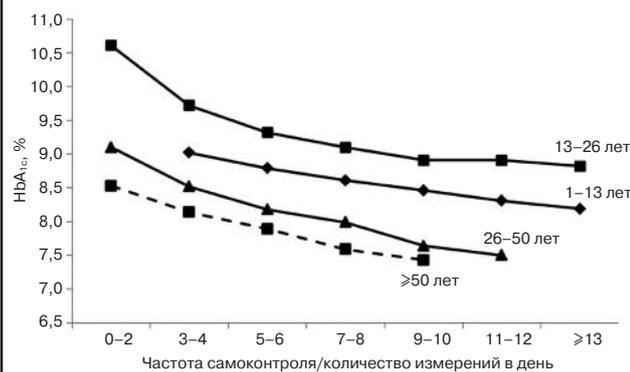
Согласно российским клиническим рекомендациям частота самоконтроля у пациентов, находящихся на интенсифицированной инсулинотерапии, должна составлять не

менее 4 раз в день (И.И.Дедов и соавт., 2015). В рекомендациях Американской ассоциации клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists, ААСЕ)/Американского колледжа эндокринологии (American College of Endocrinology, АСЕ) говорится о необходимости контроля гликемии перед каждой инъекцией инсулина и более частом самоконтроле при частых гипогликемических эпизодах или *недостижении* целевого значения HbA<sub>1c</sub> (Y.Handelsman и соавт., 2015). В рекомендациях Американской диабетической ассоциации – American Diabetes Association, ADA (ADA Standards of Medical Care in Diabetes. Glycemic targets. 2016) детально оговариваются ситуации, требующие измерения гликемии: перед любым приемом пищи, перед сном, физической нагрузкой, в ситуациях, требующих концентрации внимания (например, перед вождением), при симптомах гипогликемии и после купирования гипогликемии, а в некоторых случаях – после еды.

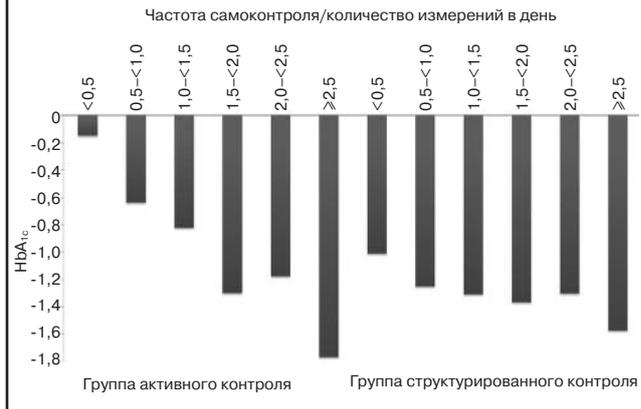
В отношении пациентов с СД типа 2 (СД 2), не получающих интенсифицированную инсулинотерапию, данные клинических исследований более противоречивы и менее однозначны. У пациентов с СД 2 особенно остро стоит вопрос экономической и клинической целесообразности регулярного контроля гликемии.

Имеющиеся данные клинических исследований позволяют предположить, что самоконтроль глюкозы крови у пациентов с СД 2 может рассматриваться в качестве не-

**Рис. 1. Зависимость уровня HbA<sub>1c</sub> от частоты самоконтроля у пациентов с СД 1 разных возрастов (K.Miller и соавт., 2013).**



**Рис. 2. Зависимость уровня HbA<sub>1c</sub> от частоты самоконтроля у пациентов с СД 2 в исследовании STeP.**



отъемлемого компонента лечения только тогда, когда результаты контроля гликемии используются для изменения поведения пациента в отношении питания и физической активности или анализируются врачом для модификации сахароснижающей терапии. Противоречивые результаты исследований клинической значимости самоконтроля глюкозы крови у пациентов с СД 2 без интенсифицированной инсулинотерапии обусловлены, вероятнее всего, различным дизайном работ, выборкой больных, тактикой лечения, а также различными протоколами проведения контроля глюкозы (R.Ziegler и соавт., 2010). Тем не менее в ряде метаанализов исследований оценки самоконтроля глюкозы крови было продемонстрировано, что регулярный контроль глюкозы связан с незначительным, но статистически значимым снижением уровня HbA<sub>1c</sub> от 0,4% до 0,2% (A.Towfigh и соавт., 2008; V.McIntosh и соавт., 2010; A.Farmer и соавт., 2012; U.Malanada и соавт., 2012).

Необходимо отметить, что контроль гликемии имеет клиническое значение только в том случае, когда результаты самоконтроля используются для подбора сахароснижающей терапии или модификации поведения больного. Более выраженное снижение уровня HbA<sub>1c</sub> наблюдается, как правило, у пациентов с исходно более высоким уровнем HbA<sub>1c</sub>. Также обращает на себя внимание факт, что менее 1/2 больных используют данные самоконтроля гликемии (СКГ) для изменения своего поведения (питания, физической активности), что подчеркивает необходимость терапевтического обучения для использования всех возможностей, которые предоставляет самоконтроль.

В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что контроль гликемии в течение 6 мес может значительно улучшить расчетные риски ишемической болезни сердца (S.Ezenwaka и соавт., 2011). Ретроспективное наблюдательное исследование ROSSO продемонстрировало зависимость частоты микро- и макрососудистых осложнений, а также общей смертности от проведения СКГ (S.Martin и соавт., 2009).

С другой стороны, данные продольного наблюдательного исследования Fremantle Diabetes Study продемонстрировали отсутствие непосредственной зависимости между частотой самоконтроля и увеличением выживаемости (W.Davis и соавт., 2007).

Отдельного внимания заслуживают работы, где проводилась оценка структурированного подхода к контролю гликемии. В большинстве из них показано существенное улучшение показателей гликемии и HbA<sub>1c</sub> при соблюдении необходимой частоты самоконтроля (A.Duran и соавт., 2010; N.Kleefstra и соавт., 2010).

Одним из ключевых недавно проведенных исследований стала работа по оценке структурированного контроля гликемии (the Structured Testing Program – STeP) у пациен-

тов с неудовлетворительным контролем гликемии, не получающих инсулин (W.Polonsky и соавт., 2011).

В исследовании были выделены 2 протокола проведения СКГ: 1) группа активного контроля с ежеквартальными визитами и терапевтическим обучением; 2) группа структурированного контроля, где помимо мероприятий, проводимых для больных из первой группы, пациентам было рекомендовано выполнение 7-точечного гликемического профиля на протяжении 3 последовательных дней на 1, 3, 6, 9 и 12-м месяце наблюдения. В обеих группах наблюдалось снижение уровня HbA<sub>1c</sub>, более выраженное в группе структурированного контроля (-1,2% vs -0,8%;  $p < 0,03$ ) по сравнению с активным контролем гликемии. Средняя частота самоконтроля в 1-й группе составила 1,2 измерения в день по сравнению с 0,9 измерения в день во 2-й группе, при этом наблюдалась тенденция к снижению частоты измерений гликемии на протяжении исследования. Несмотря на то, что использование тест-полосок сократилось в обеих группах, наблюдался «дозозависимый» эффект снижения HbA<sub>1c</sub> в зависимости от частоты самоконтроля (рис. 2).

Пациенты с СД 2 в большинстве стран, в том числе и в Российской Федерации, обеспечиваются ограниченным количеством тест-полосок. На основании результатов исследования STeP можно предположить, что структурированная схема контроля гликемии (например, 7-точечный гликемический профиль на протяжении 3 последовательных дней) с последующей консультацией эндокринолога вместо регулярного ежедневного измерения гликемии натошак будет иметь гораздо больший клинический эффект. Авторы исследования STeP объяснили положительное влияние СКГ в своем исследовании тем, что результаты самоконтроля использовались врачами для коррекции проводимой терапии, а также мотивированностью больных.

H.Kolb и соавт. (2010 г.) также убеждены, что обученные пациенты могут использовать результаты измерения гликемии для модификации поведения, связанного с болезнью.

Согласно российским клиническим рекомендациям 2015 г. пациенты с СД 2, не получающие интенсифицированную инсулинотерапию, должны проводить контроль гликемии не менее 1 раза в сутки в разное время и проводить 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю. В рекомендациях ADA (ADA Standards of Medical Care in Diabetes. Glycemic targets. 2016) указывается, что самоконтроль глюкозы крови должен быть частью терапевтического обучения, а результаты самоконтроля глюкозы крови могут быть полезны в принятии решений, касающихся лечения СД. Подчеркиваются важность обучения пациента, регулярная оценка результатов самоконтроля, а также способность больного использовать данные СКГ для подбора терапии.

В руководстве ААСЕ/АСЕ рекомендуется подбирать индивидуальную частоту СКГ. Цель СКГ – оказание поддержки в достижении индивидуальных целевых значений гликемии. Измерения гликемии считаются целесообразными, только если используются для изменения поведения и лечения СД (Y.Handelsman и соавт., 2015).

В рекомендациях NICE (National Institute of Health and Care Excellence) говорится об отсутствии необходимости регулярного контроля гликемии у пациентов с СД 2, не получающих интенсифицированную инсулинотерапию. Исключения составляют следующие ситуации: подозрение на наличие гипогликемических эпизодов у пациентов, принимающих таблетированные сахароснижающие препараты, способные привести к гипогликемии, во время вождения автомобиля или управления техникой, а также у беременных и планирующих беременность пациенток.

Можно сказать, что ключевым моментом в СКГ у пациентов с СД 2 без интенсифицированной инсулинотерапии является использование результатов самоконтроля для модификации поведения и/или сахароснижающей терапии. Рутинный контроль гликемии (например, ежедневно натощак) не имеет клинического значения и сопровождается напрасными экономическими затратами. При этом осмысленные (возможно, структурированные) измерения гликемии у обученных больных, вероятнее всего, будут сопровождаться снижением уровня HbA<sub>1c</sub>.

*СКГ следует использовать только тогда, когда человек с диабетом и/или врач владеет знаниями, навыками и готовы использовать результаты СКГ для достижения поставленных задач в плане контроля диабета.* СКГ должен использоваться в рамках терапевтического обучения при впервые выявленном СД для улучшения понимания СД и своевременной интенсификации лечения. СКГ может рассматриваться как неотъемлемая часть непрерывного терапевтического обучения в качестве поддержки людей с диабетом. Контроль гликемии может стать помощником в управлении СД, ориентиром для изменения поведения и проведения таблетированной сахароснижающей терапии. Протоколы проведения СКГ (частота и интенсивность) должны быть индивидуализированы в соответствии с нуждами конкретного пациента (образовательными, поведенческими и клиническими) и требованиями врача в отношении необходимых измерений гликемии и оценки эффективности проводимой терапии. Цель проведения самоконтроля должна быть согласована между врачом и пациентом.

### **Приверженность пациентов выполнению врачебных рекомендаций по частоте самоконтроля**

СКГ крови является неотъемлемой частью современного лечения СД. Результаты СКГ позволяют максимально адаптировать дозы инсулина или схему сахароснижающей терапии под потребности конкретного пациента. Тем не менее большинство пациентов с СД 1 и 2 проводят СКГ существенно реже, чем им рекомендовано. В международном исследовании только 24% пациентов с СД 1 и 40% больных СД 2 проводили СКГ с необходимой частотой (M.Peyrot и соавт., 2005). Аналогичная низкая приверженность выполнению рекомендаций, касающихся частоты СКГ, наблюдалась в ряде подобных исследований (M.Harris и соавт., 2001; G.Vincze и соавт., 2004; J.Simmons и соавт., 2013). Такая низкая приверженность контролю гликемии, безусловно, отрицательно влияет на успешность управления СД.

Наиболее частыми барьерами на пути к СКГ являются: 1) психологические – стресс, страх, растерянность; 2) социальные (например, нежелание демонстрировать окружающим наличие СД и как следствие отсутствие самоконтроля на рабочем месте, в общественных местах, сре-

ди знакомых); 3) экономические (стоимость расходных материалов). Также можно выделить отдельно отсутствие необходимого терапевтического обучения, то есть человек с диабетом не понимает смысл и цели проведения СКГ. К сожалению, одной из причин прекращения самоконтроля является недостаточное внимание к результатам СКГ со стороны лечащего врача, отсутствие коррекции терапии или рекомендаций по изменению образа жизни при результатах, выходящих за пределы целевых значений, игнорирование данных дневника самоконтроля.

Для преодоления психологических и социальных барьеров со стороны пациента могут применяться специальные методики, включающие сочетание терапевтического обучения, поведенческих стратегий и психологической поддержки с целью изменения отношения пациента к самоконтролю в общем и контролю гликемии в частности. Поведенческие методики включают в себя постановку реалистичных целей, создание стратегий решения проблем и непрерывное подкрепление, направленное на предотвращение срывов, также применяется когнитивно-бихевиоральная терапия и мотивирующее интервью.

Идея методики постановки целей заключается в формировании последовательных реалистичных задач и плана для их достижения. Создание стратегий решения проблем подразумевает обучение человека созданию плана по последовательному преодолению имеющихся препятствий. Методика подкрепления заключается в поощрении (например, финансовом или эмоциональном) желаемого поведения или наказания (система штрафов) за невыполнение поставленной задачи. Основные компоненты мотивирующего интервью заключаются в сочувствии и поддержке, признании права пациента на ошибку, выявлении противоречия между поведением больного и значимыми для него ценностями, положительной переработке имеющегося опыта, при этом важно избегать споров и конфликтов и преодолевать сопротивление пациента.

### **Технические характеристики глюкометров**

До 2013 г. ко всем моделям глюкометров предъявлялось требование соответствия критериям аналитической точности ISO 15197:2003. При уровне глюкозы крови  $\geq 4,2$  ммоль/л  $\geq 95\%$  результатов не должны отклоняться от результатов эталонного анализатора более чем на 20%, а при уровне глюкозы крови  $< 4,2$  ммоль/л  $\geq 95\%$  результатов не должны отклоняться от результатов эталонного анализатора более чем на  $\pm 0,83$  ммоль/л. В 2013 г. были опубликованы новые критерии аналитической точности, в соответствии с которыми при уровне глюкозы крови  $\geq 5,55$  ммоль/л  $\geq 95\%$  результатов не должны отклоняться от результатов эталонного анализатора более чем на 15%, а при уровне глюкозы крови  $< 5,55$  ммоль/л  $\geq 95\%$  результатов не должны отклоняться от результатов эталонного анализатора более чем на  $\pm 0,83$  ммоль/л.

Для проведения анализа крови глюкометры используют цельную капиллярную кровь, тем не менее подавляющее большинство моделей, имеющих на рынке, откалиброваны по плазме крови. Это позволяет сравнивать результаты СКГ с лабораторными данными.

Важным моментом являются обучение пациента навыкам проведения СКГ и их периодическая оценка.

Наиболее распространенными ошибками при проведении СКГ являются использование тест-полосок с истекшим сроком годности, недостаточный объем капли крови, отсутствие кодирования и калибровки прибора, использование спирта для обработки мест забора крови, использование для забора крови одного или двух «любимых» пальцев, хранение тест-полосок в открытой или недостаточно закрытой упаковке.

Ежегодно появляются новые модели глюкометров, совершенствуются применяющиеся технологии, процедура са-

Отличия в двух режимах работы глюкометра Контур Плюс	
Два режима работы	
Основной режим L1	Расширенный режим L2
Краткая информация о повышенных и пониженных значениях за 7 дней (HI-LO)	Краткая информация о повышенных и пониженных значениях за 7 дней (HI-LO)
Среднее значение за 14 дней	Среднее значение за 7, 14, 30 дней
Память, вмещающая результаты 480 измерений	Память, вмещающая результаты 480 измерений
	Метки «До еды» и «После еды»
	Среднее значение до и после еды за 30 дней
	Настраиваемые напоминания о проведении тестирования через 2,5; 2; 1,5; 1 ч
	Личные настройки высоких и низких значений

мостоятельного измерения гликемии упрощается. Во многих моделях современных глюкометров в настоящее время не требуется проводить кодирование глюкометра при замене упаковки с тест-полосками, большинство современных глюкометров не позволяет провести измерение тест-полосками с истекшим сроком годности, а благодаря тому, что существенно сократился объем капли крови (до 0,3–0,6 мкл во многих моделях), необходимый для выполнения теста, уменьшилась вероятность ошибки из-за недостаточного количества крови. Ряд моделей глюкометров позволяют нанести повторную каплю при выявлении недостаточного объема крови для проведения исследования.

Наличие большого количества доступных моделей на рынке делает выбор глюкометра непростой задачей. Глюкометры отличаются по размеру (маленький размер – не всегда преимущество, так как для пожилого человека со сниженным зрением и нарушенной мелкой моторикой проще справиться с большой моделью), объему капли крови, необходимой для исследования, возможностью нанесения дополнительной капли крови, возможностью использования альтернативных мест для проведения анализа (например, предплечье), временем тестирования, объемом памяти, возможностью загрузки информации с глюкометра на компьютер. Ряд глюкометров позволяют ставить специальные отметки о времени измерения гликемии (до или после приема пищи и т.д.) и вводить дополнительную информацию (прием углеводов, лекарственных препаратов, физической активности). В некоторых моделях глюкометров имеется встроенная программа, позволяющая рассчитывать дозу инсулина на каждый прием пищи. Для людей с выраженным снижением зрения актуальны модели глюкометров с голосовыми подсказками.

Выбор глюкометра должен основываться на личных предпочтениях пациента и руководствоваться аспектами, наиболее актуальными для больного (удобный размер, объем капли крови, возможность нанесения дополнительной капли крови и доступность тест-полосок).

Ужесточение требований к точности измерений, с одной стороны, и необходимость подбора оптимального глюкометра для разных групп пациентов – с другой стимулируют производителей соответствующей медицинской техники для поиска новых технологических решений. Примером нового глюкометра с высоким уровнем точности, удобного пациентам разных возрастов и с

возможностью соответствовать запросам пациентов с разным уровнем вовлеченности в процесс СКГ может служить глюкометр Контур Плюс, разработанный компанией «Bayer»\*.

Основными особенностями глюкометра Контур Плюс являются:

- Соответствие стандарту ISO 15197:2013 [27].
- Мультиимпульсная технология и новый патентованный алгоритм, повышающие точность измерений.
- Технология «Без кодирования».
- Фермент и новый патентованный медиатор обеспечивают устойчивость к действию негликозных сахаров, кислорода и других интерферирующих субстанций.
- Технология «Второй шанс»: в случае недозаполнения тест-полоски капля крови на нее может быть нанесена повторно в течение 30 с.
- Время измерения 5 с.
- Память на 480 результатов.
- Два режима измерений.

Мультиимпульсная технология – это многократная оценка прибором одного образца крови, повышающая точность измерения. Конечный результат калькулируется с помощью сложных математических формул.

Отличия двух режимов работы, доступные при пользовании глюкометра Контур Плюс, приведены в таблице. Первый режим работы больше подходит для пациентов, менее вовлеченных в процесс самоконтроля, например для пожилых пациентов. Второй позволяет получать максимум информации по уровню гликемии в течение разных промежутков времени, в разных клинических ситуациях. Второй режим работы подходит пациентам с высоким уровнем вовлеченности в контроль за заболеванием и заинтересованных в использовании современных технологий. Программное обеспечение «ГлюкоКонтро» (не входящее в базовый комплект) предоставляет таким пациентам возможности современного подхода к ведению дневника самоконтроля.

## Заключение

Самоконтроль глюкозы крови является неотъемлемой частью терапии СД. Существуют неоспоримые доказательства необходимости частого самоконтроля при проведении интенсифицированной инсулинотерапии, данные исследований, касающихся СД 2 без интенсифицированной инсулинотерапии, более противоречивы и неоднозначны. Тем не менее большинство рекомендаций сводится к необходимости самоконтроля глюкозы крови пациентам с СД 2. При этом СКГ должен быть осмысленным, сопровождаться оценкой полученных результатов и изменениями в схеме лечения или поведении больного, связанном с диабетом, при показателях гликемии, выходящих за пределы референсных значений. Проведение СКГ должно основываться на совместном принятии решений пациентом с СД и его лечащим врачом.

## Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой (7-й выпуск). Сахарный диабет. 2015; 18 (15): 1–112. / Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstian G.R. i dr. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi (7-i vypusk). Sakharnyi diabet. 2015; 18 (15): 1–112. [in Russian]
2. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM et al. Evidence of a Strong Association Between Frequency of Self-Monitoring of Blood Glucose and Hemoglobin A1c Levels in T1D Exchange Clinic Registry Participants. Diabetes Care 2013; 36 (7): 2009–14.
3. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guide-

\*Подразделение Bayer Diabetes Care было приобретено компанией Panasonic Healthcare Holdings, в результате чего в 2016 г. была образована компания Ascensia Diabetes Care.

- lines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2015. *Endocr Pract* 2015; 21.
4. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Glycemic targets. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): S39–S46.
  5. Patton SR. Adherence to Glycemic Monitoring in Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9 (3): 668–75.
  6. Schramm W. Self-Monitoring of Blood Glucose: One STeP Forward? *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6 (4): 978–82.
  7. Taylor JR, Campbell KM. Home Monitoring of Glucose and Blood Pressure. *American Family Physician* 2007; 76 (2): 255–60.
  8. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of diabetes 2 type (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–12.
  9. Schütt M, Kern W, Krause U. DPV Initiative Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 384–8.
  10. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D et al. DPV-Wiss-Initiative Frequency of SMBG correlates with HbA<sub>1c</sub> and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 11–7.
  11. Kolb H, Kempf K, Martin S et al. On what evidence-base do we recommend self-monitoring of blood glucose? *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 150–6.
  12. Parkin CG, Buskirk A, Hinnen DA, Axel-Schweitzer M. Results that matter: structured vs. unstructured selfmonitoring of blood glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97: 6–15.
  13. Towfigh A, Romanova M, Weinreb JE et al. Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis. *Am J Manag Care* 2008; 14: 468–75.
  14. McIntosh B, Yu C, Lal A et al. Efficacy of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus managed without insulin: a systematic review and meta-analysis. *Open Med* 2010; 4: e102–e113.
  15. Farmer AJ, Perera R, Ward A et al. Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. *BMJ* 2012; 344: e486.
  16. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD005060.
  17. Ezenwaka CE, Dimgba A, Okali F et al. Self-monitoring of SMBG IN CENTRAL AND EASTERN EUROPE 473 blood glucose improved glycaemic control and the 10-year coronary heart disease risk profile of female type 2 diabetes patients in Trinidad and Tobago. *Niger J Clin Pract* 2011; 14: 1–5.
  18. Martin S, Kolb H, Schneider B et al. Myocardial infarction and stroke in early years after diagnosis of type 2 diabetes: risk factors and relation to selfmonitoring of blood glucose. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 234–41.
  19. Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2007; 50: 510–5.
  20. Duran A, Martin P, Runkle I et al. Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of newonset type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *J Diabetes* 2010; 2: 203–11.
  21. Kleefstra N, Hortensius J, Logtenberg SJ et al. Self-monitoring of blood glucose in tablet-treated type 2 diabetic patients (ZODIAC). *Neth J Med* 2010; 68: 311–6.
  22. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH et al. A structured self-monitoring of blood glucose approach in type 2 diabetes encourages more frequent, intensive, and effective physician interventions: results from the STeP study. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 797–802.
  23. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T et al. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study. *Diabet Med* 2005; 22 (10): 1379–85.
  24. Harris MI. National Health and Nutrition Examination Survey. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24 (6): 979–82.
  25. Vincze G, Barner JC, Lopez D. Factors associated with adherence to self-monitoring of blood glucose among persons with diabetes. *Diabetes Educ* 2004; 30 (1): 112–25.
  26. Simmons JH, Chen V, Miller KM et al. Differences in the management of type 1 diabetes among adults under excellent control compared with those under poor control in the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care* 2013; 36 (11): 3573–7.
  27. Caswell M et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2015; 3: 1–7.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Рунова Гюзель Евгеньевна – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: guzelvolkova@yandex.ru

# Поражение печени у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом типа 2 – коварный тандем: возможности дополнительной органопротективной терапии

М.Е.Стаценко<sup>✉</sup>, С.В.Туркина, Н.Н.Шилина

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

Представлены данные об особенностях структурно-функционального состояния печени у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза и сахарным диабетом типа 2 (СД 2). Продемонстрированы дополнительные возможности органопротективной (гепато-, кардиопротективной) терапии таурином в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН и СД 2. Отмечены дополнительные гипогликемизирующие, липидснижающие возможности таурина, положительное влияние на выраженность инсулинорезистентности.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет типа 2, таурин, структурно-функциональное состояние печени, углеводный и липидный обмен, инсулинорезистентность, маркеры фиброза.

<sup>✉</sup>mestatsenko@rambler.ru

**Для цитирования:** Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Поражение печени у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом типа 2 – коварный тандем: возможности дополнительной органопротективной терапии. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 103–109.

## Liver damage in patients with ischemic chronic heart and type 2 diabetes – a treacherous tandem: possible additional organoprotective therapy

M.E.Statsenko<sup>✉</sup>, S.V.Turkina, N.N.Shilina

Volgograd State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh Bortsov, d. 1

The presented data on the structure and functional state of the liver in patients with ischemic chronic heart failure (CHF) and type 2 diabetes. Showcased additional opportunities organoprotective (hepato-, cardioprotective) taurine therapy in combination therapy in patients with CHF and type 2 diabetes. Noted additional hypoglycemic, lipid-lowering capabilities of taurine, a positive effect on the severity of insulin resistance.

**Key words:** chronic heart failure, type 2 diabetes, taurine, structural-functional state of the liver, carbohydrate and lipid metabolism, insulin resistance, fibrosis markers.

<sup>✉</sup>mestatsenko@rambler.ru

**For citation:** Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N. Liver damage in patients with ischemic chronic heart and type 2 diabetes – a treacherous tandem: possible additional organoprotective therapy. Consilium Medicum. 2016; 18 (5):103–109.

Во всем мире отмечается экспоненциальный рост числа пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом типа 2 (СД 2) в популяции. До 40% больных, госпитализированных по поводу ХСН ишемического генеза, страдают СД 2 [1]. Присутствие у больных с ХСН и СД специфических метаболических, нейрогормональных и структурных изменений способствует формированию худшего прогноза у этой категории пациентов по сравнению с больными без СД 2 [2, 3].

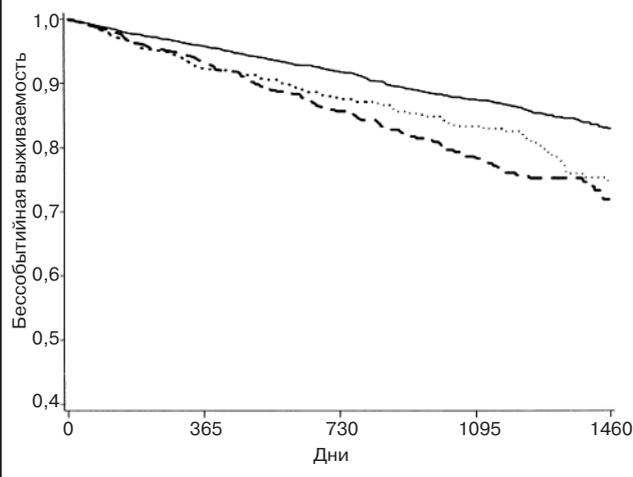
Поражение печени у пациентов с ХСН и СД 2 встречается практически в 100% случаев, что связано, с одной стороны, с формированием ишемической гепатопатии, с другой – присутствием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у этой категории больных. При этом значимо ухудшается прогноз течения обоих заболеваний. Показано, что у пациентов с ХСН и фракцией выброса (ФВ) < 50%, имеющих нарушения функционального состояния печени, повышение уровня общего и прямого билирубина, низкий уровень альбумина определены как независимые факторы риска смерти от ХСН в ближайшие 3 года [4]. Присутствие НАЖБП коррелирует с риском развития дисфункции левого желудочка (ЛЖ), гипертрофических изменений, СН и частоты встречаемости аритмических осложнений (фибриляции предсердий) [5]. M.Ekstedt и соавт. (2006 г.) показали, что 14-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом был вдвое выше, чем в общей популяции [6], а наличие фиброза печени у пациентов с НАЖБП (по данным расчета индекса фиброза печени NFS) коррелирует с кардиоваскулярным риском, по данным оценки Framingham Risk Score [7], и смертностью, как общей, так и в связи с кардиоваскулярными событиями [8]. При этом процессы развития фиброзных изменений в

печени и сердце в этой коморбидной ситуации могут протекать параллельно [9]. Метаанализ исследования SOLVD показал, что смертность больных с ХСН ишемической этиологии без СД была достоверно ниже по сравнению с пациентами с ХСН неишемической и ишемической этиологии и СД (см. рисунок) [10].

Оптимизация терапии как ХСН, так и осложнений СД 2 продолжает оставаться важнейшей проблемой современной кардиологии. Часто даже при назначении комбинации препаратов основных рекомендованных классов не удается достичь должного результата, что послужило основанием для поиска новых лекарственных средств, обладающих выраженной активностью на метаболическом уровне, – препараты с антигипоксантной и антиоксидантной фармакологической направленностью, относящиеся к корректорам метаболизма или цитопротекторам. Среди них особый интерес представляет сульфаминокислота таурин, играющая роль естественного антагониста кальция в кардиомиоците [11], физиологического ингибитора ангиотензина II [12], эндотелиотропного средства, положительно влияющего на реактивность сосудов, эндотелиальный апоптоз, выраженность окислительного стресса и воспаления, связанных в первую очередь с диабетом [13, 14]. Кроме того, в эксперименте таурин продемонстрировал гепатопротекторные свойства при НАЖБП [15], экспериментальном стеатозе печени [16], фиброзе печени [17], СД и его осложнениях [18, 19].

**Целью** нашего исследования стали выявление особенностей структурно-функционального состояния печени у пациентов с ХСН и СД 2, а также изучение влияния таурина в составе терапии ХСН и СД 2 на структурно-функциональное состояние печени, инсулинорезистентность (ИР), углеводный и липидный обмен.

**Смертность пациентов с ХСН ишемической этиологии без диабета (n=3086; сплошная линия) по сравнению с больными с ХСН неишемической этиологии (n=562; точечная линия) и ХСН ишемической этиологии и СД (n=575; пунктирная линия).**



## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 210 пациентов обоего пола, которые перенесли инфаркт миокарда (ИМ) от 1 до 12 мес назад, с ХСН I–III функциональных классов (ФК) по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности – ОССН (2002 г.) и СД 2. Критериями исключения из исследования были: ХСН IV ФК; неконтролируемая злокачественная артериальная гипертензия (АГ); прогрессирующая стенокардия; состояние после аортокоронарного шунтирования и стентирования; гемодинамически значимые пороки сердца и нарушения ритма; СД 1;

ожирение 3-й степени; тяжелые заболевания эндокринной системы помимо СД; терапия инсулином; клинически выраженная печеночная и почечная недостаточность; зависимость от алкоголя (прием алкоголя более 30 г/сут); любые другие заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования. Протокол исследования одобрен Региональным этическим комитетом. Терапия ХСН проводилась в соответствии с Национальными рекомендациями ОССН, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр) [20]. Медикаментозное лечение СД 2 соответствовало Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД [21]. На I этапе исследования все пациенты были распределены методом простой рандомизации в группы по 70 человек: 1-ю (контрольную) группу составили больные с ХСН без СД, получающие терапию по поводу СН; 2 и 3-я группы были представлены пациентами с ХСН и СД 2, принимающими препараты базисной терапии ХСН и сахароснижающую терапию (метформин и/или глибенкламид); кроме того, в 3-й группе больные дополнительно к основному лечению ХСН и СД получали таурин (Дибикор®, «Пик-Фарма», Россия) в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Средние дозы препаратов, применяемых для терапии ХСН и СД 2, статистически достоверно не различались между группами. Группы не имели достоверных различий по возрасту, половому составу, тяжести СД, перенесенному ИМ и тяжести ХСН (табл. 1).

Для решения поставленных задач проводили клиническое обследование пациентов с определением ФК ХСН по тесту 6-минутной ходьбы (ТШХ). Для оценки выраженности проявлений ХСН определяли уровень Nt-proBNP (мозгового натрийуретического пропептида) методом иммуноферментного анализа (ИФА) на биохимическом анализаторе Liasys-2 («AMS», Италия).

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование**

Параметры	1-я группа (базисная терапия ХСН без СД)	2-я группа (базисная терапия ХСН и СД)	3-я группа (базисная терапия ХСН и СД + таурин)
Число больных	70	70	70
Возраст, лет	59,2±3,1	57,9±2,5	58,3±2,3
Мужчины	48 (68,57%)	46 (65,71%)	49 (70%)
Женщины	22 (31,43%)	24 (34,29%)	21 (30%)
ИМ с зубцами Q/без зубцов Q	56 (80%)/14 (20%)	53 (75,71%)/17 (24,29%)	58 (82,86%)/12 (17,14%)
ИМТ>25 кг/м <sup>2</sup>	49 (70%)	42 (60%)	45 (64,29%)
Ожирение 1-й степени	21 (30%)	28 (40%)	25 (35,71%)
Курение	21 (30%)	19 (27,14%)	22 (31,43%)
Пациенты с АГ/без АГ в анамнезе	68 (97,14%)/2 (2,86%)	66 (94,29%)/4 (5,71%)	67 (95,71%)/3 (4,29%)
Анамнез СД, годы	–	5,8±3,1	6,1±2,2
HbA <sub>1c</sub> , %	5,2±0,2	6,8±0,3	7,1±0,3
ФК ХСН, баллы	2,3±0,5	2,2±0,6	2,3±0,7
ТШХ	350,72±99,3	348,3±102,4	352,61±96,1
ФВ, %	47,6±4,1	48,4±5,2	47,8±4,3
Nt-proBNP, пг/мл	2242,6±374,6	2190,4±360,2	2280,3±380,5
Индекс стеатоза печени, усл. ед.	47,52±4,5	69,42±5,6	73,8±6,1
Индекс фиброза печени, усл. ед.	-0,31±0,02	-0,64±0,02	-0,61±0,01
Эналаприл, мг/сут	20,6±1,2	19,6±1,5	21,3±1,4
Бисопролол, мг/сут	5,2±1,4	5,4±1,2	5,6±1,3
Аторвастатин, мг/сут	20	20	20
Спиринолактон, мг/сут	32,2±6,2	34,1±5,8	32,2±6,4
Торасемид, мг/сут	5,2±1,4	5,4±1,27	5,6±1,5
Ацетилсалициловая кислота, мг/сут	125	125	125
Клопидогрел, мг/сут	75	75	75

\*Достоверность различий между 1 и 2–3-й группами при  $p < 0,05$ . ИМТ – индекс массы тела.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование для изучения структурно-функционального состояния миокарда и центральной гемодинамики выполнено на аппарате Siemens Sonoline G50 (Германия). Основные структурные и функциональные параметры сердца были рассчитаны в соответствии с рекомендациями по количественной оценке структуры и функций камер сердца. ФВ определялась по Симпсону.

Состояние углеводного обмена изучали по уровню глюкозы крови натощак (исследовали с помощью наборов фирмы Lachema, Чехия, унифицированным колориметрическим глюкозооксидазным методом), базальный инсулин определяли методом ИФА на иммуноферментном анализаторе «Униплан» («Пикон», Россия), гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) – методом боратного аффинного анализа на анализаторе Nycocard Reader II (Axis-Shield PoC AS, Норвегия). Рассчитывали индекс НОМА-IR (Homeostasis Model of Assessment Insulin Resistance). Для оценки состояния липидного обмена крови на биохимическом анализаторе Liasys-2 определяли уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности, индекс атерогенности. Для исследования функционального состояния печени изучали активность аланин- (АЛТ) и аспартаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), уровни общего белка, альбумина, общего билирубина, показатель тимоловой пробы и протромбиновый индекс (ПТИ) в сыворотке крови по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе Liasys-2. Рассчитывали индекс стеатоза [22] и фиброза печени [23]. Лабораторная оценка выраженности процессов фиброобразования проводилась путем определения в крови содержания коллагена IV типа, маркера синтеза коллагена I типа и маркера угнетения деградации коллагена (тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1-го типа – ТИМП-1) при помощи ИФА (R&D Systems, США, Канада).

Статистическая обработка результатов была проведена с использованием функций Microsoft Excel 2010 и пакета

статистических программ Statistica 6.0. Были применены методы параметрической и непараметрической статистики. Вычислены средние значения исследуемых величин (M) и ошибка средней величины (m) для каждого показателя. Достоверность различий между данными, полученными в исследуемых группах, оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимым считали отклонение при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и обсуждение

При оценке показателей структурно-функционального состояния печени у обследуемых пациентов были выявлены следующие особенности (табл. 2).

Обращает на себя внимание, что в группах пациентов с ХСН и СД 2 отмечены достоверно более высокие показатели уровня ГГТП (19,6±7,5 ед/л vs 33,4±15,2 ед/л и 35,1±16,2 ед/л в 1, 2 и 3-й группах соответственно).

Несмотря на то что уровень активности ГГТП как во 2 и 3-й, так и контрольной группе не отличался от нормальных значений, повышенный уровень активности ГГТП (более 49 ед/л для мужчин и более 32 ед/л для женщин) был выявлен у 25,74% пациентов с ХСН + СД и только у 1,43% больных 1-й группы ( $p_{1,2-3} < 0,05$ ).

Активность ферментов цитолиза АЛТ и АСТ во всех обследуемых группах не превышала нормальных показателей. Однако активность АЛТ во 2 и 3-й группах была статистически значимо выше, чем в контрольной: во 2 и 3-й группах – 34,6±4,2 и 36,3±3,1 ед/л соответственно vs 17,4±5,6 ед/л в контрольной группе пациентов с «изолированной» ХСН ( $p < 0,05$ ). Доля больных с гиперферментемией АЛТ (более 40 ед/л у мужчин и более 31 ед/л у женщин) во 2 и 3-й группах составила по 24,29% в каждой vs 4,29% в контрольной группе «изолированной» ХСН.

Активность АСТ составила 19,86±9,1 ед/л в группе больных с изолированной ХСН и 29,2±6,2 и 31,4±7,2 ед/л во 2 и 3-й группах соответственно ( $p_{1,2-3} < 0,05$ ). Доля пациентов с гиперферментемией АСТ (более 38 ед/л у мужчин и более 31 у женщин) в этих группах достигла 21,45% ( $p < 0,05$ ), тогда как у больных с «изолированной» ХСН – 1,43%.

Таблица 2. Показатели функционального состояния печени и маркеры фиброза у пациентов, включенных в исследование

Параметры	1-я группа	2-я группа	3-я группа
	ХСН	ХСН + СД	ХСН + СД
	базисная терапия ХСН	базисная терапия ХСН и СД	базисная терапия ХСН и СД + таурин
Число больных	70	70	70
Билирубин общий, мкмоль/л	12,1±3,2	15,2±4,1	16,7±4,2
Активность ГГТП, ед/л	19,6±7,5	33,4±15,2*	35,1±16,2*
Число пациентов с гиперферментемией ГГТП, %	1,43	25,74*	28,6*
Активность ЩФ, ед/л	3,3±0,72	2,8 ± 0,6	2,9 ± 0,7
АЛТ, ед/л	17,4±5,6	34,6±4,2	36,3±3,1
Число пациентов с гиперферментемией АЛТ, %	4,29	24,29*	25,74*
АСТ, ед/л	19,86±9,1	29,2±6,2	31,4±7,2
Число пациентов с гиперферментемией АСТ, %	1,43	21,45*	21,45*
Тимоловая проба, ед	1,89±0,6	2,2±0,4	2,6±0,6
Общий белок, г/л	71,61±7,4	72,4 ± 5,4	71,6±6,2
Альбумин, г/л	42,32±5,8	43,8±6,3	41,6±5,2
ПТИ, %	82,0±6,1	83,4±4,8	81,3±6,1
Индекс стеатоза печени, усл. ед.	47,52±4,5	69,42±5,6	73,8±6,1
Индекс фиброза печени, усл. ед.	-0,31±0,02	-0,64±0,02	-0,61±0,01
Коллаген IV типа, нг/мл	18,5 ± 2,1	26,1±2,4	26,4±2,1
Маркер синтеза коллагена I типа, нг/мл	73,5±2,3	94,6±2,3	94,5±2,7
ТИМП-1, нг/мл	284,7±8,3	323,1±7,8	324,2±7,1

\*Достоверность различий между 1 и 2–3-й группами при  $p < 0,05$ .

Таблица 3. Динамика показателей функционального состояния печени у больных с ХСН и СД 2 при приеме таурина в составе комбинированной терапии

Показатель	2-я группа (базисная терапия)		Δ, %	3-я группа (базисная терапия + таурин)		Δ, %	p
	исходно	16 нед		исходно	16 нед		
Билирубин общий, мкмоль/л	15,2±4,1	14,8±3,2	-2,6	16,7±4,2	14,2±3,4	-15*	НД
Активность ГГТП, ед/л	33,4±15,2	29,8±9,2	-10,8	35,1±16,2	18,8±6,4* **	-46,4	<0,05
Число пациентов с гиперферментемией ГГТП, %	25,74	21,45	-16,67	28,6	2,86* **	-90	<0,05
Активность ЩФ, ед/л	2,8±0,6	2,7±0,56	-3,57	2,9±0,7	2,1±0,3* **	-27,6*	<0,05
АЛТ, ед/л	34,6±4,2	32,3±5,1	-6,6	36,3±3,1	20,7±6,2**	-42,98*	<0,05
Число пациентов с гиперферментемией АЛТ, %	24,29	18,59	-23,47	25,74	5,72**	-77,78	<0,05
АСТ, ед/л	29,2±6,2	27,1±4,4	-7,2	31,4±7,2	22,5±4,2**	-28,43	<0,05
Число пациентов с гиперферментемией АСТ, %	21,45	15,73	-26,67	24,29	4,29**	-82,34	<0,05
Тимоловая проба, ед.	2,2±0,4	2,6±0,3	18,2	2,6±0,6	1,9±0,4	-26,9	НД
Общий белок, г/л	72,4±5,4	71,2±6,3	-1,66	71,6±6,2	73,5±3,8	2,65	НД
Альбумин, г/л	43,8±6,3	44,3±3,1	1,14	41,6±5,2	45,16±4,1	8,56	НД
ПТИ, %	83,4±4,8	82,3±5,4	-1,3	81,3±6,1	89,1±4,3**	9,6	НД
Индекс стеатоза, усл. ед.	69,42±5,6	67,51±4,3	-3,2	73,8±6,1	56,4±4,2* **	-23,57	<0,05
Индекс фиброза, усл. ед.	-0,64±0,02	-0,63±0,04	1,56	-0,61±0,01	-0,79±0,02**	-29,51	<0,05

\*Достоверность различий между группами при  $p < 0,05$ ; \*\*достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы при  $p < 0,05$ .

Примечание: p – достоверность различий между процентными долями показателей 1 и 2-й групп; НД – недостоверно.

Расчет индекса стеатоза печени, который в настоящее время рассматривается как простой неинвазивный метод скрининга НАЖБП и предиктора ее прогрессирования, продемонстрировал, что статистически значимое увеличение этого показателя было отмечено в группе больных с ХСН и СД – 69,42±5,6 и 73,8±6,1 усл. ед. vs 47,52±4,5 усл. ед. в группе пациентов с «изолированной» ХСН. Индекс фиброза печени в группе пациентов с «изолированной» ХСН был статистически значимо ниже по сравнению с больными 2 и 3-й групп: -0,31±0,02 усл. ед. vs -0,64±0,02 и -0,61±0,01 усл. ед. во 2 и 3-й группах соответственно. По данным оценки уровня коллагена IV типа, маркера синтеза коллагена I типа и ТИМП-1, статистически значимых различий отмечено не было (см. табл. 2).

Таким образом, оценка особенностей структурно-функционального состояния печени у пациентов с ХСН и СД выявила более выраженные изменения данного состояния печени у пациентов с ХСН и СД 2, опосредованного присутствием прежде всего НАЖБП у этой категории больных.

На II этапе исследования проводилась оценка влияния таурина при его использовании в составе комбинированной 16-недельной терапии у пациентов с ХСН и СД 2 на функциональное состояние печени, показатели индекса стеатоза и фиброза печени, углеводного и липидного обмена, выраженность ИР.

В конце 16-недельной терапии таурином отмечено положительное влияние препарата на функциональное состояние печени (табл. 3).

Исходно увеличение активности АСТ и АЛТ выше нормальных значений (но не более трехкратного превышения верхней границы нормы) отмечалось в 21,45 и 24,29% случаев во 2 и 3-й группах соответственно. Через 16 нед приема таурина в составе комбинированной терапии СД 2 и ХСН повышение активности АЛТ было отмечено в 5,7%, АСТ – 4,29%, случаев, тогда как во 2-й группе в 15,8% случаев сохранилось увеличение уровня активности АСТ и в 18,6% – АЛТ. Различия между группами статистически значимо. Кроме того, отмечено достоверное снижение активности АЛТ и АСТ в группе пациентов, дополнительно

принимающих таурин ( $\Delta\% = -42,98$  и  $\Delta\% = -28,43$  соответственно, vs  $\Delta\% = -6,6$  и  $\Delta\% = -7,2$  в контрольной группе).

Выявлено снижение активности как ЩФ, так и ГГТП у пациентов, получающих комбинированную терапию с включением таурина. Активность ЩФ снизилась на 27,6% в 3-й группе vs 0,357% – во 2-й группе ( $p < 0,05$ ), а ГГТП на 46,4% vs 10,8% в 3 и 2-й группах соответственно ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в группе пациентов, получающих таурин в составе комбинированной терапии ХСН и СД 2, статистически значимо до 2,86% уменьшился процент больных с гиперферментемией ГГТП, тогда как в 2-й группе повышение ГГТП сохранилось у 21,45% пациентов. Обращает на себя внимание достоверное увеличение ПТИ в 3-й группе ( $\Delta\% = 9,6$  vs  $\Delta\% = -1,3$  в 2-й группе);  $p < 0,05$ .

Установленное в ходе исследования благоприятное влияние таурина на функциональные показатели, характеризующие синдром цитолиза и холестаза, по-видимому, обусловлено возможностью таурина подавлять опосредованный свободными жирными кислотами апоптоз и стресс эндоплазматического ретикулума при экспериментальном стеатозе печени [16], доказанными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами таурина [12, 24]. Кроме того, результаты экспериментального исследования C.Gentile и соавт. (2011 г.) [11] говорят о возможности таурина снижать окислительный стресс, подавлять активность каспазы-3 и апоптоз гепатоцитов, проявления хронического системного воспаления в гепатоцитах, количество экспрессируемой матричной РНК, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , трансформирующего ростового фактора  $\beta$  и проколлагена I типа; значительно увеличивает экспрессию адипонектина по сравнению с опытной группой. Кроме того, таурин подавлял аккумуляцию ТГ в гепатоцитах, что позволяет рассматривать его как перспективный препарат для профилактики и лечения НАЖБП.

Нами проводилась оценка индекса стеатоза печени (FLI) [22] и фиброза печени (NFS) [23], рекомендованного EASL – ALEN (2015 г.) для неинвазивной диагностики тяжести поражения печени в разных клинических ситуациях

[25]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что назначение таурина в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН и СД 2 сопровождалось достоверным снижением индекса стеатоза печени на  $\Delta\% = -23,57\%$  vs  $\Delta\% = -3,2\%$  в контрольной группе. Различия между группами достигли статистической значимости. Индекс фиброза печени статистически значимо снизился только в 3-й группе пациентов ( $\Delta\% = -29,5\%$  vs  $\Delta\% = -1,56\%$  в контрольной группе). Разница между группами статистически значима. Кроме того, на фоне приема таурина у пациентов 3-й группы отмечено достоверное уменьшение коллагена IV типа в сыворотке крови с  $27,8 \pm 2,9$  до  $19,7 \pm 2,4$  нг/мл ( $\Delta\% = -41,1$ ), что может также свидетельствовать об уменьшении прогрессирования образования фиброза в печени. Во 2-й группе уровень коллагена IV типа снизился с  $26,1 \pm 2,4$  до  $24,3 \pm 2,8$  ( $\Delta\% = -7,4$ );  $p > 0,05$ . Различия между группами по конечному результату достоверны. На фоне 16-недельного приема таурина у больных 3-й группы отмечено уменьшение содержания ТИМП-1, маркера угнетения деградации коллагена в сыворотке крови с  $318,4 \pm 7,5$  до  $253,5 \pm 4,2$  нг/мл ( $\Delta\% = -20,3$ ), что также может свидетельствовать об уменьшении прогрессирования фиброобразования. Во 2-й группе пациентов с ХСН и СД 2 этот показатель снизился с  $324,2 \pm 7,6$  до  $302,4 \pm 5,1$  ( $\Delta\% = -6,72$ );  $p > 0,05$ . Различия между группами по конечному результату достоверны.

По окончании 4-месячной терапии таурином в дозе 500 мг 2 раза в сутки в составе комбинированной терапии у пациентов с СД 2 и ХСН это позволило дополнительно уменьшить уровень атерогенных липидов (обнаружено статистически значимое снижение уровня ХС ЛПНП ( $\Delta\% = -17\%$  vs  $\Delta\% = -14,3\%$  в группе контроля;  $p_{2-3} > 0,05$ ) и ТГ ( $\Delta\% = -16\%$  vs  $\Delta\% = -3,1\%$ ;  $p_{2-3} > 0,05$ ) в группе пациентов, принимавших таурин в дополнение к базисной терапии ХСН и СД 2. Благоприятные эффекты таурина в отношении гиперхолестеринемии обусловлены усилением продукции желчных кислот и активацией 7 $\alpha$ -гидроксилазы – фермента, регулирующего процесс метаболизации ХС и синтеза желчных кислот [26]. Кроме того, известно, что прием таурина эффективно повышает содержание рецепторов ЛПНП в печеночной ткани, ускорение метаболизации ХС в желчные кислоты, а также снижение активности кишечной ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы [27].

Благоприятное влияние таурина на уровень ТГ является патогенетически важным, так как их избыток, с одной стороны, коррелирует с формированием феномена «липотоксичности» на уровне гепатоцита, способствуя активации их апоптоза [28]. Благоприятное влияние таурина на функциональное состояние печени и уровень ТГ и ХС ЛПНП важно, так как нарушение функционального состояния печени – один из наиболее важных факторов развития дислипидотеинемии, поскольку изменения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита, с другой стороны – печень является органом-мишенью при атерогенной дислипидемии.

У больных 3-й группы на фоне включения в комбинированную терапию таурина выявлено статистически значимое улучшение показателей углеводного обмена: снижение уровня глюкозы крови натощак ( $\Delta\% = -20,6\%$  vs  $\Delta\% = -3,4\%$ ;  $p_{2-3} < 0,05$ ) и HbA<sub>1c</sub> ( $\Delta\% = -18,8\%$  vs  $\Delta\% = -9,4\%$ ;  $p_{2-3} > 0,05$ ); достоверное снижение индекса НОМА, что говорит о клинически значимом уменьшении ИР ( $\Delta\% = -11,7\%$  vs  $\Delta\% = -2,6\%$ );  $p_{2-3} > 0,05$ . Впервые сахароснижающее действие таурина было продемонстрировано Akkermann и Heisen в 1935 г. Сегодня раскрыты тонкие механизмы его гипогликемизирующего действия: инсулиноподобное действие – способность повышать поглощение глюкозы клетками (лейкоцитами) и увеличивать синтез гликогена в клетках печени, инсулинзависимое повышение синтеза гликогена, гликолиза и поглощения глюкозы печенью и сердцем [29]. Кроме того, гипогликемизирующий эффект

таурина опосредуется через взаимодействие с рецептором к инсулину. В эксперименте было доказано, что таурин способен конкурентно связываться с субъединицей рецептора инсулина с молекулярной массой 138 000 дальтон [30]. Продемонстрировано, что тауринзависимое снижение уровня глюкозы в крови в экспериментальной модели СД 1 может быть связано с протективным действием таурина на  $\beta$ -клетки [31]. Говоря о положительном влиянии таурина в составе комбинированной терапии ХСН, следует отметить, что таурин физиологически необходим для модификации рецепторного эффекта инсулина [32]. Один из возможных молекулярных механизмов противодействия таурина резистентности к инсулину может заключаться в модификации влияния кининов на высвобождение инсулина и его активность. Кроме того, показано, что таурин предупреждает ИР в печени, вызываемую внутривенным введением жирных кислот [33].

Отмеченные гепатопротективные эффекты таурина могут быть опосредованы еще одним механизмом: уменьшением тяжести ХСН и улучшением центральной гемодинамики. В конце 16 нед терапии по результатам ТПХ толерантность к физическим нагрузкам у пациентов достоверно увеличилась в обеих группах: на 39,2% в 3-й и на 25,4% во 2-й группе; ФК тяжести ХСН снизился на 19,2 и 11,4% соответственно. Достоверного различия между группами не обнаружено. Однако, по данным оценки уровня Nt-proBNP, отражающего степень тяжести СН, в конце исследования в группе пациентов, принимавших таурин, выявлено достоверное снижение его уровня на 29,3% vs 14,8% в группе сравнения. Различия между группами по данному показателю – на уровне статистической тенденции ( $p=0,07$ ).

По данным ЭхоКГ-исследования позитивные изменения на фоне приема таурина наблюдались и в структурно-функциональных параметрах сердца. Статистически значимым оказалось увеличение ФВ ЛЖ у больных, которым дополнительно назначали таурин, – на 17,6% vs 4,3% в группе сравнения по завершении исследования (различия между группами при  $p=0,03$ ).

Включение таурина в базисную терапию ХСН и СД 2 оказало позитивное влияние на выраженность диастолической дисфункции (ДД). Частота выявления ДД 2-й степени у больных с ХСН и СД 2 в группе принимающих таурин снизилась на 32,2% vs 27% в группе контроля ( $p>0,05$ ). Число пациентов с нормальной диастолической функцией увеличилось на 15% в 3-й и на 9% – во 2-й группе. ДД 3-й степени, выявленная при первичном обследовании, не встретилась в обеих группах по окончании 16-недельной терапии. По-видимому, положительное влияние таурина на течение ХСН обусловлено не только доказанными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами таурина, но и способностью нивелировать эффекты ангиотензина II, а соответственно, снижать скорость прогрессирования ремоделирования ЛЖ [12]. Кроме того, у пациентов, принимавших таурин в составе комбинированной терапии, отмечено уменьшение содержания маркера синтеза коллагена I типа, специфичного для фиброза сердца, с  $92,5\pm 2,7$  до  $81,4\pm 2,3$  нг/мл ( $\Delta\%=-13,5$ ) vs  $94,6\pm 2,5$  до  $89,7\pm 3,2$  ( $\Delta\%=-5,46$ ) во 2-й группе, что может свидетельствовать об уменьшении прогрессирования образования фиброза в сердце под влиянием таурина. Различия между группами по конечному результату были статистически значимы.

## Заключение

Пациенты с ХСН ишемического генеза и СД 2 имеют более выраженную структурно-функциональные изменения печени, проявляющиеся достоверно более высокой частотой встречаемости гиперферментемии ГГТП, АСТ и АЛТ; более высоким индексом стеатоза и фиброза печени по сравнению с больными с ХСН без СД 2.

Включение таурина в состав 16-недельной терапии у пациентов с ХСН и СД 2 сопровождается значимым органо-, гепато- и кардиопротективным действием. Кроме того, дополнительное назначение таурина пациентам с СД 2 может быть использовано для коррекции метаболических нарушений, усиливая гипогликемирующие, липидснижающие эффекты базисной терапии у этой категории пациентов.

## Литература/References

- Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K et al. Euro Heart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27: 2725–36.
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 699–703.
- Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ et al. On behalf of the EVEREST investigators. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 194–202.
- Shengbo Y. The prevalence and prognostic value of liver function abnormalities in patients with chronic systolic heart failure. *Heart* 2011; 97: A215.
- Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (7): 1724–45.
- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865–73.
- Dogan S, Celikbilek M, Yilmaz YK et al. Association between liver fibrosis and coronary heart disease risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27 (3): 298–304.
- Kim D, Kim WR, Kim HJ, Terry M, Therneau. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013; 57 (Issue 4): 1357–65.
- Ban CR, Twigg SM. Fibrosis in diabetes complications: Pathogenic mechanisms and circulating and urinary markers. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (3): 575–96.
- Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH et al. Prognostic Impact of Diabetes Mellitus in Patients With Heart Failure According to the Etiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (2): 421–8.
- Xu YJ, Saini HK, Zhang M et al. MAPK activation and apoptotic alterations in hearts subjected to calcium paradox are attenuated by taurine. *Cardiovasc Res* 2006; 72: 163–74.
- Schaffer SW, Lombardini JB, Azuma J. Interaction between the actions of taurine and angiotensin II. *Amino Acids* 2000; 18: 305–18.
- Abebe W, Mozaffari MS. Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies. *Am J Cardiovasc Dis* 2011; 1 (3): 293–311.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Винникова А.А. Место таурина в комплексном лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. *Рус. мед. журн.* 2015; 23 (8): 472–6. / Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N., Vinnikova A.A. Mesto taurina v kompleksnom lechenii patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatocnost'iu i sakharnym diabetom 2 tipa. *Rus. med. zhurn.* 2015; 23 (8): 472–6. [in Russian]
- Abd El-Kader SM, El-Den Ashmaw EMS. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol* 2015; 7 (6): 846–58.
- Gentile CL, Nivala AM, Gonzales JC et al. Experimental evidence for therapeutic potential of taurine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 301 (6): R1710–R1722.
- Balkan J, Do ru-Abbaso lu S, Kanba li O et al. Taurine has a protective effect against thioacetamide-induced liver cirrhosis by decreasing oxidative stress. *Hum Exp Toxicol* 2001; 20: 251–4.
- Hansen SH. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 330–46.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Косивцова М.А. Особенности гепатокардиальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями углеводного обмена: возможности дополнительной терапии. *Рус. мед. журн.* 2015; 23 (21): 1293–7. / Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N., Kosivtsova M.A. Osobennosti gepatokardial'nykh vzaimootnoshenii u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatocnost'iu i narusheniami uglevodnogo obmena: vozmozhnosti dopolnitel'noi terapii. *Rus. med. zhurn.* 2015; 23 (21): 1293–7. [in Russian]
- Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность.* 2013; 14; 7 (81): 1–94. /

- Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertyi peresmotr). Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 14; 7 (81): 1–94. [in Russian]
21. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. М., 2015. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi. M., 2015. [in Russian]
  22. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology* 2006; 6: 33–8.
  23. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45 (4): 846–54.
  24. Walczewska M, Marcinkiewicz J. Taurine chloramine and its potential therapeutical application. *Przegl Lek* 2011; 68 (6): 334–8.
  25. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 1. Doi:10.1016/j.jhep.2015.04.006.
  26. Yokogoshi H, Mochizuki H, Nanami K et al. Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet. *J Nutr* 1999; 129: 1705–12.
  27. Murakami S, Yamagishi I, Asami Y et al. Hypolipidemic effect of taurine in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Pharmacology* 1996; 52: 303–13.
  28. Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 398–403.
  29. Carneiro EM, Latorraca MQ, Araujo E et al. Taurine supplementation modulates glucose homeostasis and islet function. *J Nutr Biochemistry* 2009; 20: 503–11.
  30. Maturio J, Kulakowski EC. Taurine binding to the purified insulin receptor. *Biochem Pharmacol* 1988; 37 (19): 3755–60.
  31. Gavrovskaya LK, Ryzhova OV, Safonova AF et al. Protective effect of taurine on rats with experimental insulin-dependent diabetes mellitus. *Bull Exp Biol Med* 2008; 146 (2): 226–8.
  32. Nakaya Y, Minami A, Harada N et al. Taurine improves insulin sensitivity in the Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat, a model of spontaneous type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (1): 54–8.
  33. Wu N, Lu Y, He B et al. Taurine prevents free fatty acid-induced hepatic insulin resistance in association with inhibiting JNK1 activation and improving insulin signaling in vivo *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90 (3): 288–96.

---

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Стаценко Михаил Евгеньевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ГБОУ ВПО ВолгГМУ. E-mail: mestatsenko@rambler.ru

**Туркина Светлана Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ГБОУ ВПО ВолгГМУ

**Шилина Наталья Николаевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней педиатрического и стоматологического фак-тов ГБОУ ВПО ВолгГМУ









