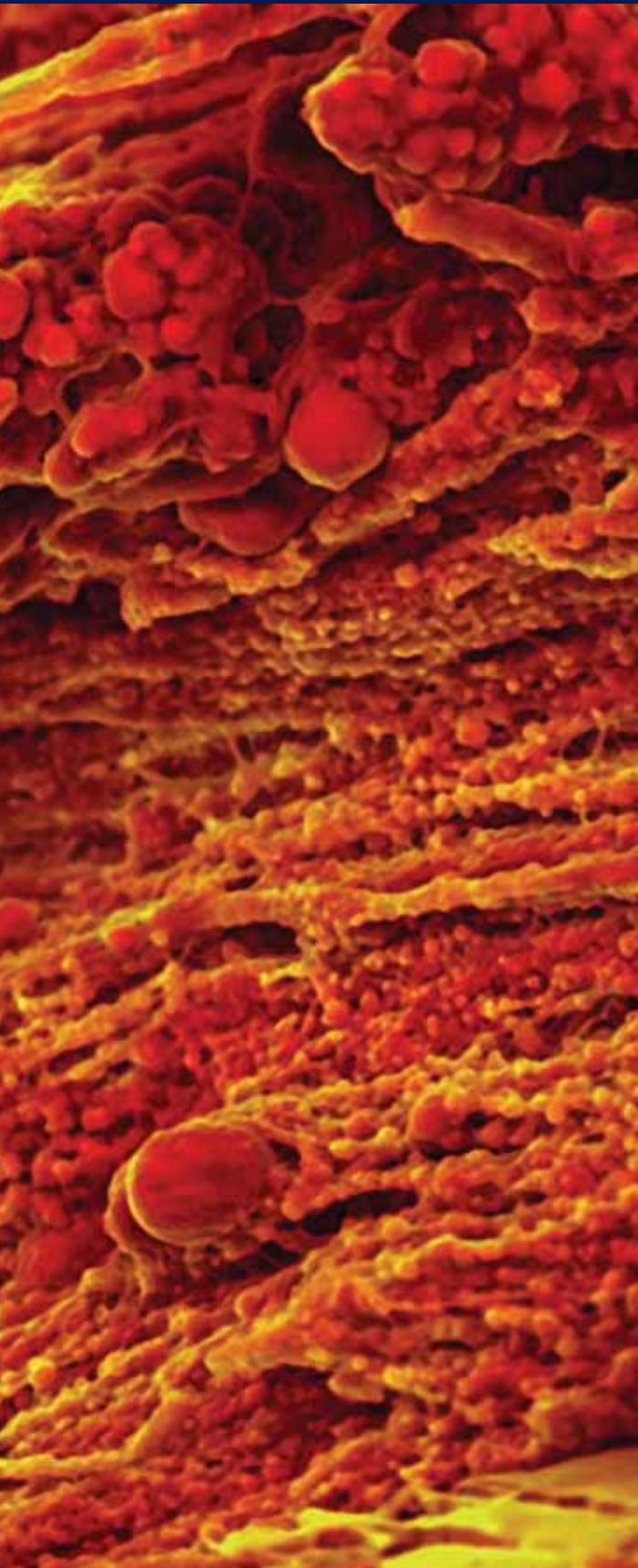


# CONSILIUM MEDICUM

Том 19, №1, 2017

VOL. 19, N1, 2017

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ



## КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Терапия артериальной гипертензии

Методы сердечно-сосудистой визуализации в диагностике ишемической болезни сердца

Двойная антитромбоцитарная терапия после инфаркта миокарда

Терапия больных со стенокардией и ее влияние на смертность

Эндоваскулярное лечение ишемического инсульта

Ротационная ангиография и ее роль в современной клинической практике

Профилактика инсульта, когнитивных нарушений и деменции у пациентов с артериальной гипертензией

Контроль гликемии у больных сахарным диабетом и кардиальной патологией

Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога

Терапия хронической сердечной недостаточности

Рациональная антиаритмическая терапия в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен



**CONSIPIUM MEDICUM**

2017 г., Том 19, №1  
2017, VOL. 19, NO. 1

**Главный редактор номера:**

И.Е.Чазова – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.

**Editor-in-Chief of the issue:**

Irina E. Chazova – prof., MD, PhD

**Главный редактор журнала:** Б.А. Филимонов

**Editor-in-Chief:** Boris A. Filimonov, PhD

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 Россия» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикации, 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. 2017 г.

Научное производственно-практическое издание

для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск

и распространение данного производственно-практического издания допускаются 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:**

Д.В. Волкова,

С.В. Гончаренко,

М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова

**Арт-директор:**

Э.А. Шадзевский



объединённая  
редакция

**Адрес издателя:**

125167, Москва,

Новый Зыковский пр-д, д. 3, офис 40

**Адрес типографии:**

107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 21

**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,

А.С. Спирина

**Менеджер по работе с подписчиками:**

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

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

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

профессор, д.м.н. (Москва)

**David M. Aronov,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Бойцов С.А.,**

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

**Sergey A. Boytsov**

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.,**

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

**Igor V. Maev,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Поддубная И.В.,**

академик 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.,**

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

**Irina E. Chazova,**

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**Шестакова М.В.,**

академик 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)  
Andrei 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)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Leonid E. Tsyurin, 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., чл.-кор. РАН, 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)  
Asfod I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)  
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

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

Щербakov 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)  
Alekssei A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ  
(INFECTIOLOGY 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)  
Alekssei 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. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ludmila V. Stakhovskaya, 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. Kozlovskaya, 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)

Косьяков 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)

Ванденплас И., профессор, д.м.н. (Брюссель)  
Ivan Vandenplas, MD, PhD (Brussel, Belgium)

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

Горелов А.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Alexander V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуарино А., профессор, д.м.н. (Неаполь)  
Alfredo Guarino, MD, PhD (Naples, Italy)

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)

Колачек С., профессор, д.м.н. (Загреб)  
Sanja Kolacek, MD, PhD (Zagreb, Croatia)

Ленц М., профессор, д.м.н. (Бонн, Тбилиси)  
Michael Lentze, MD, PhD (Bonn, Germany; Tbilisi, Georgia)

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)

Ревякина 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)

Шамир Р., профессор, д.м.н. (Тель-Авив)  
Raanan Shamir, MD, PhD (Tel Aviv, Israel)

#### 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., чл.-кор. РАН, 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)

#### ТЕРАПИЯ (THERAPY)

Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Andrei A. Kirichenko, prof., MD, 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., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

#### ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., чл.-кор. РАН, 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. Kiriienko, 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., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

# Содержание

---

<b>Тройные комбинации в лечении артериальной гипертензии – реальный путь улучшения контроля артериального давления</b> Т.Е.Морозова, И.Ю.Юдина	8
<b>Диуретики в лечении артериальной гипертензии. Что нового?</b> Г.А.Барышникова, С.А.Чорбинская	13
<b>Методы сердечно-сосудистой визуализации в диагностике ишемической болезни сердца</b> В.С.Никифоров	18
<b>Двойная антитромбоцитарная терапия после инфаркта миокарда на примере сочетания ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора: как долго, кому и в каких дозах</b> О.В.Аверков, В.И.Вечорко	25
<b>Оптимальная медикаментозная терапия больных со стенокардией и ее влияние на смертность</b> Н.А.Мазур	30
<b>Эндоваскулярное лечение ишемического инсульта: история развития и первый опыт</b> А.И.Аналеев, С.П.Семитко	36
<b>Ротационная ангиография и ее роль в современной клинической практике</b> В.П.Климов, А.В.Азаров, С.П.Семитко, Н.В.Верткина	42
<b>Профилактика инсульта, когнитивных нарушений и деменции у пациентов с артериальной гипертензией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи</b> Д.И.Трухан, Е.Л.Давыдов	50
<b>Контроль гликемии у больных сахарным диабетом и кардиальной патологией</b> И.И.Кочергина	56
<b>Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога</b> Д.А.Сычев, Г.Н.Шуев, Е.С.Торбенков, М.А.Адриянова	61
<b>Место кандесартана в современной кардиологии</b> Н.В.Добрынина	69
<b>Терапия хронической сердечной недостаточности: возможности эплеренона</b> А.Л.Верткин, А.У.Абдуллаева, Г.Ю.Кнорринг	73
<b>Рациональная антиаритмическая терапия в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен с учетом ее эффективности и безопасности для профилактики ранних рецидивов предсердных тахиаритмий</b> А.В.Тарасов, К.В.Давтян, О.Н.Миллер	81
<b>Поражение сердца при артериальной гипертензии. Методы воздействия на гипертензию и сократительную дисфункцию</b> М.А.Гуревич, Н.А.Кузьменко	88

# Contents

---

## REVIEW

- Triple combination in the treatment of hypertension – the real way to improve blood pressure control**  
T. E.Morozova, I.Yu. Yudina 8
- 

## REVIEW

- Diuretics in the treatment of arterial hypertension. What's new?**  
G.A.Baryshnikova, S.A.Chorbinskaia 13
- 

## REVIEW. TECHNICAL NOTE

- Methods of cardiovascular imaging for the detection of ischemic heart disease**  
V.S.Nikiforov 18
- 

## REVIEW

- Dual antiplatelet therapy after myocardial infarction on the example of the combination of acetylsalicylic acid and ticagrelor: For how long, in whom, and at what doses?**  
O.V.Averkov, V.I.Vechorko 25
- 

## REVIEW

- Optimal drug therapy for patients with stenocardia and its impact on mortality**  
N.A.Mazur 30
- 

## REVIEW. TECHNICAL NOTE

- Endovascular treatment of ischemic stroke: the history of development and first experience**  
A.I.Analeev, S.P.Semitko 36
- 

## REVIEW. TECHNICAL NOTE

- Rotational angiography and the role of rotational angiography in modern clinical practice**  
V.P.Klimov, A.V.Azarov, S.P.Semitko, N.V.Vertkina 42
- 

## REVIEW

- Prevention of stroke, cognitive impairment and dementia in patients with hypertension during the provision of primary health care**  
D.I.Trukhan, E.L.Davydov 50
- 

## REVIEW

- Glycemic control in patients with diabetes mellitus and cardiac pathology**  
I.I.Kochergina 56
- 

## REVIEW

- Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion**  
D.A.Sychev, G.N.Shuev, E.S.Torbenkov, M.A.Adrijanova 61
- 

## REVIEW

- Place of candesartan in modern cardiology**  
N.V.Dobrynina 69
- 

## REVIEW

- Therapy for chronic heart failure: the possibilities of eplerenone**  
A.L.Vertkin, A.U.Abdullaeva, G.Yu.Knorring 73
- 

## ORIGINAL RESEARCH

- Rational antiarrhythmic therapy in postoperative period of pulmonary vein ostia catheter isolation according to the efficacy and safety, for prevention of early recurrences of atrial tachyarrhythmias**  
A.V.Tarasov, K.V.Davtyan, O.N.Miller 81
- 

## REVIEW

- Heart damage in arterial hypertension. Management of hypertension and contractile dysfunction**  
M.A.Gurevich, N.A.Kuzmenko 88
-

# Тройные комбинации в лечении артериальной гипертензии – реальный путь улучшения контроля артериального давления

Т.Е.Морозова<sup>✉</sup>, И.Ю.Юдина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
<sup>✉</sup>temorozova@gmail.com

Неэффективный контроль уровня артериального давления у больных эссенциальной артериальной гипертензией у российских пациентов (менее 30% у женщин, менее 20% у мужчин) продемонстрирован в эпидемиологических исследованиях. В статье приводится обзор современных возможностей по повышению эффективности лечения артериальной гипертензии с помощью трехкомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии и применения фиксированных комбинаций. Обсуждаются преимущества комбинированной антигипертензивной терапии, включающей длительно действующий дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин, тиазидоподобный диуретик индапамид и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента периндоприл в различных клинических ситуациях. Приводится обзор исследований, свидетельствующих об эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, фармакотерапия, комбинированная фармакотерапия, фиксированные комбинации, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, тиазидоподобные диуретики, индапамид, периндоприл, амлодипин.

**Для цитирования:** Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Тройные комбинации в лечении артериальной гипертензии – реальный путь улучшения контроля артериального давления. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 8–12.

## Review

### Triple combination in the treatment of hypertension – the real way to improve blood pressure control

T. E. Morozova<sup>✉</sup>, I. Yu. Yudina

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  
<sup>✉</sup>temorozova@gmail.com

#### Abstract

Ineffective control of blood pressure in patients with essential arterial hypertension in Russian patients (less than 30% women, 20% less than men) demonstrated in epidemiological studies. The article provides an overview of current capabilities to enhance the effectiveness of the treatment of hypertension using a triple combination antihypertensive therapy and the use of fixed combinations. The advantages of combination antihypertensive therapy, including long-acting dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine, thiazide diuretic indapamide, and angiotensin-converting enzyme inhibitors perindopril in various clinical situations. A review of research evidence on the effectiveness and safety of a fixed combination of amlodipine/indapamide/perindopril.

**Key words:** arterial hypertension, antihypertensive therapy, pharmacotherapy, combined pharmacotherapy, a fixed combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, thiazide diuretics, indapamide, perindopril, amlodipine.

**For citation:** Morozova T.E., Yudina I.Yu. Triple combination in the treatment of hypertension – the real way to improve blood pressure control. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 8–12.

#### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой важный терапевтический вызов системе здравоохранения и затрагивает почти миллиард человек во всем мире. На протяжении последних десятилетий она вносит самый большой вклад в преждевременную смертность взрослого населения [1, 2]. Несмотря на достижения современной медицины и фармакотерапии, проблема АГ не теряет свою актуальность: по данным крупных эпидемиологических исследований, распространенность ее в российской популяции пациентов не снижается и составляет около 40% у мужчин и женщин; частота контроля – лишь у 27–30% женщин и 14–18% мужчин [2, 3]. В свою очередь, неадекватный контроль артериального давления (АД) экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) признан основной причиной смертности как в развитых, так и в развивающихся странах [4], что требует поиска новых, наиболее оптимальных подходов к коррекции повышенного АД.

#### Причины неадекватного контроля АД

Отсутствие достижения целевых цифр АД (менее 140/90 мм рт. ст.) у большинства больных объясняется различными причинами, среди которых важное значение имеют такие факторы, как:

- недооценка немедикаментозных методов коррекции АГ;
- «терапевтическая инертность» при коррекции терапии;
- неадекватные дозы антигипертензивных препаратов;
- нерациональный выбор препаратов и режима их дозирования;
- нерациональные комбинации лекарственных препаратов (ЛП) с повышением риска нежелательных явлений;
- многокомпонентные, сложные схемы приема ЛП;
- низкая приверженность к терапии.

#### Монотерапия – преимущества и недостатки

Согласно Европейским и Российским рекомендациям по ведению и лечению АГ, в настоящее время в качестве основных рассматриваются пять классов антигипертен-



зивных ЛП: диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА, сартаны), антагонисты кальция (АК) и блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -адреноблокаторы –  $\beta$ -АБ). Все они доказали свою эффективность и безопасность у пациентов, страдающих АГ, однако существуют состояния, при которых тот или иной класс является приоритетным.

Выбор в пользу того или иного 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, которые также могут определять выбор того или иного антигипертензивного ЛП [5, 6]. Клинические ситуации, предпочтительные для применения основных классов антигипертензивных ЛП, а также абсолютные и относительные показания к ним, представлены в таблице.

Основное преимущество начальной монотерапии – это назначение одного препарата, что позволяет оценить именно его эффективность и побочные действия.

Недостатки же заключаются в том, что, когда монотерапия неэффективна или недостаточно эффективна, то поиск другой, более эффективной или лучше переносимой монотерапии, может быть неприятным, разочаровывающим процессом, снижающим приверженность лечению. Ограниченные возможности монотерапии имеют убедительные подтверждения в целом ряде исследований [7–10]. В частности, тот факт, что эффективность комбинированной терапии превышает эффективность монотерапии, подтверждается результатами метаанализа 42 плацебо-контролируемых исследований, включивших 11 тыс. пациентов [8].

### **Преимущества комбинированной терапии и место фиксированных комбинаций в терапии АГ**

В рекомендациях по диагностике и лечению АГ расширены показания для назначения комбинированной терапии: это не только пациенты высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, но и пациенты низкого/умеренного риска, у которых была неэффективна начальная монотерапия [5, 6].

Важным аргументом выбора комбинации препаратов является многофакторность патофизиологических звеньев развития АГ. Лишь у небольшой части популяции лиц с гипертонией имеется только повышение АД, у большинства же обнаруживаются и другие сердечно-сосудистые факторы риска. Более того, одновременное наличие повышенного АД и других факторов сердечно-сосудистого риска может взаимоусиливать друг друга, и в совокупности дает более высокий общий сердечно-сосудистый риск, чем сумма его компонентов по отдельности. Это оказывает влияние на выбор рациональной комбинации препаратов у данной категории больных. В большинстве крупных клинических исследований, посвященных проблеме лечения АГ, особенно сочетающейся с другими факторами риска сердечно-сосудистых осложнений (UKPDS, ASCOT, LIFE, RENAAL, MDRD и др.), 60–90% пациентов для достижения целевого АД требовалось назначение 2 и более препаратов.

Таким образом, рациональные комбинации ЛП имеют важные преимущества, такие как:

- влияние на разные патогенетические механизмы формирования и прогрессирования АГ, что способствует достижению целевого уровня АД;
- возможность избежать «эффекта ускользания»;

Показания и противопоказания для основных классов антигипертензивных ЛП [5]			
Класс антигипертензивного ЛП	Клинические ситуации, предпочтительные для применения	Противопоказания	
		абсолютные	относительные
ИАПФ	Нефропатия диабетическая/недиабетическая, стабильная ИБС, перенесенный ИМ, ХСН, гипертрофия миокарда левого желудочка	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, ангионевротический отек в анамнезе	Женщины репродуктивного возраста
БРА	Нефропатия диабетическая/недиабетическая, ИБС, ХСН, гипертрофия миокарда левого желудочка, непереносимость ИАПФ	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки	Женщины репродуктивного возраста
β-АБ	Перенесенный ИМ (особенно в течение 1-го года), стабильная ИБС, ХСН, тахикардии, беременность	Бронхиальная астма, атриовентрикулярная блокада высоких степеней	Метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, хроническая обструктивная болезнь легких, спортсмены и физически активные пациенты, симптомный атеросклероз артерий нижних конечностей
АК дигидропиридиновые	Изолированная систолическая АГ, АГ у пожилых, атеросклероз периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, синдром Рейно, обструктивные болезни легких, беременность	Тяжелый аортальный стеноз	Тахикардии, ХСН
АК недигидропиридиновые	Стенокардия, атеросклероз периферических артерий, суправентрикулярные тахикардии, противопоказания к β-АБ	Атриовентрикулярная блокада высокой степени, трифасцикулярная блокада, ХСН	Брадикардия
Диуретики тиазидные/тиазидоподобные	АГ у пожилых, изолированная систолическая АГ, ХСН	Подагра	Метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, беременность, гиперкальциемия, гипокалиемия, хроническая болезнь почек с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

- нивелирование неблагоприятных эффектов каждого из препаратов;
- обеспечение более эффективной органопротекции;
- создание условий для обратного развития при поражении органов-мишеней;
- снижение риска сердечно-сосудистых осложнений;
- возможность применения более низких доз обоих ЛП, что сочетается с меньшим количеством побочных эффектов.

В среднем в мире 7 из 10 пациентов с АГ принимают комбинированную терапию, а каждый 3-й пациент с АГ получает одновременно 3 антигипертензивных ЛП [11]. В основном такие пациенты принимают 3 таблетки в день по отдельности (в виде свободной комбинации). Это обусловлено особенностями течения АГ, при которой постепенно возникает необходимость во все более эффективном лечении, в связи с растущим числом факторов, ухудшающих контроль АД.

К отрицательным сторонам использования свободных комбинаций антигипертензивных препаратов можно отнести рост числа принимаемых таблеток, что сопровождается значимым снижением комплаенса, особенно у молодых пациентов. Как было показано в исследовании L.Osterberg и соавт. еще в 2005 г., при переходе с 1-кратного на 4-кратный прием лекарств приверженность падает с 80 до 50% [12].

Число принимаемых таблеток можно снизить за счет использования фиксированных комбинаций ЛП. Использование фиксированных комбинаций в качестве первоначальной терапии улучшает контроль АД и снижает риск сердечно-сосудистых осложнений в первый год лечения [13]. Все это учитывается при разработке концепции о применении комбинированных препаратов. В начале планировалось применение препаратов, содержащих низкие дозы двух антигипертензивных средств, это подразумевало увеличение антигипертензивного эффекта при снижении частоты раз-

вития побочных эффектов по сравнению с использованием монотерапии высокими дозами. По мере улучшения переносимости антигипертензивных препаратов концепция низкодозовых комбинаций постепенно была заменена на концепцию предпочтительного использования комбинированных препаратов, содержащих в одной таблетке несколько антигипертензивных средств в более высоких дозах. В соответствии с таким подходом, при объединении в одной таблетке имеется возможность нейтрализации негативных эффектов каждого из компонентов за счет действия других компонентов, что обуславливает уменьшение вероятности развития побочных эффектов, но при этом антигипертензивное действие каждого из компонентов может увеличиваться.

В целом, достоинствами фиксированных комбинаций являются:

- потенцирование гипотензивного эффекта;
- комбинированное влияние на органы-мишени и более выраженная органопротекция;
- нейтрализация контр-регуляторных механизмов, препятствующих контролю АД;
- простота назначения комбинации;
- увеличение числа пациентов-«ответчиков» и числа достигших целевого АД;
- 1-кратный прием в сутки;
- более низкая стоимость лечения;
- исключение нерациональных комбинаций.

Недостатки фиксированных комбинаций достаточно немногочисленны: сложность определения препарата, вызывающего нежелательные реакции, и сложность титрации доз. Последнюю проблему помогает решить линейка с различными сочетаниями доз (например, у препарата Трипликсам соотношение амлодипин/индапамид/периндоприл 5/1,25/5; 5/1,25/10; 10/2,5/5; 10/2,5/10 мг в 1 таблетке), что позволяет индивидуализировать лечение.

Преимущества фиксированных комбинаций были продемонстрированы в большом метаанализе, включившем

данные 32 331 пациента, страдающих АГ. В нем было показано не только повышение приверженности на 29%, но и повышение эффективности антигипертензивной терапии на 30%, а также снижение количества побочных явлений на 20% [14].

Однако несмотря на большое число доступных фиксированных 2-компонентных препаратов, контроль АД во многих случаях остается сложной задачей. Большинство больных с неконтролируемым АД продолжают получать 2-компонентную терапию, в то время когда они нуждаются в дополнительном препарате для достижения адекватного контроля АД [15].

### Тройные комбинации антигипертензивных ЛП

В настоящее время к числу рациональных комбинаций трех антигипертензивных ЛП относятся:

- ИАПФ+АК+ диуретик;
- БРА+АК+ диуретик;
- ИАПФ+ дигидропиридиновый АК+β-АБ;
- БРА дигидропиридиновый АК+β-АБ;
- ИАПФ + диуретик +β-АБ;
- БРА+ диуретик +β-АБ;
- Дигидропиридиновый АК+ диуретик +β-АБ.

### Фиксированная комбинация амлодипина/индапамида/периндоприла – взгляд клинического фармаколога

В настоящее время на рынке представлено не так много препаратов, содержащих 3 препарата в одной таблетке для фармакотерапии АГ, в связи с чем особый интерес приобретает новый комбинированный препарат Трипликсам («Лаборатории Сервьё», Франция), представляющий собой комбинацию трех антигипертензивных компонентов – амлодипина, индапамида и периндоприла. Важным преимуществом является то, что препарат имеет 4 варианта с разным сочетанием дозировок амлодипина, индапамида и периндоприла: 5/1,25/5; 5/1,25/10; 10/2,5/5; 10/2,5/10 мг.

Каждый из этих компонентов сам по себе является хорошо изученным препаратом, имеющим большой опыт использования в клинической практике и доказавшим способность влиять и на состояние органов-мишеней, и на показатели прогноза у разных категорий больных АГ.

И периндоприл, и амлодипин, и индапамид являются препаратами с длительным периодом действия (остаточная блокада тканевого АПФ через 24 ч после приема периндоприла составляет более 80%, равновесное  $T_{1/2}$  амлодипина около 45 ч), что с одной стороны обуславливает назначение 1 раз в сутки, с другой – обеспечивает некоторый «коридор» во времени приема без потери антигипертензивного и органопротективного эффекта. Это особенно важно для пациентов трудоспособного возраста и больных с нарушением когнитивных функций.

С точки зрения клинической фармакологии комбинация амлодипин/индапамид/периндоприл имеет значимые преимущества по влиянию на различные звенья патогенеза АГ, а также позволяет взаимно нивелировать побочные эффекты каждого компонента. На примере данной комбинации хорошо понятен один из видов синергизма лекарственных препаратов – потенцирование, при котором эффект от одновременного применения препаратов больше суммы эффектов каждого препарата, примененного по отдельности в той же дозе [13].

К настоящему времени уже появились исследования, позволяющие судить об эффективности и преимуществах данной фиксированной комбинации. Исследование PIANIST показало, что через 4 мес лечения комбинацией препаратов, включавших периндоприл, индапамид и амлодипин, произошло снижение среднего офисного АД на 28,3 мм рт. ст., до 132,2/80,0 мм рт. ст. Величина снижения среднего АД на фоне тройной терапии соответствовала

уровню потребностей у пациента и составила 18,7 мм рт. ст. у пациентов с АГ легкой степени и 45,4 мм рт. ст. у пациентов с АГ тяжелой степени. Эффективность лечения была одинаковой, независимо от предшествующей антигипертензивной терапии, при этом у пациентов, ранее получавших БРА и амлодипин, величина снижения среднего АД достигла 28,2±13,7/14,5±8,5 мм рт. ст. Переход на тройную терапию позволил достичь через 4 мес целевые уровни АД у 72% пациентов. При анализе данных в зависимости от предшествующего лечения оказалось, что целевые уровни АД были достигнуты у 91% пациентов, ранее получавших ИАПФ и гидрохлоротиазид, и 81% пациентов, ранее получавших БРА и гидрохлоротиазид. В подгруппе пациентов (n=104), которые проходили суточное мониторирование АД, среднее 24-часовое систолическое АД снизилось через 4 мес лечения на 25 мм рт. ст. Целевые уровни АД были достигнуты у 72,1% пациентов. У пациентов с АГ 3-й степени снижение среднего 24-часового АД на фоне применения комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина достигло 30,0/13,2 мм рт. ст. Было зарегистрировано всего 3 серьезных нежелательных явления (фибрилляция предсердий, инсульт и опухоль головного мозга), которые были расценены как вряд ли связанные с изучаемым лечением. Наиболее частыми нежелательными явлениями были: отек лодыжек (0,2%), артериальная гипотензия (0,1%), кашель (0,08%) и головокружение (0,08%) [16].

В исследовании PAINТ изучалась эффективность комбинации периндоприла, амлодипина и индапамида в форме с замедленным высвобождением у пациентов с АГ, не достигших контроля АД на фоне предшествующей антигипертензивной терапии. Через 4 мес лечения среднее офисное АД снизилось на 26,7±13,3/12,9±9,4 мм рт. ст. ( $p<0,001$ ). Среднее 24-часовое систолическое АД снизилось с 138,7±12,5 до 125,5±12,8 мм рт. ст., а среднее 24-часовое диастолическое АД снизилось с 77,5±11,4 до 70,4±8,7 мм рт. ст. ( $p<0,0001$  для обоих сравнений). Следует отметить отличную переносимость препарата у подавляющего большинства пациентов, частота нежелательных явлений составила менее 0,1% (головная боль и приливы) и 0,6% (отеки лодыжек) [17].

Украинскими кардиологами также было показано, что переход на оригинальную тройную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов (периндоприла, амлодипина и индапамида) значительно повышает эффективность антигипертензивной терапии и позволяет достичь контроля АД у 94% больных АГ, которые ранее не достигали его во время приема 2–3 антигипертензивных ЛП. Статистически значимое снижение АД во время приема фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина наблюдали во всех подгруппах больных, независимо от начальной терапии и АД [18].

### Заключение

Таким образом, появление на российском фармацевтическом рынке фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов – важный инструмент для практического врача. Одна из таких комбинаций – тройная комбинация амлодипин/индапамид/периндоприл (Трипликсам) обладает хорошими характеристиками переносимости и улучшает метаболические параметры. Ее использование может способствовать улучшению контроля АД у больных АГ и снижению числа сердечно-сосудистых катастроф.

### Литература/References

1. Global Programme on Evidence for Health Policy: WHO. World Health Report, 2002.
2. Чазова И.Е. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistykh zabolovaniy v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2014; 10: 4–12. [in Russian]

3. Оганов Р.Г. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 9–13. / Oganov R.G. i dr. Epidemiologija arterial'noi gipertonii v Rossii. Rezul'taty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2011; 10 (1): 9–13. [in Russian]
4. Ezzati M, Lopez A, Rodgers A et al. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. Geneva: World Health Organization, 2004.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации, 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii, 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> [in Russian]
6. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013; 31 (7): 1281–357.
7. Mourad JJ, Waeber B, Zannad F et al. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. J Hypertens 2004; 22: 2379–86.
8. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122: 290–300.
9. Schafer HH, Sudano I, Theus GR et al. Target blood pressure attainment with antihypertensive therapy in Swiss primary care. Blood Press 2012; 21: 211–19.
10. Bronsert MR, Henderson WG, Valuck R et al. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a distributed ambulatory research in therapeutics network (DARTNet) study. J Am Board Fam Med 2013; 26: 529–38.
11. Thoenes M, Neuberger H-R, Volpe M et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. J Hum Hypertens 2010; 24: 336–44.
12. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. N Engl J Med 2005; 353: 487–97.
13. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. Hypertension 2012; 59 (6): 1124–31.
14. Gupta AK, Arshad S, Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents, a meta-analysis. Hypertension 2010; 55: 399–407.
15. Burnier et al. Antihypertensive Combination Treatment: State of the Art. Curr Hypertens Rep 2015; 17: 51.
16. Toth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination plus amlodipine in risk hypertensive patients. Am J Cardiovasc Drugs 2014; 14 (2): 137–45.
17. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. Clin Drug Investig 2014; 34: 701–8.
18. Efficiency of the combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: results of the TRIUMF multicenter study M.I.Lutay, on behalf of the TRIUMF multicenter study group. Український кардіологічний журнал 2016; 4: 17–28.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Морозова Татьяна Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: temorozova@gmail.com  
**Юдина Ирина Юрьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: klinfarma@mail.ru

# Диуретики в лечении артериальной гипертензии. Что нового?

Г.А.Барышникова<sup>✉</sup>, С.А.Чорбинская

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами президента РФ. 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21

<sup>✉</sup>bargalan@mail.ru

Представлены данные об антигипертензивной эффективности петлевого диуретика торасемида, возможностях его применения в виде монотерапии и в составе комбинированной терапии артериальной гипертензии. Приведены данные о механизмах антигипертензивного действия торасемида, включая уникальное антиальдостероновое действие. Сообщается об отсутствии негативного его влияния на углеводный, липидный, пуриновый виды обмена и электролитный баланс, положительном влиянии на состояние органов-мишеней, очень хорошей переносимости. Авторы приходят к выводу о возможности более широкого применения торасемида в «недиуретической» дозе (2,5–5 мг/сут) для лечения артериальной гипертензии как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, диуретики, петлевые диуретики, торасемид, тригим.

**Для цитирования:** Барышникова Г.А., Чорбинская С.А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии. Что нового? Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 13–17.

## Review

### Diuretics in the treatment of arterial hypertension. What's new?

G.A.Baryshnikova<sup>✉</sup>, S.A.Chorbinskaia

Central State Medical Academy of department of Presidential affairs. 121359, Russian Federation, Moscow, ul. Timoshenko, d. 21

<sup>✉</sup>bargalan@mail.ru

#### Abstract

Data on the antihypertensive efficacy of torasemide loop diuretic, its use as monotherapy and in the combination therapy of arterial hypertension are presented. Data on the mechanisms of antihypertensive action of torasemide are given, including unique antialdosterone action. It is reported that there is no negative effect on carbohydrate, lipid, purine metabolism and electrolyte balance, positive effect on the state of target organs, very good tolerability. The authors conclude that it is possible to use torasemide more widely in a "non-diuretic" dose (2.5–5 mg / day) for the treatment of arterial hypertension both in monotherapy and in combination with other antihypertensive drugs.

Key words: arterial hypertension, diuretics, loop diuretics, torasemide, Trigrim.

**For citation:** Baryshnikova G.A., Chorbinskaia S.A. Diuretics in the treatment of arterial hypertension. What's new? Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 13–17.

В течение многих лет в зарубежных и отечественных рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) в число основных противогипертензивных препаратов наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина II, блокаторами кальциевых каналов и  $\beta$ -адреноблокаторами ( $\beta$ -АБ) входят диуретики [1–3]. О роли диуретиков можно судить по определению резистентной гипертензии как АГ, сохраняющейся, несмотря на прием 3 и более препаратов, один из которых диуретик [1], и, соответственно, изменившимся подходам к лечению резистентной и неконтролируемой АГ, предполагающим обязательное применение диуретиков [4]. По «месту действия» в нефроне диуретики делят на петлевые (действуют на уровне восходящего отдела петли Генле), тиазидные и тиазидоподобные (действуют на начальную часть дистального канальца), калийсберегающие (действуют на конечную часть дистального канальца).

#### Тиазидные диуретики

Наиболее часто назначаемыми при АГ тиазидными диуретиками являются гидрохлортиазид и хлорталидон, а также тиазидоподобный препарат индапамид. В течение ряда лет тиазидные диуретики остаются препаратами выбора у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ. Их способность снижать уровень систолического артериального давления (АД) и, что особенно важно, риск развития сердечно-сосудистых осложнений продемон-

стрирована в ряде многоцентровых крупномасштабных плацебо-контролируемых исследований, таких как SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), STOP-Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension), ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). В исследовании SHEP на фоне антигипертензивной терапии у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ было показано снижение частоты развития инсультов на 36%, ишемической болезни сердца – на 27%, застойной сердечной недостаточности – на 49%, всех сердечно-сосудистых осложнений – на 32% [5]. В исследовании STOP-Hypertension гипотензивная терапия, проводимая в течение 1–4 лет  $\beta$ -АБ или диуретиками, привела в сравнении с плацебо к достоверному снижению общей смертности на 43% [6]. В исследовании ALLHAT сравнили эффективность блокатора кальциевых каналов (амлодипин), ингибитора АПФ (лизиноприл) и диуретика (хлорталидон) в отношении снижения сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ. По первичной конечной точке (смерть от ишемической болезни сердца и нефатальные инфаркты миокарда) различий между 3 группами не было. Однако хлорталидон оказался эффективнее лизиноприла в плане снижения риска развития инсульта, эффективнее лизиноприла и амлодипина в отношении частоты развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [7].

По данным проведенного в 2009 г. Кохрановского мета-анализа 19 клинических исследований, применение диуре-

тиков в качестве стартовой терапии АГ достоверно снижало смертность (относительный риск – ОР 0,89), развитие инсульта (ОР 0,63), инфаркта миокарда (ОР 0,84) и других сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,70) [8].

В настоящее время в России наиболее часто в виде монотерапии или в составе фиксированных комбинаций назначается гидрохлоротиазид. Как известно, диуретики, особенно при назначении их в больших дозах, способны вызвать нарушение электролитного баланса (гипокалиемия и гипомагниемия), углеводного, липидного и пуринового обмена, в связи с чем при их назначении необходимо контролировать уровень электролитов, глюкозы, липидов, мочевой кислоты. При лечении высокими дозами тиазидных диуретиков может развиваться гипокалиемия с увеличением риска развития желудочковой экстрасистолии и, соответственно, повышением риска внезапной смерти среди больных АГ с ЭКГ-признаками гипертрофии левого желудочка. Поэтому при лечении АГ не рекомендуется превышать дозу гидрохлоротиазида 12,5–25 мг, хлорталидона – 12,5–25 мг, индапамида – 1,25–2,5 мг. Необходимо помнить, что подагра является абсолютным, а гиперурикемия (встречается почти у 1/4 страдающих АГ) – относительным противопоказанием к назначению диуретиков.

Среди тиазидоподобных диуретиков особое место занимает индапамид, который в отличие от гидрохлоротиазида оказывает минимальное действие на уровень калия, глюкозы, общего холестерина и триглицеридов. Кроме того, индапамид позиционируется как препарат, обладающий сосудорасширяющим действием, антипротеинурической активностью и способностью уменьшить гипертрофию левого желудочка.

### Антагонисты альдостерона

Антагонисты альдостерона (спиронолактон) показаны при гиперальдостеронизме и при сочетании АГ с ХСН. Как правило, избыточная секреция альдостерона сопровождается гипокалиемией, что является основным фактором при скрининге больных на первичный гиперальдостеронизм. Неконтролируемая АГ нередко бывает связана с гиперпродукцией альдостерона, в этом случае включение спиронолактона в схемы комбинированной антигипертензивной терапии позволяет добиться достоверного снижения АД. Не случайно в исследовании ASCOT-BPLA одним из дополнительных противогипертензивных препаратов был спиронолактон [9].

### Петлевые диуретики

До недавнего времени петлевые диуретики и прежде всего фуросемид использовались при АГ лишь в особых ситуациях: при гипертонических кризах, тяжелой хронической почечной недостаточности (ХПН), когда заведомо неэффективен гидрохлоротиазид. Однако после появления петлевого диуретика торасемида стало возможным ожидать расширения области их применения.

Торасемид по сравнению с фуросемидом обладает лучшими фармакокинетическими параметрами: более высокой биодоступностью (75–100%), не зависящей от приема пищи, и более продолжительным периодом полувыведения по сравнению с фуросемидом [10].

Изучение эффективности торасемида при АГ было начато более 25 лет назад. При приеме 2,5–5 мг торасемида было обнаружено постепенное снижение АД с достижением максимального антигипертензивного эффекта через 12 нед приема препарата; при этом число респондеров среди лиц с АГ 1 и 2-й степени составляло 60–90%.

По данным I.Achhammer и соавт., изучавшего антигипертензивную активность торасемида в дозе 2,5–5 мг/сут в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 147 больных АГ, через 12 нед терапии диастолическое АД нормализовалось у 46–50% больных в группе, получавших

Рис. 1. Торасемид в дозе 2,5–5 мг не изменяет уровни калия и магния в сыворотке крови в сравнении с гидрохлоротиазидом в сочетании с калийсберегающим диуретиком триамтереном.

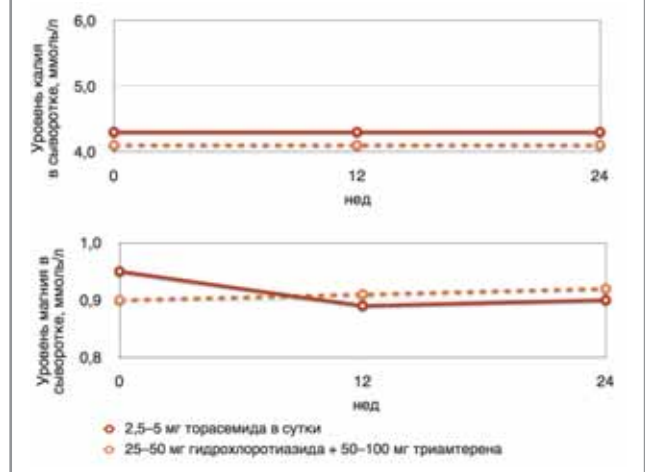


Рис. 2. Частота побочных эффектов при лечении АГ торасемидом не отличается от плацебо, но существенно ниже по сравнению с комбинацией гидрохлоротиазида с калийсберегающими препаратами.

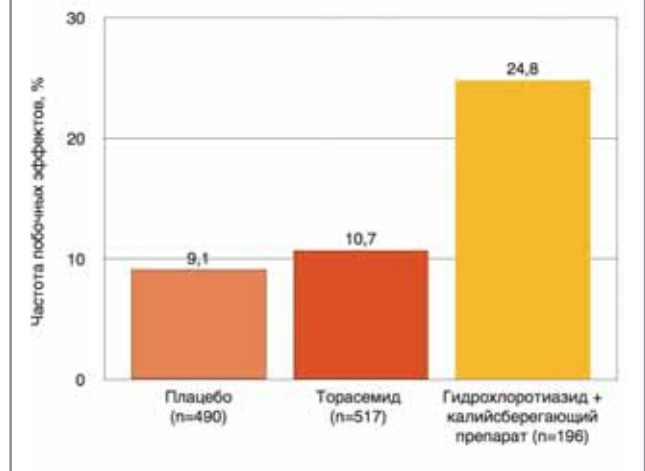
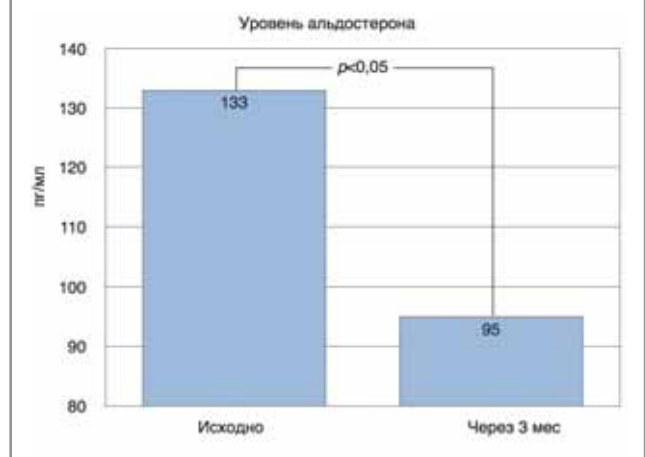


Рис. 3. Влияние торасемида на уровень альдостерона в плазме.



торасемид, по сравнению с 28% у больных, получавших плацебо [11]. В исследовании P.Baumgart и соавт. [12] больным АГ торасемид назначали в течение 48 нед, причем у половины больных лечение начиналось с дозы торасемида 2,5 мг/сут, у другой половины больных «стартовой» была доза торасемида 5 мг/сут. При недостаточной эффективности допускалось удвоение дозы. Существенных различий в

эффективности торасемида в дозе 2,5 и 5 мг не отмечалось, что позволило авторам назвать дозу торасемида 2,5 мг/сут оптимальной для лечения АГ. По данным суточного мониторирования АД, при однократном в сутки применении торасемида снижение АД сохранялось в течение 24 ч [13]. Необходимо отметить, что гипотензивный эффект при применении торасемида развивается постепенно, без резкого снижения АД и без выраженного диуретического эффекта. Мягкий антигипертензивный эффект торасемида особенно важен у пожилых пациентов, у которых тиазидные диуретики иногда могут вызывать ортостатическое снижение АД.

Антигипертензивная эффективность и переносимость торасемида (2,5 мг/сут) и индапамида (2,5 мг/сут) у больных АГ с диастолическим АД 100–110 мм рт. ст. оказалась сопоставимой [14]. К концу исследования (через 12 нед) у большинства пациентов в обеих группах отмечена нормализация АД. Серьезных побочных эффектов ни у больных, получавших торасемид, ни у больных, получавших индапамид, отмечено не было, но в группе индапамида уровень калия в крови оказался на 0,4 ммоль/л ниже по сравнению с группой торасемида. Следует отметить также, что при увеличении дозы индапамида до 5 мг/сут регистрировалось статистически достоверное повышение в крови уровня мочевой кислоты и глюкозы, т.е. в отличие от торасемида индапамид при увеличении дозы теряет свою метаболическую нейтральность.

A.Reyes и соавт. [15] сравнили у больных тяжелой АГ эффективность 4 диуретиков: индапамида, гидрохлоротиазида, циклотиазида и торасемида, причем эти препараты были единственным антигипертензивным средством у этих больных в течение 8–12 нед. Торасемид и индапамид привели к большему снижению уровня АД, чем другие препараты в этом исследовании. При этом отмечено, что торасемид, в отличие от тиазидных диуретиков, не оказывал негативного влияния на уровень глюкозы в крови натощак. Таким образом, еще раз подтвердили, что торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут по антигипертензивной активности не уступает гидрохлоротиазиду, хлорталидону и индапамиду.

Влияние торасемида на уровень электролитов было сопоставимым с влиянием комбинации гидрохлоротиазида с калийсберегающим диуретиком триамтереном (рис. 1) [16]. При сравнении переносимости торасемида и гидрохлоротиазида в комбинации с триамтереном у больных АГ через 4 нед терапии частота побочных эффектов в группе гидрохло-

ротиазида оказалась почти в 2,5 раза выше (рис. 2). В этом же исследовании было изучено влияние разных доз торасемида на углеводный и липидный обмен при длительном (48 нед) применении; достоверных сдвигов уровня глюкозы, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности при использовании 5 мг или 10 мг торасемида не обнаружено.

В дозе 2,5 мг/сут торасемид оказывает гипотензивный эффект, сопоставимый с таковым у гидрохлоротиазида в дозе 25 мг; в отличие от гидрохлоротиазида, не влияя на уровень глюкозы и калия в сыворотке. У торасемида в дозе 2,5–5 мг по сравнению с индапамидом в дозе 2,5 мг метаболический профиль оказался также лучше: при одинаковом снижении уровня АД индапамид в большей степени снижал уровень калия, повышая, кро-

ме того, уровень глюкозы и мочевой кислоты в плазме [17].

При недостаточном противогипертензивном эффекте монотерапии торасемидом его можно с успехом комбинировать с ингибиторами АПФ, блокаторами ангиотензиновых рецепторов, блокаторами кальциевых каналов,  $\beta$ -АВ, т.е. с любым препаратом из числа основных противогипертензивных препаратов. А в одном из исследований даже приведены данные, свидетельствующие о возможности комбинации торасемида и гидрохлоротиазида [18]: при усилении натрийуретического действия указанной комбинации было отмечено уменьшение потерь с мочой калия и магния.

Полагают, что антигипертензивное действие торасемида в определенной степени связано с ингибированием вазоконстрикторного действия тром-

боксана  $A_2$  и увеличением высвобождения простаглицина в сосудистой стенке, что выгодно отличает торасемид от фуросемида [19]. Кроме того, свою лепту в антигипертензивное действие торасемида вносит уменьшение содержания внутриклеточного кальция, как правило, повышенного при АГ [20].

### Применение при ХПН

Поскольку при АГ почки являются одним из органов-мишеней, у больных нередко встречается снижение клубочковой фильтрации (КФ), в том числе выраженное (КФ ниже 30 мл/ч), когда назначение тиазидных диуретиков не только неэффективно, но и может способствовать дальнейшему снижению скорости гломерулярной фильтрации. Напротив, петлевые диуретики увеличивают экскрецию натрия у больных прогрессирующей ХПН. Кроме того, доказана способность торасемида уменьшать протеинурию. При ХПН даже при снижении скорости КФ < 10 мл/мин сохраняется действие торасемида, однако может потребоваться назначение препарата в больших дозах. Период полувыведения торасемида у больных ХПН по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек, не изменяется.

### Антиальдостероновое действие торасемида

Принципиальным отличием торасемида от других петлевых диуретиков является наличие у него антиальдостеронового действия [21]. При этом значительно снижается риск потери калия с характерным для многих других диуретиков развитием гипокалиемии, способной повысить риск развития тяжелых нарушений ритма и ухудшить прогноз [22]. По данным K.Narada и соавт., через 3 мес после назначения торасемида отмечено достоверное снижение уровня альдостерона в плазме (рис. 3) [23].

В настоящее время установлено, что при АГ гораздо чаще, чем считалось ранее, выявляется так называемый идиопатический гиперальдостеронизм (в отсутствие адекватных надпочечников), который вносит свою лепту в повышение уровня АД. По данным крупного исследования G.Rossi и соавт. [24], распространенность у больных АГ идиопатического гиперальдостеронизма составляет 6,4%. Распространенность гиперальдостеронизма в значительной степени зависит от уровня АД. По данным L.Mosso и соавт. [25], у больных АГ 1-й степени частота гиперальдостеронизма составляет 2%, в то время как при АГ 3-й степени – 13,2%, т.е. возрастает в 6,5 раза.

Как известно, выраженность гипертрофии левого желудочка коррелирует с уровнем альдостерона в крови [26]. С антиальдостероновым эффектом торасемида скорее всего связана его способность в значительной степени уменьшать выраженность гипертрофии и улучшать геометрию левого желудочка [27]. Коррекция гипертрофии левого желудочка у больных АГ позволяет улучшить долгосрочный прогноз у этой категории лиц. Есть основания полагать, что благодаря своему антиальдостероновому действию торасемид ингибирует синтез и, напротив, стимулирует деградацию в миокарде коллагена I-го типа, как известно, способствующего повышению жесткости миокарда. В итоге торасемид уменьшает фиброз миокарда почти на 22% [28], что ведет к снижению частоты аритмий [29]. Антифибротический эффект торасемида является уникальным; этим эффектом не обладают ни индапамид, ни гидрохлоротиазид [30].

О.Н.Ткачева и соавт. изучили влияние торасемида 5–10 мг в комбинации с 10 мг эналаприла и 12–25 мг гидрохлоротиазида в комбинации с 10 мг эналаприла на электролитный баланс, углеводный, липидный и пуриновый виды обмена у женщин с неконтролируемой АГ в постменопаузальном периоде. Через 24 нед терапии было отмечено значительное снижение уровня калия и магния в группе гидрохлоротиазида (на 11 и 24% соответственно,  $p < 0,05$ ), в то время как в

группе торасемида статистически значимых изменений уровня калия и магния выявлено не было. Торасемид не оказывал влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен, тогда как в группе тиазидного диуретика было зарегистрировано достоверное повышение индекса инсулинорезистентности и уровня мочевой кислоты. Интересно, что комбинация торасемида с эналаприлом по сравнению с комбинацией гидрохлоротиазида с эналаприлом в большей степени улучшала диастолическую функцию левого желудочка, что, по мнению авторов, может быть связано с антиальдостероновым действием торасемида [31]. Показано, что альдостерон за счет блокады эндотелиальной NO-синтазы и снижения, соответственно, образования оксида азота, нарушает функцию эндотелия [32]. Поэтому при назначении торасемида, обладающего антиальдостероновым действием, можно рассчитывать на улучшение функции эндотелия.

Важно отметить, что торасемид в дозе 2,5–5 мг/сут, применяемый с целью снижения АД, не повышает активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что является его несомненным преимуществом по сравнению с другими диуретиками.

В целом при гиперальдостеронизме чаще обнаруживается и бывает более выраженным поражение органов-мишеней, чаще выявляются сердечно-сосудистые заболевания [33].

О роли спиронолактона в лечении резистентной АГ уже говорилось. Несомненно, в ряде случаев (у больных ХПН и гиперкалиемией, мужчин с гинекомастией в ответ на применение спиронолактона) альтернативным препаратом может быть торасемид.

Таким образом, механизмы антигипертензивного действия торасемида многообразны:

- натрийуретическое действие (уменьшение объема циркулирующей крови);
- уменьшение концентрации внутриклеточного кальция (вазодилатация);
- повышение высвобождения простаглицина сосудистой стенкой (дополнительное сосудорасширяющее действие);
- блокада продукции альдостерона;
- уменьшение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- ингибирование образования тромбосана  $A_2$ .

Антиальдостероновое действие выделяет торасемид среди других диуретиков и обеспечивает его эффективность, уникальные антифибротические свойства, стабильность уровня электролитов, метаболическую нейтральность и безопасность.

В России торасемид зарегистрирован под названием Тригрим® (фармацевтическая компания «Акрихин»), выпускается в таблетках по 5 и 10 мг. Основные показания к применению Тригрима: отечный синдром различного генеза, включая ХСН, и АГ.

В исследовании СТАРТ [Сравнительная оценка эффективности и безопасности Тригрим® (торасемид) и Арифон Ретард (индапамид) у больных АГ в слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах] у больных АГ 1–2-й степени сравнили эффективность препаратов Тригрим® и Арифон Ретард (максимальная доза торасемида составляла 5 мг/сут, а индапамида ретард – 1,5 мг/сут) [34]. В исследовании приняли участие 60 больных АГ 1–2-й степени, 48 мужчин и 12 женщин (средний возраст  $52 \pm 15$  лет). Критериями эффективности были снижение систолического и диастолического АД при офисном измерении ниже 140/90 мм рт. ст., а при суточном мониторинге АД – ниже 130/80 мм рт. ст. Исследование продолжалось 12 нед. При сопоставимой итоговой эффективности у больных, получавших Тригрим®, быстрее достигался целевой уровень систолического и диастолического АД. Лечение ни в одной из групп не оказывало негативного влияния на ли-



пидный профиль, уровень гликемии и электролитный баланс. Результаты, по мнению авторов исследования, позволяют рекомендовать Тригрим® для более широкого использования в составе комбинированной терапии АГ и у пациентов особых групп (изолированная систолическая АГ и пожилые).

Очевидно, что торасемид (Тригрим®) в «недиуретической» (2,5–5 мг/сут) дозе, плавно снижающий АД, с учетом его метаболической нейтральности и наличия антиальдостероновой активности, отсутствия влияния на электролитный баланс и положительного влияния на состояние органов-мишеней, а также прекрасной переносимости является перспективным препаратом для лечения АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

#### Литература/References

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Четвертый пересмотр. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii. Chetvertiy peresmotr. Systemic Hypertension. 2010; 3: 5–26. [in Russian]
2. Mancia G, Fagard R 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.
3. 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.
4. Handler J. Maximizing diuretic therapy in resistant hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2007; 9 (10): 802–6.
5. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255–64.
6. Dahlöf B. Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). Clin Exp Hypertens 1993; 15: 925–39.
7. 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.
8. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009; 8 (3): CD001841.
9. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. For the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
10. Friedel H, Buckley M. Torasemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. Drugs 1991; 41 (1): 81–103.
11. Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide. Drugs 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
12. Baumgart P, Walger P, von Eiff M, Achhammer I. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension. In: Progress in pharmacology and Clinical Pharmacology. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 169–81.
13. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.
14. Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. Drug Res 1988; 38 (1): 190–3.
15. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a nondiuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients; randomized and double-blind study. In: Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 183–209.
16. 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. In: Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 211–20.
17. Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. Drug Res 1988; 38 (1): 190–3.
18. Knauf H, Mutschler E, Velazquez H et al. Torasemide significantly reduces thiazide-induced potassium and magnesium loss despite supraadditive natriuresis. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 465–72.
19. Liguori A, Casini A, Di Loreto M et al. Loop diuretics enhance the secretion of prostacyclin in vitro, in healthy persons, and in patients with chronic heart failure. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 117–24.
20. Spieker C, Zidek W, Häcker W et al. Assessment of intracellular sodium and calcium in essential hypertension during diuretic treatment. Arzneimittelforschung 1988; 38: 1188–90.
21. Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W, Bähr V. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro. Life Sci 1998; 63 (3): 45–50.
22. Franse LV, Pahor M, Di Bari M et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. Hypertension 2000; 35: 1025–30.
23. Harada K, Izawa H, Nishizawa T et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide. J Cardiovasc Pharmacol 2009; 53 (6): 468–73.
24. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2006; 48 (11): 2293–300.
25. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. Hypertension 2003; 42: 161–5.
26. Schunkert H, Hense HW, Muscholl M et al. Associations between circulating components of the renin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass. Heart 1997; 77: 24–31.
27. Аверин Е.Е. Влияние торасемида на гипертрофию миокарда левого желудочка. Сердечная недостаточность. 2012; 13 (3): 158–61. / Aверин Е.Е. Влияние торасемида на гипертрофию миокарда левого желудочка. Сердечная недостаточность. 2012; 13 (3): 158–61. [in Russian]
28. Lopez B, Querejeta R, Gonzales 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.
29. Massare J, Berry JM, Luo X et al. Diminished cardiac fibrosis in heart failure is associated with altered ventricular arrhythmia phenotype. J Cardiovasc Electrophysiol 2010; 21 (9): 1031–7.
30. Lopez B, Querejeta R, Gonzales 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.
31. Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Новикова И.М. и др. Применение петлевого диуретика торасемида в комбинированном лечении гипертонической болезни у женщин в период постменопаузы. Consilium Medicum. 2011; 13 (10): 54–9. / Tkacheva O.N., Sharashkina N.V., Novikova I.M. i dr. Primenenie petlevogo diuretika torasemida v kombinirovannom lechenii gipertonicheskoi bolezni u zhenshchin v period postmenopauzy. Consilium Medicum. 2011; 13 (10): 54–9. [in Russian]
32. Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005; 14 (3): 235–41.
33. Born-Frontsberg E, Reincke M, Rump LC et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (4): 1125–30.
34. Свиричев Ю.В., Звартау Н.Э., Коростовцева Л.С. и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности Тригрима и Арифона Ретард у больных с артериальной гипертензией в слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах (исследование СТАРТ). Сердце. 2014; 13 (6): 389–95. / Sviriaev Yu.V., Zvartau N.E., Korostovtseva L.S. i dr. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti i bezopasnosti Trigrima i Arifona Retard u bol'nykh s arTerial'noi gipertoniei v slepom randomizirovannom issledovanii v paralel'nykh gruppakh (issledovanie START). Serdtse. 2014; 13 (6): 389–95. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барышникова Галина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. E-mail: bargalan@mail.ru  
 Чорбинская Светлана Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

# Методы сердечно-сосудистой визуализации в диагностике ишемической болезни сердца

В.С.Никифоров✉

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

✉victor.nikiforov@szgmu.ru

Данная статья посвящена современным методам сердечно-сосудистой визуализации для диагностики ишемической болезни сердца (ИБС). Методы ядерной кардиологии, стресс-эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография обладают высокими показателями чувствительности и специфичности в верификации коронарной патологии. Они рекомендуются пациентам с промежуточной предтестовой вероятностью ИБС на основании оценки клинической симптоматики и факторов риска. Дополнительно у больных с ИБС современные методы визуализации полезны для оценки жизнеспособности миокарда.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистая визуализация, стресс-эхокардиография, магнитно-резонансная томография, ядерная визуализация перфузии миокарда, мультиспиральная компьютерная томография сердца, жизнеспособный миокард.

**Для цитирования:** Никифоров В.С. Методы сердечно-сосудистой визуализации в диагностике ишемической болезни сердца. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 18–24.

## Review. Thechnical Note

### Methods of cardiovascular imaging for the detection of ischemic heart disease

V.S.Nikiforov✉

I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41

✉victor.nikiforov@szgmu.ru

#### Abstract

This article is devoted to the role of the modern methods of cardiovascular imaging in the diagnosis of ischemic heart disease (IHD). Stress echocardiography, multislice computed tomography, magnetic resonance imaging and methods of nuclear cardiology have a high sensitivity and specificity in the verification of IHD. They are recommended for patients with intermediate pretest probability of IHD based on the evaluation of clinical symptoms and risk factors. Additionally, in patients with ischemic heart disease modern imaging techniques are useful for evaluation of myocardial viability.

**Key words:** ischemic heart disease, cardiovascular imaging, stress echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging, nuclear myocardial perfusion imaging, cardiac computed tomography, viable myocardium.

**For citation:** Nikiforov V.S. Methods of cardiovascular imaging for the detection of ischemic heart disease. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 18–24.

#### Введение

Одной из важных проблем современной медицины является ишемическая болезнь сердца (ИБС) вследствие высокой заболеваемости и смертности [1, 2]. Этим обусловлено особое внимание кардиологов к применению диагностических методов при данной патологии [3]. Прогресс медицинской диагностики способствовал развитию методов сердечно-сосудистой визуализации (ССВ), основанных на разных физических принципах (рентгеновское излучение, ультразвук, ядерно-магнитный резонанс и т.д.) [4]. В современных международных рекомендациях сформулирована важность знания практическими кардиологами возможностей и ограничений каждого диагностического метода, показаний к их применению [5]. Данная статья посвящена методам ССВ, используемым для диагностики ИБС.

#### Общая характеристика методов ССВ для диагностики ИБС

Методы визуализации для диагностики ИБС условно можно разделить на те, которые позволяют оценивать коронарные артерии (КА) и миокард (табл. 1).

В первом случае методы визуализации дают возможность выявить признаки атеросклеротического поражения КА [6]. В другом – анализируется функция миокарда на фоне пробы с физической или фармакологической нагрузкой, т.е. провокации ишемии миокарда [7].

«Золотым стандартом» диагностики коронарной патологии является коронароангиография (КАГ) [8]. Основными недостатками являются ее инвазивность и более высокая стоимость по сравнению с другими методами диагностики ИБС [8, 9]. Появившийся в последние годы и нашедший применение в интервенционной кардиологии метод внутрисосудистого коронарного ультразвука не стал альтернативой традиционной КАГ в диагностике ИБС по тем же причинам – относительно высокая стоимость и инвазивность [2].

Другой реальной возможностью оценки КА является применение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) [10, 11]. Даже без контрастирования КА с помощью МСКТ можно оценивать выраженность внутрисосудистого отложения кальция, так называемый скрининг

Цели	Методы ССВ
Оценка КА	КАГ Внутрисосудистое ультразвуковое исследование МСКТ с контрастом КА МСКТ-оценка коронарного кальция
Оценка миокарда	Стресс-ЭхоКГ Стресс-МРТ Стресс-ОФЭКТ Стресс-ПЭТ

Градации локальной кинетики миокарда	Выраженность движения эндокарда в систолу	Степень утолщения миокарда в систолу
Нормокинезия	Нормальное, внутрь (4–5 мм)	Более 30%
Гипокинезия	Умеренно снижено, внутрь	Менее 30%
Акинезия	Практически отсутствует	Менее 10%
Дискинезия	Парадоксальное движение эндокарда наружу	Истончение стенки ЛЖ в систолу

коронарного кальция [12]. Коронарный кальциноз количественно характеризуют с помощью кальциевого индекса Агатстона [2]. Поскольку причиной отложения кальция в коронарных сосудах, за исключением пациентов с почечной недостаточностью, является атеросклероз, данный параметр может быть полезен в оценке коронарного риска [12]. Однако данный показатель не дает возможности адекватно определить степень стенозирования КА [2]. Даже при тяжелом кальцинозе не обязательно будет гемодинамически значимый стеноз артерии, а индекс коронарного кальция, равный нулю, не исключает стенозов КА у лиц с клинической симптоматикой [13].

Для более точной оценки структуры КА с помощью МСКТ необходимо внутривенное контрастирование [14, 11]. Хорошее пространственное разрешение позволяет получать качественное изображение коронарного русла [15] с высокой точностью выявления стенотического поражения (чувствительность 95–99%, специфичность 64–83%) [2]. Несомненными преимуществами МСКТ-визуализации КА по сравнению с КАГ являются меньшая стоимость и отсутствие необходимости катетерного вмешательства [8, 9].

Ограничениями МСКТ в диагностике ИБС являются необходимость в соответствующей современной аппаратуре (64-спиральный компьютерный томограф), возможность корректной оценки пациентов без тахикардии, тяжелого ожирения, способных задерживать дыхание [15]. Кроме того, тяжелый кальциноз КА может отрицательно влиять на точность МСКТ [16].

Другая группа методов ССВ, применяемых для диагностики ИБС, оценивает изменения миокарда при нагрузке. В их основе лежит концепция «ишемического каскада» [17]. Согласно этой теории у пациента со стенотическим поражением коронарного русла повышение потребности миокарда в кислороде в ходе увеличения нагрузки сначала ведет к появлению нарушений метаболизма, его перфузии, далее возникают нарушения кинетики миокарда в виде ухудшения диастолической и систолической функций [18, 19]. Только в самом конце этого ишемического каскада появляются электрокардиографические признаки ишемии и ангинозные боли [17], соответственно, совмещение нагрузочной пробы с визуализацией миокарда делает пробу более чувствительной к выявлению ишемии, по сравнению со стандартной регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ) [2].

### Стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ)

Среди методов визуализации, которые используются в диагностике кардиальной патологии, и в частности ИБС, лидирующие позиции занимает стресс-ЭхоКГ как наиболее доступный и безопасный метод [9, 20]. С помощью стресс-ЭхоКГ можно оценивать как структурные, так и функциональные параметры сердца [21].

ЭхоКГ-исследование в покое, согласно европейским рекомендациям, должно выполняться у всех пациентов с подозрением на ИБС, поскольку может дать информацию о других причинах боли в грудной клетке, диастолической и глобальной систолической функциях левого желудочка (ЛЖ), а также нарушениях локальной сократимости миокарда (гипокинезия, акинезия, дискинезия), связанных с ишемией [2]. Локализация зон нарушений кинетики мио-

карда при ИБС, как правило, соответствует бассейнам пораженных КА [22].

Нарушения региональной сократимости могут быть стабильными (например, акинезия в зоне рубцовых изменений после перенесенного инфаркта миокарда) либо переходящими – при кратковременной ишемии [7, 23]. В то же время у больных с ИБС в условиях покоя сократимость миокарда может быть сохранена, даже при наличии измененной конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ.

Поэтому применение ЭхоКГ для диагностики ИБС подразумевает совмещение ее с нагрузочной пробой – стресс-ЭхоКГ [20]. В качестве стресс-агентов могут использоваться физические нагрузки на велоэргометре, тредмиле, введение фармакологических препаратов (добутамина, дипиридамола), чреспищеводная электрокардиостимуляция предсердий [24]. Противопоказания к стресс-ЭхоКГ являются стандартными для нагрузочных тестов, используемых для провокации ишемии миокарда [25].

В ходе исследования записывают видеоизображения одного или нескольких сердечных циклов ЛЖ в стандартных ультразвуковых позициях в фиксированных точках протокола (покой – каждая ступень нагрузки – отдых) [26]. Полученные «клипы» одинаковых позиций на разных этапах исследования сопоставляют между собой и выполняют посегментный анализ сократимости [24]. Ухудшение сократимости на фоне стресс-теста при исходной нормокинезии может свидетельствовать о наличии ишемии миокарда [7].

Выраженность диссинергии оценивается в баллах в зависимости от ее выраженности (нормокинезия – 1, гипокинезия – 2, акинезия – 3, дискинезия – 4) [22]. На основе полуколичественной оценки кинетики миокарда в баллах может быть рассчитан интегральный индекс нарушения локальной сократимости (отношение суммы баллов к количеству оценивавшихся сегментов миокарда), который в норме составляет 1,0. Его увеличение на фоне нагрузочной пробы свидетельствует о развитии диссинергии миокарда, которая может быть вызвана ишемическими изменениями [21].

Данное диагностическое исследование может выполняться в учреждениях, соответствующих определенным требованиям: наличие специально обученного персонала с достаточным опытом проведения ЭхоКГ и нагрузочных проб, ультразвуковой аппаратуры, имеющей программу для стресс-ЭхоКГ, аппаратуры для дозированного применения нагрузки (велоэргометр, тредмил) [21].

Чувствительность стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой в диагностике ИБС, по данным ряда исследований, составляет 80–85%, а специфичность – 80–88% [2].

В то же время нельзя не отметить и ряд недостатков стресс-ЭхоКГ. К ним относится зависимость точности оценки кинетики стенок ЛЖ и степени их утолщения в систолу от качества визуализации эндокарда. В связи с этим возможны трудности при интерпретации пробы у лиц, страдающих эмфиземой легких, ожирением, а также имеющих структурные изменения грудной клетки [21].

Для решения данной проблемы используются специальные контрастные вещества [2, 27]. Согласно современным рекомендациям контрастная стресс-ЭхоКГ должна выполняться в тех случаях, когда два или более соседних сегмента ЛЖ плохо визуализируются в покое [28].

Имеются также данные о том, что применение контраста во время стресс-ЭхоКГ повышает точность диагностики ИБС [29].

К недостаткам стресс-ЭхоКГ также относится полуквалиметрический подход к оценке локальной сократимости миокарда (табл. 2), поэтому на результаты оказывает влияние субъективный фактор опыта и внимания врача, выполняющего исследование [26].

Частично проблема субъективности ЭхоКГ-анализа региональной кинетики миокарда может быть решена с помощью тканевой доплерографии, позволяющей рассчитать для отдельных сегментов ЛЖ значения скорости движения, скорости деформации (strain rate) и деформации (strain) миокарда [30, 31]. Имеются данные в пользу высокой информативности стресс-ЭхоКГ, дополненной тканевой доплерографией [32, 33, 34].

В то же время тканевая доплерография миокарда имеет свои ограничения: ее результаты зависят от угла сканирования, погрешность в измерения вносят смещение соседних участков миокарда и движения всего сердца [22, 35]. В последние годы изучаются возможности применения для количественной оценки кинетики миокарда при стресс-ЭхоКГ анализа деформации миокарда на основе методики спекл-трекинг (speckle-tracking) [36, 37]. Данная методика не является доплерографической и поэтому лишена указанных для тканевой доплерографии недостатков [38]. Однако унифицированные нормативы оценки локальной сократимости миокарда с помощью спекл-трекинга на сегодняшний день отсутствуют [22].

### Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с нагрузкой

Для диагностики ИБС, в частности выявления нарушений кинетики миокарда, обусловленных ишемией, может использоваться МРТ сердца с фармакологической нагрузкой [19]. Нагрузочная МРТ (или стресс-МРТ) с добутамином основана на тех же принципах оценки сократительного резерва, что и стресс-ЭхоКГ, и проводится по аналогичному протоколу [39].

В то же время нагрузочная МРТ имеет свои преимущества – высокое пространственное разрешение и хорошую воспроизводимость [20]. Стресс-МРТ может рассматриваться в качестве альтернативного диагностического метода у лиц с некачественной визуализацией сердца при ЭхоКГ [19].

Противопоказаниями к выполнению МРТ сердца являются наличие у пациента клаустрофобии или присутствие в его организме инородных металлических объектов [39].

### Методы радиоизотопной диагностики

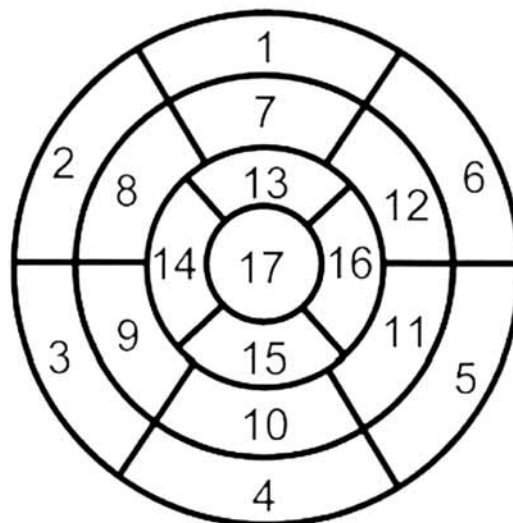
Важную роль в обследовании пациентов с коронарной патологией играют радиоизотопные методы – перфузионная скинтиграфия миокарда, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [40].

В ходе таких исследований внутривенно вводится радиофармпрепарат (РФП), который с током крови поступает по коронарным сосудам в миокард [41]. Регионы миокарда без нарушения кровоснабжения идентифицируются по равномерному распределению РФП, в то время как зоны ишемизированного миокарда и участки рубцовой ткани характеризуются снижением включения РФП в виде дефектов перфузии [25].

Для оценки перфузии миокарда с помощью ОФЭКТ используются РФП на основе  $^{99m}\text{Tc}$  и хлорид таллия  $^{201}\text{Tl}$  [42].

Совмещение исследования с нагрузочной пробой позволяет у больных с ИБС выявить зоны гипоперфузии, обусловленные снижением захвата изотопа во время нагрузки, по сравнению с его захватом в покое на фоне нарушения коронарного кровообращения [2].

Схема деления ЛЖ на 17 сегментов в виде мишени.



- |                                    |                                  |                                       |
|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Базальный передний              | 6. Базальный переднебоковой      | 12. Средний переднебоковой            |
| 2. Базальный переднеперегородочный | 7. Средний передний              | 13. Верхушечный передний              |
| 3. Базальный нижнеперегородочный   | 8. Средний переднеперегородочный | 14. Верхушечный переднеперегородочный |
| 4. Базальный нижний                | 9. Средний нижнеперегородочный   | 15. Верхушечный нижний                |
| 5. Базальный нижнебоковой          | 10. Средний нижний               | 16. Верхушечный боковой               |
|                                    | 11. Средний нижнебоковой         | 17. Верхушечный                       |

Для анализа зон кровоснабжения миокарда КА разработана унифицированная схема деления ЛЖ на сегменты в виде мишени [25], позволяющая сопоставлять локализацию выявленных нарушений перфузии с результатами других методов визуализации (нарушения сократимости миокарда при стресс-ЭхоКГ) [22]. На данной схеме верхушка ЛЖ расположена в центре, а его основание (базальные сегменты) – по периферии (см. рисунок).

РФП, используемые для ПЭТ-визуализации ( $^{18}\text{F}$ -FDG), дают возможность оценивать метаболизм миокарда [43]. Дополнительно ПЭТ позволяет количественно характеризовать кровоток в мл/мин/г миокарда, что способствует выявлению микрососудистых нарушений [44].

Техническим преимуществом ПЭТ перед ОФЭКТ является более высокая разрешающая способность и коррекция ослабления фотонного излучения мягкими тканями [2].

Однако ПЭТ как более дорогой метод визуализации, чем ОФЭКТ, значительно реже используется для диагностики ИБС. Применение ультракороткоживущих изотопов также является ограничением распространения ПЭТ в клинической практике [39].

Совершенствование технологий лучевой диагностики способствовало появлению гибридных технологий визуализации [45, 46]. Внедрение гибридных сканеров, которые сочетают ОФЭКТ или ПЭТ с компьютерной томографией – КТ (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ) или МРТ (ПЭТ/МРТ) может дать дополнительные возможности для комплексной оценки структурных и функциональных изменений сердца у пациентов с коронарной патологией [2].

### Клинический выбор методов ССВ для первичной диагностики ИБС

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высокой точности методов ССВ (табл. 3), поэтому потенциально каждый из них может быть использован в диагностике ИБС [2].

Методика	Чувствительность, %	Специфичность, %
Стресс-ЭКГ с физической нагрузкой	45–50	85–90
Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой	80–85	80–88
Стресс-ЭхоКГ с добутамином	79–83	82–86
Стресс-МРТ с добутамином	79–88	81–91
Стресс-ОФЭКТ с физической нагрузкой	73–92	63–87
Стресс-ОФЭКТ с вазодилататором	90–91	75–84
Стресс-ПЭТ с вазодилататором	81–97	74–91
МСКТ КА	95–99	64–83

Возраст	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Неангинозная боль	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
30–39	59	28	29	10	18	5
40–49	69	37	38	14	25	8
50–59	77	47	49	20	34	12
60–69	84	58	59	28	44	17
70–79	89	68	69	37	54	24
Более 80	93	76	78	47	65	32

Методы визуализации	Бессимптомный пациент (скрининг)	Симптомный пациент		
		Низкая ПТВ<15%	Промежуточная ПТВ 15–85%	Высокая ПТВ>85%
КАГ	IIIA	IIIA	IIbA	IA
Контрастная МСКТ КА	IIIB	IIIC	IIaB	IIIB
СтрессЭхоКГ	IIIA	IIIA	IA	IIIA
Стресс-МРТ	IIIB	IIIC	IA	IIIB
Стресс-ОФЭКТ	IIIA	IIIA	IA	IIIA
Стресс-ПЭТ	IIIB	IIIC	IA	IIIB
Комбинированная или гибридная визуализация	IIIC	IIIC	IIaB	IIIB

В то же время такие характеристики, как чувствительность и специфичность, не всегда позволяют точно определить, как данный метод диагностики будет работать в конкретной клинической ситуации. В этой связи получил распространение подход к выбору диагностики ИБС на основе так называемой предтестовой вероятности (ПТВ) [2, 47]. Основными детерминантами ПТВ являются возраст, пол и характеристика симптомов (табл. 4), позволяющие охарактеризовать сердечно-сосудистый риск и клинические особенности у данного пациента [48].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что чувствительность и специфичность методов ССВ, которые применяются в настоящее время, составляют около 85% (табл. 3). Поэтому их результаты в 15% случаев могут быть ложными. Отсюда следует, что уменьшить количество неправильных заключений можно в том случае, если не выполнять методы визуализации у лиц с низкой ПТВ<15% или у лиц с высокой ПТВ>85% [2]. Поэтому в европейских рекомендациях указано, что применение методов ССВ для диагностики ИБС у этих категорий пациентов нецелесообразно [2, 47]. В случае ПТВ<15% можно сделать вывод, что ИБС отсутствует, а при ПТВ>85% наоборот – что имеется гемодинамически значимое стеногическое поражение коронарного русла.

Лицам с высокой ПТВ показано выполнение КАГ (табл. 5). Лицам с ПТВ 15–65% для диагностики ИБС в качестве мето-

да 1-го ряда рационально использовать ЭКГ-нагрузочную пробу [2].

Стресс-методики визуализации рекомендуются в качестве начального метода диагностики ИБС при промежуточной ПТВ [47] (табл. 5), преимущественно с ПТВ 65–85% [2]. Исключение составляют лица без типичной стенокардии со сниженной сократимостью ЛЖ (фракция выброса менее 50%), которым также показано выполнение данных диагностических тестов [2].

Дополнительным показанием к назначению методов ССВ для диагностики ИБС могут быть изменения на ЭКГ, которые затрудняют интерпретацию во время нагрузки (исходные изменения реполяризации при гипертрофии ЛЖ, полная блокада левой ножки предсердно-желудочкового пучка, электролитные расстройства, действие лекарственных средств и др.) [26].

При выборе нагрузки для стресс-теста с визуализацией следует отдавать предпочтение физической, а не фармакологической нагрузке [2].

#### Диагностические возможности методов ССВ у больных с верифицированной ИБС

Методы ССВ находят применение и у лиц с верифицированной ИБС. Согласно европейским рекомендациям метод визуализации, совмещенный с нагрузочной пробой,

Принцип диагностики	Метод диагностики
Доказательство наличия метаболической активности миокарда	ПЭТ с $^{18}\text{F}$ -FDG
Оценка перфузии миокарда и целостности клеточной мембраны кардиомиоцитов	ОФЭКТ с $^{201}\text{Tl}$ и препаратами $^{99\text{m}}\text{Tc}$
Выявление сократительного резерва миокарда	Стресс-ЭхоКГ с добутамином, стресс-МРТ с добутамином
Доказательство наличия жизнеспособного миокарда методом исключения нежизнеспособной (рубцовой) ткани	Контрастная МРТ сердца

может использоваться для функциональной оценки стенозов КА, выраженность которых по данным КАГ определена как промежуточная [2]. Кроме того, стресс-методики визуализации целесообразно выполнять лицам, перенесшим операцию реваскуляризации миокарда, с наличием клинической симптоматики ИБС [2].

Еще одним важным направлением применения диагностических методов у больных с ИБС является идентификация особых обратимых форм ишемической дисфункции миокарда – гистерии и стэнирования [49], которые обозначают термином «жизнеспособный миокард» [50]. Принципы, лежащие в основе неинвазивной диагностики жизнеспособного миокарда с помощью разных методов ССВ, представлены в табл. 6.

Дифференцирование участков обратимой ишемической дисфункции миокарда от рубцовой ткани имеет важное практическое значение для планирования лечебных мероприятий [51].

Согласно европейским рекомендациям реваскуляризация миокарда у больных с ИБС, у которых фракция выброса ЛЖ < 35%, показана только при подтверждении в области дисфункцирующего миокарда жизнеспособной ткани с Па-классом рекомендацией и уровнем доказательности В [47].

Методы ССВ для верификации жизнеспособного миокарда (отсутствия зоны рубцовых изменений) могут использоваться при обследовании больных с дисфункцией миокарда ишемического генеза, которым планируется сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) – метод электрофизиологической коррекции сердечной недостаточности [52, 53]. Продолжается поиск неинвазивных диагностических методов для повышения эффективности СРТ [54]. Доказано, что для оптимального эффекта СРТ электрод для электрокардиостимуляции ЛЖ должен располагаться в месте наиболее поздней механической активации и вне рубцовой зоны [55]. В качестве методик для определения оптимального положения ЛЖ-электрода на основании исключения рубцовых зон рассматриваются ЭхоКГ-оценка деформации миокарда с помощью спекл-трекинг-ЭхоКГ [55, 56], а также анализ перфузии миокарда при ОФЭКТ [57, 58].

## Заключение

Современные методы ССВ предоставляют дополнительные возможности для первичной диагностики ИБС. Рациональное применение этих методов требует от кардиологов основывать свой выбор на доступности и информативности, а также предостовой вероятности ИБС у конкретного пациента. Неинвазивные методы визуализации (стресс-ЭхоКГ, нагрузочная МРТ, нагрузочная ОФЭКТ, нагрузочная ПЭТ, контрастная МСКТ КА) для диагностики ИБС должны применяться преимущественно в случае ее промежуточной ПТВ. Целесообразно использовать возможности ССВ у больных с верифицированной ИБС для оптимизации таких методов лечения, как операции реваскуляризации и сердечная ресинхронизирующая терапия.

## Литература/References

1. Болезни сердца по Браунвальду. Руководство по сердечно-сосудистой медицине. Под ред. П.Либби. В 4 т. Т. 1. М.: Рид Элсивер, 2010. / *Bolezni serdtsa po Braunval'du*.

- Rukovodstvo po serdechno-sosudistoi meditsine. Pod red. P.Libbi. V 4 t. T. 1. M.: Rid Elsi-ver, 2010. [in Russian]
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949–3003.
  - Achenbach S, Dilsizian V, Kramer CM, Zoghbi WA. The year in coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2 (6): 774–86.
  - Lancellotti P, Plońska-Gościński E, Garbi M et al. Cardiovascular imaging practice in Europe: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16 (7): 697–702.
  - Fraser AG, Buser PT, Bax JJ et al. The future of cardiovascular imaging and non-invasive diagnosis: a joint statement from the European Association of Echocardiography, the Working Groups on Cardiovascular Magnetic Resonance, Computers in Cardiology, and Nuclear Cardiology, of the European Society of Cardiology, the European Association of Nuclear Medicine, and the Association for European Paediatric Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27 (14): 1750–3.
  - Nicholls SJ, Andrews J, Puri R et al. Imaging progression of coronary atherosclerosis. *Circ J* 2013; 77 (1): 3–10.
  - Никифоров В.С., Никитин А.Э., Тыренко В.В., Свистов А.С. Ишемическая дисфункция миокарда. М.: АПКИПРО. 2005. / Nikiforov V.S., Nikitin A.E., Tyrenko V.V., Svistov A.S. *Ishemicheskaja disfunktsiia miokarda*. M.: APKIPRO. 2005. [in Russian]
  - Garcia MJ. Cardiac CT for CAD. Do we still need angiography? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009; 50 (1): 7–17.
  - Mark DB, Shaw LJ, Lauer MS et al. 34th Bethesda Conference: Task force #5 – Is atherosclerosis imaging cost effective? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (11): 1906–17.
  - Архипова И.М., Мершина Е.А., Синицын В.Е. Роль КТ-коронарографии в диагностике ИБС на амбулаторном этапе. Поликлиника. 2013; 3–1: 18–21. / Arkhipova I.M., Mershina E.A., Sinitsyn V.E. *Rol' KT-koronarografii v diagnostike IBS na ambulatornom etape*. Poliklinika. 2013; 3–1: 18–21. [in Russian]
  - Sun Z, Moudi M, Cao Y. CT angiography in the diagnosis of cardiovascular disease: a transformation in cardiovascular CT practice. *Quant Imaging Med Surg* 2014; 4 (5): 376–96.
  - Greenland P, Bonow RO, Brundage BH et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation* 2007; 115 (3): 402–26.
  - Marwan M, Ropers D, Pflederer T et al. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart* 2009; 95: 1056–60.
  - Терновой С.К., Никонова М.Э., Акчурин Р.С. и др. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в оценке коронарного русла и вентрикулографии в сравнении с интервенционной коронароангиографией. Рос. электронный журн. лучевой диагностики. 2013; 3 (1): 28–36. / Ternovoi S.K., Nikonova M.E., Akchurin R.S. i dr. *Vozmozhnosti mult'spiral'noi komp'yuternoj tomografii (MSKT) v otsenke koronarnogo rusla i ventrikulografii*. Ros. elektronnyi zhurn. luchevoi diagnostiki. 2013; 3 (1): 28–36. [in Russian]
  - Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009; 3: 190–204.
  - Vavere AL, Arbab-Zadeh A, Rochitte CE et al. Coronary artery stenoses: accuracy of 64-detector row CT angiography in segments with mild, moderate, or severe calcification: a subanalysis of the CORE-64 trial. *Radiology* 2011; 261: 100–8.
  - Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 1987; 59 (7): 23C–30C.
  - Hyodo E, Muro T, Hozumi T et al. Observation of the ischemic cascade in humans using contrast echocardiography during dobutamine stress. *Circ J* 2003; 67 (5): 406–10.
  - Charoanpanichkit C, Hundley WG. The 20 year evolution of dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12: 59.
  - Mieres JH, Makaryus AN, Redberg RF, Shaw LJ. Noninvasive cardiac imaging. *Am Fam Physician* 2007; 75 (8): 1219–28.
  - Захарова А.И., Никифоров В.С., Свистов А.С. Диагностические возможности эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца. Регионарн. кровообращение и микроциркуляция. 2007; 6 (4): 78–85. / Zakharova A.I., Nikiforov V.S., Svistov A.S.



- Diagnosticheskie vozmozhnosti ekhokardiografii u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. Regionarn. krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiia. 2007; 6 (4): 78–85. [in Russian]
22. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16 (3): 233–70.
  23. Шевченко Ю.Л., Бобров Л.Л., Обрезан А.Г., Никифоров В.С. Некоторые гемодинамические эффекты коррекции ишемии миокарда методом хирургической реваскуляризации. *Кардиология*. 2001; 41 (7): 20–3. / Shevchenko Yu.L., Bobrov L.L., Obrezan A.G., Nikiforov V.S. Nekotorye gemodinamicheskie efekty korrektsii ishemii miokarda metodom khirurgicheskoi revaskularizatsii. *Kardiologiya*. 2001; 41 (7): 20–3. [in Russian]
  24. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA et al. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20 (9): 1021–41.
  25. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Шульгин Д.Н. и др. Методические рекомендации. Перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда. *Кардиол. вестн.* 2015; 10 (2): 6–21. / Sergienko V.B., Anshel's A.A., Shul'gin D.N. i dr. Metodicheskie rekomendatsii. Perfuzionnaia stsintigrafia i OEkT miokarda. *Kardiol. vestn.* 2015; 10 (2): 6–21. [in Russian]
  26. Саидова М.А. Стресс-эхокардиография с добутиамином: возможности клинического применения в кардиологической практике. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2009; 5 (4): 73–9. / Saidova M.A. Stress-ekhokardiografiia s dobutaminom: vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia v kardiologicheskoi praktike. *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2009; 5 (4): 73–9. [in Russian]
  27. Бузиашвили Ю.И., Аязян Э.А., Мацкеплишвили С.Т. и др. Контрастная эхокардиография и ее возможности в диагностике ишемической болезни сердца. *Бюл. НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2004; 5 (9): 71–6. / Buziashvili Yu.I., Aiazian E.A., Matskeplishvili S.T. i dr. Kontrastnaia ekhokardiografiia i ee vozmozhnosti v diagnostike ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Biul. NTSSKh im. A.N.Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolvaniia*. 2004; 5 (9): 71–6 [in Russian]
  28. Senior R, Becher H, Monaghan M et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 194–212.
  29. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H et al. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease The OPTIMIZE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 145–52.
  30. Никифоров В.С., Тютин А.Р., Палагутин М.А. и др. Неинвазивная оценка гемодинамики с помощью тканевой доплерографии. *Регионарн. кровообращение и микроциркуляция*. 2011; 10 (2): 13–18. / Nikiforov V.S., Tiutin A.R., Palagutin M.A. i dr. Neinvazivnaia otsenka gemodinamiki s pomoshch'iu tkanevoi dopplerografii. *Regionarn. krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiia*. 2011; 10 (2): 13–18. [in Russian]
  31. Павлюкова Е.Н., Егорова В.Ю. Анализ деформации миокарда в режиме strain и strain rate при стресс-эхокардиографии с добутиамином в зависимости от степени стеноза коронарных артерий. *Сиб. мед. журн.* 2008; 23 (4–2): 7–10. / Pavliukova E.N., Egorova V.Iu. Analiz deformatsii miokarda v rezhime strain i strain rate pri stress-ekhokardiografii s dobutaminom v zavisimosti ot stepeni stenozha koronarnykh arterii. *Sib. med. zhurn.* 2008; 23 (4–2): 7–10. [in Russian]
  32. Васюк Ю.А., Копелева М.В., Хадзегова А.Б. Оценка локальной сократимости миокарда левого желудочка методом тканевой доплерографии у больных с различными формами ишемической болезни сердца. *SonoAce-Ultrasound*. 2008; 17: 13–24. / Vasiuk Yu.A., Kopeleva M.V., Khadzegova A.B. Otsenka lokal'noi sokratimosti miokarda levogo zheludochka metodom tkanevoi dopplerografii u bol'nykh s razlichnymi formami ishemicheskoi bolezni serdtsa. *SonoAce-Ultrasound*. 2008; 17: 13–24 [in Russian]
  33. Никифоров В.С., Никитин А.Э., Яловец А.А., Свистов А.С. Стресс-эхокардиография с тканевой доплерографией: дополнительные возможности оценки функции сердечной мышцы. *Кардиоваскулярн. терапия и профилактика*. 2004; 3 (4): Прил. 2: 354. / Nikiforov V.S., Nikitin A.E., Ialovets A.A., Svistov A.S. Stress-ekhokardiografiia s tkanevoi dopplerografiei: dopolnitel'nye vozmozhnosti otsenki funktsii serdechnoi myshtsy. *Kardiovaskuliarn. terapiia i profilaktika*. 2004; 3 (4): Priil. 2: 354 [in Russian]
  34. Agarwal R, Gosain P, Kirkpatrick JN et al. Tissue Doppler imaging for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound* 2012; 10: 47.
  35. Kadappu KK, Thomas L. Tissue Doppler imaging in echocardiography: value and limitations. *Heart Lung Circ* 2015; 24 (3): 224–33.
  36. Медведев П.И., Алехин М.Н., Сидоренко Б.А. Диагностические возможности спеклтрекинг эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2016; 56 (2): 79–84. / Medvedev P.I., Alekhin M.N., Sidorenko B.A. Diagnosticheskie vozmozhnosti spekl-treking ekhokardiografii u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Kardiologiya*. 2016; 56 (2): 79–84. [in Russian]
  37. Wierzbowska-Drabik K, Hamala P, Roszczyk N et al. Feasibility and correlation of standard 2D speckle tracking echocardiography and automated function imaging derived parameters of left ventricular function during dobutamine stress test. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014; 30: 729–37.
  38. Никифоров В.С., Марсальская О.А., Новиков В.И. Эхокардиографическая оценка деформации миокарда в клинической практике. СПб.: КультИнформПресс, 2015. / Nikiforov V.S., Marsal'skaia O.A., Novikov V.I. Ekhokardiograficheskaya otsenka deformatsii miokarda v klinicheskoi praktike. SPb.: Kul'tInformPress, 2015. [in Russian]
  39. Никифоров В.С. Методы сердечно-сосудистой визуализации в диагностике жизнеспособного миокарда при ишемической болезни сердца. СПб.: КультИнформПресс, 2012. / Nikiforov V.S. Metody serdechno-sosudistoi vizualizatsii v diagnostike zhiznesposobnogo miokarda pri ishemicheskoi bolezni serdtsa. SPb.: Kul'tInformPress, 2012. [in Russian]
  40. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003; 108 (11): 1404–18.
  41. Chen IY, Wu JC. Cardiovascular molecular imaging: focus on clinical translation. *Circulation* 2011; 123 (4): 425–43.
  42. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., Минин С.М. Перфузионная сцинтиграфия миокарда. Рекомендации к выполнению исследования. Лучевая диагностика и терапия. 2010; 1: 97–102. / Lishmanov Yu.B., Chernov V.I., Minin S.M. Perfuzionnaia stsintigrafia miokarda. Rekomendatsii k vypolneniiu issledovaniia. *Luchevaia diagnostika i terapiia*. 2010; 1: 97–102. [in Russian]
  43. Lalonde L, Ziadi MC, Beanlands R. Cardiac positron emission tomography: current clinical practice. *Cardiol Clin* 2009; 27 (2): 237–55.
  44. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M et al. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122: 603–13.
  45. Gaemperli O, Kaufmann PA, Alkadhi H et al. Cardiac hybrid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41 (Suppl. 1): S91–103.
  46. Lee WW. Recent Advances in Nuclear Cardiology. *Nucl Med Mol Imaging* 2016; 50 (3): 196–206.
  47. Windecker S, Kolh P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35 (37): 2541–619.
  48. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011; 32: 1316–30.
  49. Gowda RM, Khan IA, Vasavada BC et al. Reversible myocardial dysfunction: basics and evaluation. *Int J Cardiol* 2004; 97 (3): 349–53.
  50. Свистов А.С., Филиппов А.Е., Никифоров В.С., Никитин А.Э. Ишемическая болезнь сердца: диагностика и лечение жизнеспособного миокарда. СПб.: ВМедА, 2004. / Svistov A.S., Filippov A.E., Nikiforov V.S., Nikitin A.E. Ishemicheskaiia bolezni' serdtsa: diagnostika i lechenie zhiznesposobnogo miokarda. SPb.: VMedA, 2004. [in Russian]
  51. Yang T, Lu MJ, Sun HS et al. Myocardial scar identified by magnetic resonance imaging can predict left ventricular functional improvement after coronary artery bypass grafting. *PLoS One* 2013; 8 (12): e81991.
  52. Никифоров В.С., Диденко М.В., Хубулава Г.Г., Свистов А.С. Ресинхронизация работы сердца – современный метод коррекции хронической сердечной недостаточности. *Рос. кардиол. журн.* 2005; (4): 87–93. / Nikiforov V.S., Didenko M.V., Khubulava G.G., Svistov A.S. Resinkhronizatsiia raboty serdtsa – sovremennii metod korrektsii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2005; (4): 87–93. [in Russian]
  53. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129–200.
  54. Никифоров В.С., Лебедев Д.С., Свистов А.С. Роль эхокардиографических методик в оптимизации электрофизиологической ресинхронизации работы сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2006; 4: 118–28. / Nikiforov V.S., Lebedev D.S., Svistov A.S. Rol' ekhokardiograficheskikh metodik v optimizatsii elektrofiziologicheskoi resinkhronizatsii raboty serdtsa u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *Ul'trazvukovaia i funktsional'naia diagnostika*. 2006; 4: 118–28. [in Russian]
  55. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1509–18.
  56. Bakos Z, Ostenfeld E, Markstad H et al. A comparison between radial strain evaluation by speckle-tracking echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging, for assessment of suitable segments for left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2014; 16 (12): 1779–86.
  57. Adelstein EC, Tanaka H, Soman P et al. Impact of scar burden by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging on patient outcomes following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2011; 32: 93–103.
  58. Bose A, Kandala J, Upadhyay GA et al. Impact of myocardial viability and left ventricular lead location on clinical outcome in cardiac resynchronization therapy recipients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 507–13.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Никифоров Виктор Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru



# Двойная антитромбоцитарная терапия после инфаркта миокарда на примере сочетания ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора: как долго, кому и в каких дозах

О.В.Аверков<sup>✉</sup>, В.И.Вечорко

ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О.М.Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23;

✉oleg.averkov@gmail.com

В аналитической статье представлено современное состояние вторичной профилактики с помощью антитромбоцитарных средств у больных, перенесших инфаркт миокарда. Среди новшеств последних лет – возможность увеличения длительности двойной антитромбоцитарной терапии более 1 года. Обсуждаются компоненты для длительной двойной антитромбоцитарной терапии и критерии отбора больных для подобного лечения. По мнению авторов, наиболее обоснованно в дополнение к ацетилсалициловой кислоте использовать тикагрелор, имеющий статус приоритетного в раннем лечении инфаркта миокарда. Результаты исследования PEGASUS-TIMI 54 дают основания для эффективного продления двойной антитромбоцитарной терапии более 1 года, используя тикагрелор в уменьшенной дозе (60 мг 2 раза в день).

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, антитромбоцитарные средства, тикагрелор.

**Для цитирования:** Аверков О.В., Вечорко В.И. Двойная антитромбоцитарная терапия после инфаркта миокарда на примере сочетания ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора: как долго, кому и в каких дозах. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 25–29.

## Review

### Dual antiplatelet therapy after myocardial infarction on the example of the combination of acetylsalicylic acid and ticagrelor: For how long, in whom, and at what doses?

O.V.Averkov<sup>✉</sup>, V.I.Vechorko

O.M.Filatov City Clinical Hospital №15 of the Department of Health of Moscow. 111539, Russian Federation, Moscow, ul. Veshniakovskaia, d. 23;

✉oleg.averkov@gmail.com

#### Abstract

The analytical article presents the current state of secondary prevention in patients after myocardial infarction with the help of antiplatelet agents. The possibility of prolonging the duration of dual antiplatelet therapy to more than 1 year is among the innovations of recent years. We have discussed the components of long-term dual antiplatelet therapy and patient selection criteria for this treatment. According to the author's point of view it is necessary to use combination of ticagrelor and acetylsalicylic acid in the early treatment of myocardial infarction. The results from the PEGASUS TIMI 54 study give arguments for prolonging the duration of effective dual antiplatelet therapy to more than 1 year on using low-dose ticagrelor (60 mg twice daily).

**Key words:** myocardial infarction, antiplatelet agents, ticagrelor.

**For citation:** Averkov O.V., Vechorko V.I. Dual antiplatelet therapy after myocardial infarction on the example of the combination of acetylsalicylic acid and ticagrelor: For how long, in whom, and at what doses?. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 25–29.

Длительное одновременное применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов (двойная антитромбоцитарная терапия – ДАТТ) у больных с инфарктом миокарда (ИМ) снижает риск повторных ишемических событий [1–4]. Оптимальная длительность такого лечения к настоящему времени неясна, но все действующие рекомендации в качестве продолжительности ДАТТ, предлагаемой большинству больных с ИМ, рассматривают 1 год [5–8]. Достаточно давно допускается вынужденно меньшая длительность одновременного применения двух антиагрегантов, в основном у больных с повышенным риском кровотечения. Высокий риск ишемических событий, сохраняющийся после ИМ длительное время, позволил всерьез обсуждать многолетнее применение ДАТТ в большинстве подобных случаев. Серьезным доводом для этого стали результаты исследования PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 – Предотвращение сер-

дечно-сосудистых событий у больных с предшествовавшими сердечными приступами, используя тикагрелор на фоне аспирина) [9], которые в сочетании с ранее известной информацией стали поводом для проведения метаанализа с участием авторитетнейших экспертов в области антитромбоцитарной терапии [10]. В итоге метаанализа обозначена возможность длительного, фактически многолетнего и достаточно безопасного использования ДАТТ у больных, перенесших ИМ. Практически сразу за представлением результатов этого метаанализа последовали дополнения к рекомендательным документам [11] и новые рекомендации [7], допускающие длительное применение ДАТТ у больных с ИМ. Справедливости ради следует признать, что авторы этих документов считают возможным длительное использование ДАТТ, в состав которой может входить любой из разрешенных к применению пероральных блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов: клопидогрел, тикагрелор и даже празугрел.

По нашему мнению, убедительные доказательства и внятные подходы к применению в составе длительной

ДАТТ есть только у тикагрелора, продемонстрировавшего уместность его использования в острый период ИМ и в течение нескольких лет после него в двух последовательно выполненных исследованиях [4, 9]. К огорчению экспертов, участвующих в создании рекомендательных документов, определяющих длительность ДАТТ, практические врачи уже довольно давно и без разрешения экспертов решили обсуждаемый вопрос в пользу увеличения длительности ДАТТ. Так в очень крупном международном регистре EPICOR, набравшем с октября 2010 г. по май 2011 г. более 10 тыс. больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в 20 странах, 56% больных принимали ДАТТ (в большинстве случаев АСК и клопидогрел) до конца наблюдения, которое составило 23 мес [12]. В регистре PARIS, включавшем более 5 тыс. больных из США, Германии, Франции, Италии и Греции, частота применения ДАТТ до 2 лет у больных с ОКС составила 43% [13]. Близкие к этим цифры зарегистрированы и в результатах других регистров [14, 15], проведенных задолго до публикации данных исследования PEGASUS-TIMI 54 и до обновления рекомендаций.

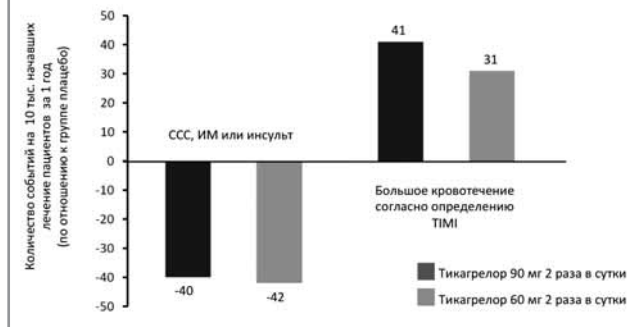
### ДАТТ как эффективный метод длительной вторичной профилактики, а не как средство длительной защиты стентов от тромбозов

Обсуждая увеличение длительности ДАТТ, принципиально важно разделить два направления, одно из которых практически не будет упоминаться в данной статье. Многочисленные, во многом успешные, попытки производителей коронарных стентов уменьшить их тромбогенность за счет использования новых цитостатиков, выделяемых стентами, или за счет отказа от полимерного покрытия стентов обозначили возможность «безопасного» укорочения длительности ДАТТ до 1–3 мес. К сожалению для производителей стентов и к радости производителей антитромбоцитарных средств подобное укорочение ДАТТ представляет интерес лишь в ситуации с больными, имеющими высокий и очень высокий риск кровотечений. У большинства больных, перенесших ИМ, включая тех, кого подвергли коронарному стентированию в острый период, в качестве главной цели ДАТТ ставится не только предотвращение тромбоза стентов, но и снижение очевидного риска тромбоза (развития повторного ИМ) в «нестентированных» сегментах коронарных артерий. Кроме того, перенесенный ИМ является надежным индикатором высокой вероятности развития тромботических катастроф в других артериальных бассейнах, среди которых наиболее значимым считается ишемический инсульт. ДАТТ после ИМ позволяет ощутимо снизить риск и этого события. Вполне очевидно, что для достижения данной цели требуется ДАТТ с продолжительностью в несколько лет, а не в несколько месяцев. Ожидается, что в итоге длительной ДАТТ будут снижаться сердечно-сосудистая и общая смертность.

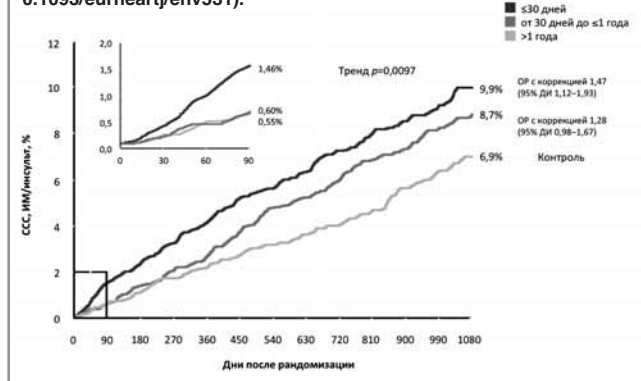
### Основные результаты исследования PEGASUS-TIMI 54

С октября 2010 г. по май 2013 г. в исследование PEGASUS-TIMI 54 были рандомизированы 21 162 больных, перенесших ИМ. Медиана времени с момента ИМ, послужившего основанием для включения в исследование, составляла 1,7 года. Больные были случайным образом распределены в соотношении 1:1:1 в 3 группы: получавших тикагрелор 90 мг 2 раза в день, получавших тикагрелор 60 мг 2 раза в день и получавших плацебо тикагрелора 2 раза в день. Сравнимое лечение и наблюдение продолжались около 3 лет (медиана 33 мес, минимум – 12 мес, максимум – 48 мес, т.е. 4 года!). Применение тикагрелора в любой из двух дозировок привело к значимому снижению частоты событий главной конечной точки, которая включала по-

**Рис. 1. Результаты PEGASUS-TIMI 54. Соотношение вызванных и предотвращенных событий за 1 год исследования. События соотносятся главным конечным точкам эффективности и безопасности. Частоты вычислены в пересчете на 1 год на основании частот событий по Каплану–Мейеру за 3 года в популяции «по намерению лечить» – «intention to treat» (Bonaca MP et al. N Engl J Med 2015; Suppl. Appendix. DOI: 10.1056/NEJMoa15).**



**Рис. 2. Результаты PEGASUS-TIMI 54. Сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт в группе плацебо, в зависимости от времени от отмены блокаатора P2Y<sub>12</sub> до включения в исследование (Bonaca M et al. Eur Heart J. DOI: 0.1093/eurheartj/ehv531).**



вторной ИМ, инсульт и сердечно-сосудистую смерть (ССС). Суммарная частота этих событий в период исследования составила 7,85% в группе тикагрелора в дозе 90 мг, 7,77% – в группе тикагрелора в дозе 60 мг и 9,04% – в группе плацебо (отношение рисков – ОР для тикагрелора 90 мг в сравнении с плацебо равно 0,85, 95% доверительный интервал – ДИ 0,75–0,96;  $p=0,008$ ); ОР для тикагрелора 60 мг в сравнении с плацебо составило 0,84, 95% ДИ 0,74–0,95;  $p=0,0043$ ). Достигалось это снижение в основном за счет убедительного влияния тикагрелора на вероятность повторного ИМ. Интересно, что в группе меньшей дозы тикагрелора было отмечено еще и достоверное снижение риска инсульта. Ожидаемо частота крупных кровотечений (с применением критериев TIMI) была выше при использовании любой из двух дозировок тикагрелора при сравнении с частотой таких кровотечений в группе плацебо. В группе плацебо частота этой конечной точки за период наблюдения составила 1,06%, в группах большей и меньшей дозы тикагрелора – 2,6 и 2,3% соответственно. При решении дальнейшей судьбы изучавшихся подходов оказалось важным отсутствие статистически значимой разницы между сравниваемыми группами по частоте смертельных и внутричерепных кровотечений. Интересно, что частота смертельных кровотечений и геморрагических инсультов в каждой из 2 групп активного лечения была количественно ниже, чем в группе плацебо.

Итоговая оценка соотношения эффективности и безопасности (рис. 1) у двух доз тикагрелора в исследовании PEGASUS-TIMI 54 обозначила приемлемость только меньшей дозы препарата (60 мг 2 раза в день), которая в доста-

точно короткие сроки получила одобрение по новому для тикагрелора показанию.

Таким образом, в результате двух последовательно выполненных крупных исследований с тикагрелором обозначился достаточно внятный подход к применению тикагрелора: лечение начинается в 1-е сутки ИМ с дозы 90 мг 2 раза в день (1-я доза нагрузочная – 180 мг на прием), а через 1 год у больных, перенесших прием тикагрелора без побочных действий, происходит переход на прием тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в день. Он продолжается неопределенно долго.

Ясно, что подобный подход не годится для поголовного применения у больных, перенесших ИМ, и речь идет скорее об индивидуализации длительности ДАТТ в этой категории пациентов. Как определить, подходит ли конкретный больной для продленной ДАТТ, прежде всего с участием тикагрелора?

### **Каковы возможные подходы к отбору больных для продленной ДАТТ?**

Коротко основные требования к больному можно сформулировать в виде двух положений. Во-первых, это больной, получавший ДАТТ в течение 1 года после начала ИМ (оптимально: АСК в дозе 75–100 мг/сут и тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки). Не исключается, что альтернативным тикагрелору антиагрегантом в течение этого года был клопидогрел. Так в исследовании PEGASUS-TIMI 54 абсолютное большинство больных до включения в исследование получили именно клопидогрел (тикагрелор – только 1%). Во-вторых, отсутствие у больного в течение этого года кровотечений, требовавших прекращения антиагрегантной терапии.

На деле ограничений для длительной ДАТТ после ИМ гораздо больше. Крайне важно, чтобы на длительную терапию переходил больной, понимающий, что с ним происходит, и согласный осознанно продолжить прием тикагрелора в меньшей дозе (60 мг 2 раза в сутки) неопределенно долго (как и назначенные ему в стационаре статины, АСК,  $\beta$ -адреноблокатор и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента).

Общаясь с больным с ИМ на исходе 1-го года наблюдения, при принятии решения о многолетней ДАТТ придется вспомнить достаточно длинный список критериев отбора, использовавшихся в исследовании PEGASUS-TIMI 54 [16], и прекратить прием тикагрелора при наличии любого из перечисленных ниже состояний. Среди этих критериев: необходимость в плановой терапии дипиридамолом, цилостазолом или антикоагулянтами в лечебной дозе, состояния, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью, и ишемический инсульт в прошлом. Не брали в исследование PEGASUS больных с планируемой реваскуляризацией сосудов головного мозга или периферических артерий. Больные с планируемой длительной ДАТТ не должны получать внутрь или парентерально сильные ингибиторы цитохрома P450 3A (CYP3A), субстраты CYP3A с узкими терапевтическими индексами, сильные индукторы CYP3A, среди них: кетоконазол, интраконазол, вориконазол, телитромицин, кларитромицин, нефазодон, ритонавир, саквинавир, нелфинавир, индинавир, атазанавир, циклоспорин, хинидин, симвастатин (в дозе более 40 мг) или ловастатин (в дозе более 40 мг), рифампин/рифампицин, рифабутин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал. Не подходят для продления ДАТТ больные с известными геморрагическим диатезом и нарушениями свертываемости крови, внутричерепным кровотечением в прошлом, опухолями центральной нервной системы, внутричерепными сосудистыми аномалиями (аневризмы, артериовенозные мальформации), внутричерепными операциями или операциями на спинном мозге в ближайшие 5 лет, желудочно-кишечным кровотечением в ближайшие 6 мес или большой операцией

в ближайшие 30 дней. Не годятся для длительной ДАТТ больные с повышенным риском событий, вызванных брадикардией (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2 или 3-й степени), при отсутствии постоянного искусственного водителя ритма, с операцией аортокоронарного шунтирования в ближайшие 5 лет (исключение – больные, перенесшие спонтанный ИМ после шунтирования). Нельзя продлевать ДАТТ у больных с известной к моменту принятия решения тяжелой болезнью печени (асцит или с признаками коагулопатии), почечной недостаточностью, требующей диализа, или потенциальным диализом в ближайшей перспективе.

Еще один ограничитель, использовавшийся в PEGASUS-TIMI 54, – возраст моложе 50 лет, вряд ли станет препятствием для продления ДАТТ в реальной клинической практике, особенно если у такого больного будут присутствовать один или несколько маркеров повышенного риска, использовавшихся в данном исследовании в качестве обязательных дополнительных критериев при отборе больных. Среди них: возраст старше 65 лет, требующий медикаментозного лечения сахарный диабет, еще один ИМ в прошлом, хроническое нетерминальное нарушение функции почек (клиренс креатинина, определенный по Кокрофту–Гоулту, менее 60 мл/мин). Аргументом в пользу продления ДАТТ, исходя из критериев PEGASUS-TIMI54, могут быть ангиографические указания на многососудистое поражение коронарных артерий (стенозы более 50% в бассейне двух и более артерий сердца: передней нисходящей, огибающей, правой или промежуточной ветви). Допустимо поражение названных артерий, их ветвей или шунта, идущего к ним.

Дополнительный анализ данных исследования PEGASUS-TIMI 54 показал, как важно обеспечить преемственность ДАТТ, т.е. организовать продолжение в виде приема меньшей дозы тикагрелора максимально близко к дате прекращения стандартного годового курса более агрессивной ДАТТ [17].

### Когда нужно принимать решение об увеличении продолжительности ДАТТ?

В исследовании PEGASUS отбирали больных, перенесших ИМ за 1–3 года до включения в исследование. Очевидно, что какая-то часть больных начинала длительную ДАТТ через 2 и даже 3 года после ИМ, т.е. к моменту включения в исследование достаточно долгое время эти больные получали только АСК. Вполне закономерны вопросы: есть ли смысл обсуждать длительную ДАТТ у больных, принимавших только АСК и проживших без ДАТТ и новых событий длительное время, например более 1 года? Оказалось, что нет.

Частота неблагоприятных событий в PEGASUS оказалась максимальной у больных, прекративших прием блокатора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов совсем недавно (1–30 дней до включения в исследование); рис. 2.

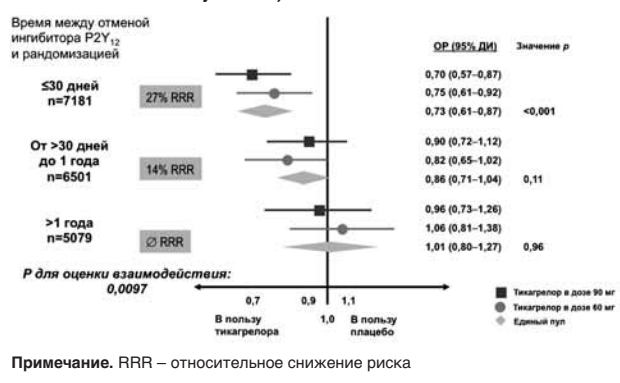
Именно в этой группе зарегистрировано очень заметное снижение риска ишемических событий при использовании тикагрелора, а при продлении ДАТТ у тех, кто прекратил прием блокатора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов больше, чем за год до возобновления ДАТТ в рамках исследования, прием тикагрелора в любой из двух доз был бесполезен (рис. 3).

### Каким представляется индивидуализированный подход к определению длительности ДАТТ после ИМ [18]?

При принятии решения следует учитывать индивидуальный риск ишемических событий и риск кровотечений. Не следует забывать и о переносимости лекарств.

За исключением больных с очень высоким риском кровотечения (например, с внутримозговым кровотечением в

**Рис. 3. Результаты PEGASUS-TIMI 54. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта под влиянием тикагрелора в подгруппах, выделенных в зависимости от времени отмены ингибитора P2Y<sub>12</sub> до включения в исследование (Bonaca M et al. Eur Heart J. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv531).**



прошлом, недавним желудочно-кишечным кровотечением или сопутствующим длительным применением антикоагулянта в лечебной дозе) использование ДАТТ в течение 1 года должно быть стандартным.

Среди тех, кто имеет очень высокий риск кровотечения или переносит серьезное кровотечение в период использования ДАТТ, уместно сократить длительность ДАТТ (менее 1 года). При этом минимальной продолжительностью может быть 1 мес.

У больных с высоким риском кровотечения (возраст старше 75 лет, инсульт или транзиторная ишемическая атака в прошлом, низкая масса тела – менее 60 кг, нарушение функции почек, требующее диализа, снижение белковосинтетической функции печени) следует ограничить применением ДАТТ в течение 1 года (даже если она хорошо переносится).

Всех остальных можно рассматривать в качестве кандидатов на продление ДАТТ более 1 года, особенно тех, кто имеет клинические (сахарный диабет, периферический атеросклероз, умеренное нарушение функции почек, повторный ИМ, ранее перенесенную реваскуляризацию) или ангиографические (стентирование ствола левой коронарной артерии, бифуркационное стентирование) критерии высокого риска. При этом для продления следует использовать тикагрелор в дозе 60 мг 2 раза в день (как вариант допускается клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в день).

Назначив больному длительную (многолетнюю) ДАТТ, следует проводить регулярную, минимум 1 раз в год, оценку риска ишемических событий и кровотечений и определяться с возможностью продолжения ДАТТ.

### Каковы перспективы длительной ДАТТ?

Антитромботическое лечение ОКС непрерывно эволюционирует. Результаты недавно завершившихся исследований заставляют рассматривать ривароксабан в качестве основного нарушителя стройности обозначенного выше подхода к длительному использованию ДАТТ. По результатам исследования ATLAS2-TIMI 51 он в небольшой дозе (2,5 мг 2 раза в день) претендует на статус третьего длительно используемого антитромботического средства в дополнение к ДАТТ, состоящей из АСК и клопидогрела. Серьезное влияние ривароксабана на ландшафт длительно используемых после ИМ антитромботических средств может случиться после детального представления результатов исследований COMPASS и GEMINI-ACS1. По результатам первого – ривароксабан может использоваться в качестве базисного антитромботического средства вместо АСК в рамках вторичной профилактики по самым широким показаниям, включая перенесенный ИМ. Представленные в середине марта 2017 г. результаты исследования GEMINI-ACS1

указывают на возможность замены АСК на ривароксабан у большинства больных с ОКС. В случае внедрения ривароксабана в стандарты лечения по упомянутым показаниям может возникнуть потребность в серьезном пересмотре состава длительно используемых антитромботических средств, прежде всего у больных, перенесших ИМ.

## Заключение

Возможности снижения риска ишемических событий у больных, перенесших ИМ, в последние годы расширены за счет продления ДАТТ, включающей АСК и блокатор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов. По результатам крупного исследования PEGASUS-TIMI 54 последовательное применение двух доз тикагрелора (1-й год после ИМ – 90 мг 2 раза в день, далее 60 мг 2 раза в день неопределенно долго) представляется наиболее подходящим для больных, перенесших ИМ. Важнейшими условиями эффективного использования этой схемы лечения являются индивидуальный подход, учитывающий при принятии решения о продлении приема тикагрелора более 1 года ишемический и геморрагический риски больного, и четкая преемственность с соблюдением правильного дозирования в разные периоды болезни.

## Литература/References

- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179–89.
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–21.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327
- Steg G, James DK, Atar D et al. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of). *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
- O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013: published online before print December 17, 2012, 10.1161/CIR.0b013e3182742c84
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015; 2016: 267–315.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130 (25): 2354–94.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *New Engl J Med* 2015. DOI: 10156/NEJMoa1500857
- Udell JA, Bonaca MP, Collet JP et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016; 37: 390–9.
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA et al. ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease, 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-Elevation myocardial infarction, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation* 2016; 2016: e123–55.
- Bueno H, Pocock S, Danchin N et al. International patterns of dual antiplatelet therapy duration after acute coronary syndromes. *Heart* 2016;0:1–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309509
- Mehran R, Baber U, Steg PG et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013; 382: 1714–22.
- Mulukutla SR, Marroquin OC, Vlachos HA et al. Benefit of long-term dual anti-platelet therapy in patients treated with drug-eluting stents: from the NHLBI dynamic registry. *Am J Cardiol* 2013; 111: 486–92.
- Schiele F, Puymirat E, Bonello L et al. Impact of prolonged dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction on 5-year mortality in the FAST-MI 2005 registry. *Int J Cardiol* 2015; 187: 354–60.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J* 2014; 167: 437–44.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y<sub>12</sub> inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: Insights from PEGASUSTIMI 54. *Eur Heart J* 2016; 37: 1133–42.
- Bagai A, Bhatt DL, Eikelboom JW et al. Individualizing Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2016; 133: 2094–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021158

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Аверков Олег Валерьевич** – д-р мед. наук, зам. гл. врача (рук. регионального сосудистого центра) ГБУЗ «ГКБ №15 им. О.М.Филатова». E-mail: oleg.averkov@gmail.com  
**Вечорко Валерий Иванович** – канд. мед. наук, гл. врач ГБУЗ «ГКБ №15 им. О.М.Филатова»

# Оптимальная медикаментозная терапия больных со стенокардией и ее влияние на смертность

Н.А.Мазур✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉ mazur@land.ru

В данном клиническом семинаре (лекции) обоснована необходимость оптимизации медикаментозного лечения больных со стабильной стенокардией. Качество терапии этой группы больных не соответствует современным возможностям. В большинстве случаев проводимое медикаментозное лечение не обеспечивает достижения целевого уровня контроля имеющихся факторов риска плохого прогноза жизни больных. В определенной степени неоптимальное лечение в целом способствует сохранению показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на уровне, который является одним из самых высоких в мире. Кроме неоптимального использования препаратов, имеющих доказательства положительного влияния на выживаемость больных, очень часто рекомендуются вещества, которые не получили таких доказательств. Большинство из них составляют группу так называемых метаболических препаратов. Их широкое назначение больным с разнообразными формами патологии, не только с сердечно-сосудистыми заболеваниями, стало своеобразной модой в медицине нашей страны, несмотря на отсутствие фармакоэкономического обоснования их пользы.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, статины, дезагреганты,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов, ивабрадин, нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин, мeldonий.

**Для цитирования:** Мазур Н.А. Оптимальная медикаментозная терапия больных со стенокардией и ее влияние на смертность. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 30–35.

## Review

### Optimal drug therapy for patients with stenocardia and its impact on mortality

Н.А.Мазур✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

✉ mazur@land.ru

#### Abstract

In this clinical seminar (lecture) we argue the urgency to optimize the drug therapy in patients with stable angina pectoris. Today the quality of their treatment remains lower than it could be. In majority of cases the applied drug therapy does not allow to control the risk factors of inappropriate prognosis. Inadequate treatment of angina pectoris contributes to very high mortality rate due to cardiac diseases in Russian Federation. Prescription of drugs with proven positive effect is often based on non-optimal schemes. Moreover, there is a wide-spread tendency to prescribe metabolic drugs to patients with cardiovascular pathology and other diseases notwithstanding the fact that the pharmacoeconomic validity of such drugs remains to be demonstrated.

**Key words:** angina pectoris, statins, antiagregates,  $\beta$ -blockers, calcium channel blockers, ivabradine, nitrates, nicorandil, trimetazidine, ranolazine, meldonium.

**For citation:** Mazur N.A. Optimal drug therapy for patients with stenocardia and its impact on mortality. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 30–35.

Данные Федеральной службы государственной статистики [1] свидетельствуют о том, что в нашей стране показатель смертности (на 1 тыс. жителей в год) является одним из самых высоких в мире и сопоставим со странами Африки, в частности с Руандой и Камеруном. Самой частой причиной смерти, согласно статистике, в нашей стране по-прежнему остаются сердечно-сосудистые заболевания, и при этом 1/3 случаев смерти, по данным Минздрава России, происходит по «неуточненным причинам». По данным Росстата за 2015 г. и за январь – июнь 2016 г., абсолютные результаты рождаемости, смертности и миграции практически повторяют прошлогодние, которые, в свою очередь, слабо изменяются уже 4 года подряд. В 2015 г. Всемирная организация здравоохранения сообщила в ежегодном докладе, что продолжительность жизни мужчин в России самая короткая среди населения Европы и Средней Азии: российские мужчины в среднем доживают лишь до 62,8 года.

Среди сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности стенокардия, является наиболее распространенной формой. Поэтому длительное лечение этой группы больных, которое обеспечивает снижение летальности среди них, является актуальной задачей для нашего здравоохранения.

До настоящего времени выбор терапии производился на основании результатов, полученных в исследованиях, которые считались выполненными в соответствии с требованиями доказательной медицины. Но в 2016 г. было опубликовано сообщение о создании Академического консорциума, членами которого являются известные в Европе и США кардиологи, с целью независимого контроля качества проведенных исследований и полученных в них результатов. Необходимость создания данного консорциума продиктована тем, что были установлены наличие проблем в предоставлении всех данных из проведенных исследований, отклонения в опубликованных результатах и в отборе данных, а также в предоставлении множества исходно незапланированных вторичных анализов, что увеличивает риск обнаружения ложных результатов. Поэтому предложено с помощью независимой международной группы экспертов осуществить в течение 2 лет повторный анализ представленных результатов исследований. Сегодня медицина должна перейти от эры «доказательной» в эру «точной медицины», что позволит защитить больных от бесполезной и, возможно, опасной для жизни терапии [2].

Для уменьшения смертности в стране важной задачей является, кроме организации профилактических мероприятий среди населения, также обеспечение оптималь-

ного лечения заболевших. Результаты исследований, ранее проведенных сотрудниками кафедры кардиологии, показали, что лечение, например, больных со стенокардией не является оптимальным [3]. Обследование этих больных до включения под наблюдение выявило, что на терапии статинами уровень содержания в крови общего холестерина в среднем составил 5,1 ммоль/л, а липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 3,4 ммоль/л. Недостаточно также контролировалась частота сердечного ритма (частота сердечных сокращений – ЧСС) на терапии  $\beta$ -адреноблокаторами ( $\beta$ -АБ). Медиана данных, характеризующих ЧСС на исходно зарегистрированных с помощью суточного холтер-мониторирования электрокардиограммах (ЭКГ), составила 72 уд. в 1 мин, а после индивидуального подбора их дозы под нашим наблюдением уменьшилась до 65 уд. в 1 мин ( $p < 0,05$ ), что сочеталось с уменьшением величины суммарного индекса ишемической нагрузки (мВ $\times$ мин) с 2,9 до 0,4 спустя 3 мес от начала наблюдения. В другом исследовании, выполненном через 3 года, полученные результаты показали, что лечение таких больных оставалось на неоптимальном уровне [4]. Кроме неадекватного контроля прогностически значимых факторов риска плохого исхода широко использовались вещества, не имеющие доказательств положительного влияния на показатель общей летальности (наиболее значимой конечной точки). В частности, снижение содержания в крови ЛПНП до целевого уровня выявлено только у 5% обследованных, а избыточная масса тела (более 25 кг/м<sup>2</sup>) – у 74%. Кроме того, несмотря на то, что 86% включенных в исследование принимали  $\beta$ -АБ, у них сохранялись приступы стенокардии II или III функционального класса, а частота сердечного ритма по данным суточного мониторинга ЭКГ составила в среднем 70 уд. в 1 мин.

Кроме неадекватного подбора дозы необходимых препаратов широко используются вещества, не получившие доказательств влияния на выживаемость. В предыдущие годы, по данным агентства RMBC за 2005 г. среди препаратов, выдаваемых больным по льготному списку, триметазидин (Предуктал) по затратам занимал 1-е место, мельдоний (Милдронат) – 32-е место, а симвастатин (Вазилип, Симвакард) – лишь 53 и 172-е соответственно. В те же годы проведенный опрос кардиологов из многих стран Западной Европы (Euro Heart Survey) показал, что менее 1% врачей рекомендовали прием так называемых метаболических препаратов [5].

В связи с тем, что у абсолютного большинства больных со стенокардией ее возникновение обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных артерий, для торможения его прогрессирования и снижения риска развития атеротромбоза в настоящее время кроме немедикаментозных мероприятий **рекомендуется проведение терапии с помощью статины и дезагреганты** (доказательства класса А).

В руководстве, принятом в США в 2013 г., имеющиеся сегодня **статины** и их дозы в зависимости от их эффективности разделены на 3 группы [6]. В **1-ю группу** отнесены препараты, обеспечивающие оказание высокоинтенсивной терапии: а) аторвастатин в суточной дозе 40 мг (в редких случаях может применяться 80 мг, что связано с наличием повышенного риска развития побочных действий, в частности миопатии); б) розувастатин в дозе 20–40 мг в день. Такая терапия у многих больных приводит к снижению содержания ЛПНП более чем на 50% от исходного уровня. **Во 2-й группе** с умеренно интенсивным эффектом (снижение ЛПНП на 30–50%) относятся аторвастатин в дозе 10 и 20 мг, розувастатин 5 и 10 мг, симвастатин 20 и 40 мг, правастатин 40 и 80 мг, питавастатин 2–4 мг/сут. **Третья группа** (низкоинтенсивная терапия – снижение содержания ЛПНП менее 30%) включает симвастатин 10 мг, правастатин 10 и 20 мг, ловастатин 20 мг, флувастатин 20 и 40 мг, питавастатин 1 мг/сут.

Полезно от высокоинтенсивной терапии у больных с ИБС является строго доказанной. Умеренно интенсивная терапия показана больным с плохой переносимостью высокоинтенсивной терапии. Терапию у лиц старше 75 лет начинают с умеренно интенсивной и при ее хорошей переносимости и недостаточном снижении ЛПНП переходят на высокоинтенсивную терапию. Низкоинтенсивная терапия не влияет на прогноз жизни и может даже оказать отрицательное влияние, например, на отложение кальция в стенке коронарных артерий.

При лечении больных с другими заболеваниями важно учитывать взаимодействие препаратов, которые назначаются другими специалистами. Из группы статинов только розувастатин не метаболизируется с участием ферментов из класса цитохрома P450.

Полученные в двух наших исследованиях данные свидетельствуют, что в практическом здравоохранении у большинства больных осуществляемую терапию статинами и их дозами следует относить в группу малоинтенсивной терапии. Поэтому в целом она не может обеспечить сниженной летальности и в большинстве случаев с медицинской точки зрения является бесполезной.

При выборе терапии для больного следует учитывать возможность взаимодействия с другими препаратами, включая их метаболизм, которые используются при лечении не только сердечно-сосудистой патологии, но и в связи с лечением коморбидных состояний. В метаболизме статинов активное участие принимают изоферменты цитохрома P450, и только розувастатин не подвергается метаболизму с участием этой системы. Следует учитывать, что многие кардиологические препараты, а также некоторые антибиотики, психотропные и другие классы лекарственных средств подвергаются метаболизму именно с участием этих изоферментов, что влияет на концентрацию препаратов и увеличивает риск побочных действий, в том числе и жизнеопасных.

**Дезагреганты** у больных с хронической формой ИБС, включая больных со стенокардией стабильного течения, также имеют доказательства пользы (уровень А), так как при длительном лечении достоверно снижают риск развития инфаркта миокарда (ИМ), внезапной смерти. Из имеющихся сегодня препаратов этой группы Европейским обществом кардиологов [7] рекомендовано для лечения больных со стенокардией использовать ацетилсалициловую кислоту (АСК) или клопидогрел. Новые препараты – тикагрелор, прасугрел – получили доказательства пользы только у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), у которых было выполнено экстренное чрескожное вмешательство с имплантацией стента в коронарные артерии. В единственном исследовании у больных после перенесенного спустя 1–3 года ИМ не было получено убедительных доказательств преимуществ тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, так как общая смертность была одинакова на терапии этими препаратами [8]. Снижение кардиоваскулярных событий сочеталось с увеличением летальности от других причин. Очевидно, что без определения дополнительных показаний и противопоказаний его применение сегодня у больных с хронической ИБС не оправдано. Прасугрел у больных со стенокардией не изучался, но в проведенных исследованиях у больных, перенесших ОКС, препарат достоверно на 32% увеличивал риск больших кровотечений при сравнении с группой больных, получавших длительно клопидогрел [9], хотя при этом лишь на 19% снизился риск кардиоваскулярных осложнений. И поэтому, вероятно, и его применение у больных со стабильной формой ИБС также не улучшит прогноз их жизни в сравнении с клопидогрелом.

Данных по сравнительной оценке АСК и клопидогрела очень мало. В первом исследовании при внедрении в широкую практику клопидогрела было установлено, что в

группе больных, получавших клопидогрел, было достоверно меньше случаев ишемического инсульта, ИМ или смерти от болезней сосудистой системы ( $p=0,04$ ). Кроме того, наблюдалось меньше кровотечений, потребовавших госпитализации больных [10]. Клинические наблюдения в дальнейшем подтвердили, что на терапии клопидогрелом возникает меньше желудочно-кишечных побочных действий. В недавно опубликованном большом исследовании (3862 больных после перенесенного ишемического инсульта) сравнили отдаленные результаты терапии АСК и клопидогрелом [11]. Терапия клопидогрелом ассоциировалась с более низким риском развития больших кардиоваскулярных заболеваний ( $p<0,001$ ), включая рецидивы инсульта ( $p<0,001$ ).

Сравнение в нашем исследовании дезагрегационной активности этих препаратов с помощью метода световой агрегометрии у одних и тех же больных (метод «кроссовер») показало, что у получавших клопидогрел более чем в 2 раза чаще был достигнут целевой уровень снижения агрегации тромбоцитов (остаточная реактивность менее 46%). С этим, вероятно, и связано различие в эффективности длительной терапии АСК или клопидогрелом [12].

К препаратам, оказывающим положительное влияние на прогноз жизни у больных с документированной ИБС (больные, перенесшие ИМ и в большинстве имеющие болевую или безболевую формы ишемии миокарда), относятся также блокаторы  **$\beta$ -адренорецепторов**. Метаанализ данных, полученных в исследованиях, которые были опубликованы с января 1966 г. по октябрь 2002 г., продемонстрировал, что такая терапия обеспечивает снижение летальности на 19–48% и частоты повторного ИМ – на 28% [13]. При выборе препарата из этой группы предпочтение должно быть отдано наиболее изученным кардиоселективным препаратам длительного действия (метопролол сульфат, бисопролол, атенолол), которые также вызывают наименьшее количество побочных реакций. Неселективный  $\beta$ -АБ с вазодилатирующим действием карведилол оказывает достоверно меньшее пульсурежающее действие и в меньшей степени влияет на летальность больных с кардиоваскулярной патологией [14]. Небиволол также обладает вазодилатирующим действием и вообще не имеет доказательств при длительной терапии положительного влияния на выживаемость больных [15]. Число умерших, получавших препарат или плацебо, достоверно не отличалось (15,8% vs 18,1% соответственно,  $p=0,2$ ).

Выбор индивидуальной дозы  $\beta$ -АБ осуществляется с помощью ее переносимости, контроля ЧСС и уровня артериального давления. Целевой уровень урежения частоты ритма составляет около 60 уд. в 1 мин [16]. Но при недостаточном контроле приступов стенокардии напряжения частота ритма может быть снижена до 50 уд. в 1 мин при условии ее хорошей переносимости.

У больных, имеющих противопоказания для назначения  $\beta$ -АБ, или при появлении выраженных побочных действий альтернативным выбором для контроля стенокардии становятся **пульсурежающие антагонисты  $Ca^{++}$**  (верапамил, дилтиазем) с пролонгированным действием. Кроме того, у больных с вазоспастической стенокардией они являются препаратами 1-го выбора, так как  $\beta$ -АБ у таких больных ухудшают течение стенокардии. Подобно  $\beta$ -АБ антагонисты кальциевых каналов были также изучены у больных, перенесших ИМ, но в значительно меньшем количестве исследований. Это было обусловлено тем, что к этому времени уже были получены данные о пользе терапии  $\beta$ -АБ, а также тем, что в это время стали активно изучать пользу от чрескожных вмешательств в коронарных артериях.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях DAVID-1, DAVID-2 при сравнении с плацебо были получены результаты положительного влияния тера-

пии верапамилом на прогноз жизни у больных с ИБС, не имевших систолической формы сердечной недостаточности [17]. Верапамил в дозе 120 мг 3 раза в день (при появлении побочных действий доза уменьшалась) был назначен в сроки спустя 7–15 дней у 1775 больных. Наблюдение продолжалось в среднем 16 мес. У больных без сердечной недостаточности отмечено достоверное снижение смертности на 22% ( $p=0,02$ ), реинфаркта – 27% и других больших сосудистых осложнений – 24% ( $p=0,01$ ). У больных с сердечной недостаточностью при сравнении с группой больных, получавших плацебо, различий в этих показателях не было установлено.

Только в одном исследовании у 809 больных со стабильной формой стенокардии в условиях двойного слепого метода сравнили влияние терапии верапамилом СР 240 мг 2 раза в сутки и метопрололом СР 200 мг 1 раз в сутки [18]. При появлении побочных действий доза препаратов уменьшалась в 2 раза. Спустя 6 лет от начала терапии показатели летальности оказались низкими и различия в их эффективности оказались недостоверными (5,4% vs 6,2%,  $p>0,05$ ). Эти результаты сопоставимы с теми, которые были получены в дальнейших исследованиях на оптимальной медикаментозной терапии.

Дилтиазем был также изучен у больных, перенесших ИМ, назначался спустя 3–15 дней после начала заболевания в дозе 60 мг 2 или 4 раза в сутки в сравнении с плацебо [19]. Наблюдение в течение 12–52 мес показало, что у больных ИМ без зубца Q на терапии дилтиаземом отмечено снижение частоты повторного ИМ и внезапной смерти при сравнении с плацебо на 33% ( $p=0,05$ ). Но у больных с признаками застоя крови в легких отмечено достоверное увеличение летальности.

В исследовании ACTION [20] была оценена польза терапии больных со стенокардией с помощью нифедипина GITS (кишечнорастворимая форма длительного действия) в дозе 30–60 мг в день (3825 больных) в сравнении с плацебо (3840 больных). Отдаленные результаты показали, что общая смертность в этих группах достоверно не отличалась, частота возникновения комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт) была одинаковой (558 случаев vs 562 случая). Только на терапии нифедипином отмечены более низкие показатели систолического и диастолического артериального давления (на 6 и 3 мм рт. ст. соответственно). Поэтому дигидропиридиновая группа антагонистов кальция сегодня используется только в комбинации с  $\beta$ -АБ в случае их недостаточной эффективности при лечении больных со стенокардией и особенно – в сочетании с артериальной гипертензией.

У больных с вазоспастической стенокардией антагонисты кальция являются препаратами 1-го выбора для их лечения.  $\beta$ -АБ могут ухудшить проявления вазоспазма.

У больных с недостаточным антиагинальным эффектом от терапии  $\beta$ -АБ, пульсурежающим антагонистом кальция в качестве дополнительной терапии в руководстве Европейского общества кардиологов рекомендуются **препараты из группы нитратов короткого и длительного действия**, а также **активатор калиевых каналов никорандил** (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия).

Нитраты, являясь донором оксида азота (NO-группы), и никорандил – активатор аоденозинтрифосфатзависимых калиевых каналов, оказывают вазодилатирующее, антиишемическое действие. Никорандил, активируя калиевые каналы в митохондриях, обладает также кардиопротекторным действием, с которым, вероятно, и связано его положительное влияние на выживаемость больных, что отличает его от нитратов.

Из группы доноров NO широкое применение получил и нитроглицерин короткого действия (таблетки, спрей) и изосорбид динитрат короткого и длительного действия (таблетки, спрей). Препараты короткого действия применяются для



купирования приступов стенокардии и увеличения толерантности к физическим нагрузкам непосредственно перед физическим стрессом. Продолжительность терапевтического действия у нитроглицерина в пределах 15–30 мин, а у изосорбида динитрата (таблетки, спрей) – 1–2 ч [21].

Индивидуально эффективные дозы при рассасывании во рту для нитроглицерина составляют от 0,25 до 1,0 мг, изосорбида динитрата в виде таблеток – 2,5–10 мг, а в виде спрея – 1,25–3,75 мг. После приема внутрь с целью предупреждения приступов доза изосорбида динитрата короткого действия составляет 10–40 мг, а длительного действия – 40–120 мг, что обусловлено неодинаковой биодоступностью у разных больных. Метаболит изосорбида динитрата – мононитрат характеризуется 100% биодоступностью, и поэтому его назначают в одной дозе у всех больных. Доза мононитрата в обычной лекарственной форме составляет 20 мг, а в форме пролонгированного действия – 50 мг. При приеме препарата натошак действие проявляется спустя 30–60 мин и продолжается 8–14 ч.

При приеме доноров NO у большого числа больных формируется толерантность, и их эффективность резко снижается. Для ее предупреждения рекомендуется однократный их прием утром при приступах в течение дневного времени, а у больных со стенокардией во время сна – перед сном. В дневное время при редких приступах целесообразно пользоваться лекарственной формой короткого действия. Вместо нитратов сегодня доказано наличие пользы от терапии никорандилом. Никорандил, начиная с 1999 г., широко используется в странах Европы. В 2009 г. никорандил зарегистрирован в РФ и производится под названием Кординик (компания ПИК-ФАРМА).

Доказательства пользы от терапии никорандилом получены в нескольких исследованиях, в частности, в выполненном в Японии [22] у больных с хронической ИБС (ICAD). В многоцентровое проспективное наблюдательное исследование были выбраны данные наблюдения из карт 13 812 больных с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий, стенокардией, перенесших ИМ, а также с острым ИМ – ОИМ (21,4% от общего числа). Больные на терапии наблюдались в среднем 2,7 года. Терапия больных никорандилом по сравнению с контролем достоверно ( $p=0,0008$ ) уменьшила частоту возникновения основной конечной точки (общая летальность и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний). В другом исследовании OACIS (Япония,  $n=1846$ , медиана периода наблюдения 709 дней) пациентам с ОИМ, перенесшим экстренное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), никорандил, назначенный перорально с момента выписки, снижал риск возникновения смерти от любых причин на 50,5% ( $p=0,0393$ ) вне зависимости от результата проведенного ЧКВ [23]. Эти данные подтвердили результаты ранее выполненного исследования IONA [24]. В это проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены 5126 больных со стабильной стенокардией, из которых большинство перенесли ИМ (66%). Никорандил назначался дополнительно к стандартной терапии. В результате произошло при сравнении с контрольной группой уменьшение частоты возникновения коронарных событий (внезапная смерть, смерть от ИБС, ИМ и госпитализация в связи с болью в груди) на 17% ( $p=0,014$ ), риск развития ОКС был меньше на 21% ( $p=0,028$ ).

В отличие от нитратов, данный препарат не вызывает развития толерантности к его влиянию на сердечно-сосудистую систему, включая контроль ишемии миокарда и повышение толерантности к физической нагрузке, снижение пред- и постнагрузки на левый желудочек, улучшение эндотелиальной функции [25, 26]. Никорандил способен снижать частоту развития аритмий [27], уменьшать тромбообразование за счет снижения агрегации тромбоцитов и влияния на систему фибринолиза [28], стабилизировать

коронарную бляшку [29], способствовать уменьшению выработки свободнорадикального окисления [30] и нормализовать симпатическую нервную активность в сердце [31, 32]. В рекомендуемых дозах он не влияет на артериальное давление, ЧСС, проводимость и сократимость миокарда, липидный обмен и метаболизм глюкозы и применяется как для купирования (20 мг под язык), так и для профилактики приступов стенокардии (10–20 мг 2–3 раза в сутки); класс доказательств Па [7]. В руководстве Европейского общества кардиологов никорандил также рекомендуется для лечения больных с микрососудистой стенокардией.

Для лечения больных со стабильной стенокардией рекомендуется также использовать **ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)**, особенно после перенесенного ИМ (уровень А/В). В длительных исследованиях после перенесенного ИМ были изучены не все ИАПФ, а только каптоприл, эналаприл, рамиприл, лизиноприл, трандолаприл и зофеноприл. Терапию начинали с малых доз и постепенно при хорошей переносимости повышали до целевой. Целевые суточные дозы составили для каптоприла 25–50 мг 3 раза, эналаприла – 5–10 мг 2 раза, лизиноприла – 30–35 мг 1 раз, рамиприла – 5 мг 2 раза, трандолаприла – 4 мг 1 раз, зофеноприла – 30 мг 2 раза. Наиболее значимое снижение летальности отмечено у больных с сердечной недостаточностью, увеличенным конечно-диастолическим объемом, фракцией выброса менее 45%, артериальной гипертонией и сахарным диабетом. В опубликованных в 2016 г. данных, полученных в течение 3 лет наблюдения за 45 697 больными, перенесшими ИМ и получавшими ИАПФ/антагонист рецепторов ангиотензина II, продемонстрировано достоверное снижение летальности (17,4% vs 25,4%, соответственно) по сравнению с теми, кто не получал такой терапии. Выживаемость на тера-

пии была выше вне зависимости от функционального состояния почек, включая находящихся на гемодиализе. Риск повторного ИМ также был меньше [33].

Больные с хроническими формами заболеваний (9541 человек), обусловленных атеросклерозом артерий и проявлявшихся стенокардией, перенесенным ИМ, ЧКВ, аортокоронарным шунтированием, поражением мозговых артерий и артерий нижних конечностей, а также имевшие сахарный диабет и другие факторы риска, были включены в рандомизированное двойное слепое исследование HOPE [34]. В среднем наблюдение продолжалось 4,5 года. Терапия рамиприлом 10 мг/сут достоверно снизила общую летальность (10,4% vs 12,2% соответственно на рамиприле и плацебо;  $p < 0,005$ ), включая летальность от сердечно-сосудистых заболеваний, а также риск развития ИМ, инсульта нефатального течения ( $p < 0,001$ ). Во втором исследовании EUROPA оценили у 12 218 больных с хронической ИБС влияние периндоприла в дозе 8 мг [35]. Спустя в среднем 5 лет были зарегистрированы следующие результаты: общая летальность в группе терапии препаратом или плацебо не отличалась, а кардиоваскулярная летальность составила 3,5% vs 4,1% ( $p = 0,1$ ). Но даже в подгруппе больных сахарным диабетом не отмечено положительного влияния на первичную конечную точку (12,6% vs 15,5%;  $p = 0,13$ ). Частота развития инсульта в группе лечения и контроля практически была одинаковой (1,6% vs 1,7%). При этом в группе лечения периндоприлом артериальное давление снизилось на 5/2 мм рт. ст. (систолическое и диастолическое соответственно), т.е. гипотензивный эффект периндоприла в дозе 8 мг крайне невелик. Поэтому Федеральное агентство по контролю за медикаментами и продуктами питания США (FDA) рекомендовало дозу периндоприла титровать до эффективной. Максимальная доза, разрешенная в США, составляет 16 мг. Сравнивая с положительными результатами, полученными в исследовании HOPE, можно предполагать, что отсутствие влияния периндоприла на наиболее важную конечную точку – общую летальность – связано с недостаточной его дозой. Относительное уменьшение комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, остановка сердца) сопровождалось увеличением летальности от других причин. Поэтому неоправданно считать, что имеется польза от терапии этим ИАПФ в указанной дозе.

К широко используемым в нашей стране веществам, не имеющим доказательств положительного влияния на отдаленные исходы у больных со стенокардией, относится, в частности, **ивабрадин**. В первом длительном сравнительном исследовании у 889 больных со стенокардией [36] оценили пользу от терапии ателололом 50 мг 1 раз в день в сочетании с плацебо (контрольная группа) и ателололом в сочетании с ивабрадином в дозе 5–7,5 мг 2 раза в день (основная группа). В результате терапии в течение 4 мес в основной группе по сравнению с контрольной отмечено увеличение продолжительности времени выполнения нагрузки на 16,6 с (24,3 с vs 7,7 с).

Во втором большом исследовании SIGNIFY, включавшем 19 102 больных с ИБС и ЧСС > 70 уд. в 1 мин, назначался ивабрадин в дозе 5–10 мг 2 раза в день или плацебо в дополнение к стандартной терапии. Наблюдение продолжалось в среднем 2,3 года. В группе больных со стенокардией II функционального класса и выше (12 045 человек) отмечено достоверное ( $p < 0,02$ ) увеличение риска ИМ, кардиоваскулярной летальности. Кроме того, увеличилась частота возникновения брадикардии, фибрилляции предсердий и удлинился интервал QT. В итоге был сделан вывод, что результаты, полученные в исследовании SIGNIFY, указывают, что терапия ивабрадином не может быть полезной у больных со стабильной формой ИБС [37]. Кроме того, результаты метаанализа данных из рандомизированных исследований (всего 40 437 больных) подтвердили, что у

больных, принимавших ивабрадин, риск развития фибрилляции предсердий был выше на 24%, чем на плацебо [38].

Вторым препаратом, который очень широко используется в нашей стране для лечения больных с ИБС, является **триметазидин**, который изучался во множестве исследований, включавших небольшое число больных. Исследований, в которых было бы доказано положительное влияние на отдаленные исходы у больных со стенокардией, почему-то никто не проводил. Одним из первых было исследование TRIMPOL, в котором было показано, что данное вещество при сравнении с плацебо увеличивает время выполнения пробы с нагрузкой на 20,1 с [39]. Только в одно европейское многоцентровое исследование (двойное слепое рандомизированное) были включены 19 275 больных с ОИМ. В сравнении с плацебо была оценена эффективность внутривенного введения 40 мг, а затем инфузии триметазидина по 60 мг в течение 2 дней [40]. В группе больных, лечившихся с помощью тромболитиков, была отмечена тенденция к увеличению летальности на терапии триметазидином. В этой группе больных достоверно чаще возникали приступы желудочковой тахикардии. К сожалению, до настоящего времени не изучено, к чему приводит длительная терапия триметазидином у больных со стенокардией в случае развития у них ИМ, в частности, проявляется ли у них данный проаритмический эффект.

В 2011 г. Французское регуляторное медицинское агентство инициировало пересмотр профиля безопасности триметазидина [41]. В ходе пострегистрационного мониторинга были получены сообщения о развитии синдрома Паркинсона (совокупность симптомов, включающих тремор, мышечную ригидность, постуральную неустойчивость, синдром беспокойных ног и другие двигательные нарушения у больных, не имевших болезни Паркинсона в анамнезе), а также других выраженных побочных действий (звон в ушах, нарушения зрения) на фоне приема триметазидина. Данные нарушения носили обратимый характер и исчезали после прекращения применения триметазидина, что окончательно подтверждает наличие их связи с принятым веществом. Агентство пришло к выводу, что риск развития серьезных побочных действий превышает пользу по всем одобренным ранее показаниям.

Недавно в нашей стране начали использовать **ранолазин** в дозе 500–1000 мг 2 раза в день, который тормозит транспорт натрия через ионные каналы и накопление внутри клеток кальция, что приводит к появлению ишемии и дисфункции миокарда и развитию его электрической нестабильности. Препарат разрешен в США для лечения больных со стенокардией в сочетании с гипотонией или брадикардией. Ранолазин удлиняет интервал QT. Его антиишемическое действие весьма слабовыраженное. В исследовании CARISA [42] стандартная терапия 823 больных со стенокардией в сочетании с ранолазином или плацебо сочеталась с увеличением продолжительности выполненной нагрузки в 1-й группе на 115 с, а во 2-й – на 91 с, т.е. абсолютный прирост составил лишь 24 с. Влияние терапии ранолазином на прогноз жизни было изучено только в одном исследовании MERLIN-TIMI у 3162 больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST [43]. В течение длительного времени кроме стандартной терапии больные получали ранолазин или плацебо. Частота случаев кардиоваскулярной смерти, ИМ или рецидива тяжелой ишемии миокарда в обеих группах была одинаковой, т.е. вещество не оказало никакого влияния на выживаемость больных и даже на риск рецидива ишемии миокарда.

Результаты изучения **мельдония** представлены в обзоре [44]. В малочисленной группе больных со стабильной стенокардией было определено, что вещество в дозе 1000 мг/сут повышает толерантность к физической нагрузке на 35,18±53,29 с. Имеется указание о проведении многоцентрового исследования, но опубликованных

данных не представлено. До настоящего времени, несмотря на многолетнюю историю использования мельдония у больных с разнообразной патологией, нет данных о его влиянии на выживаемость.

В заключение следует констатировать, что применение у больных со стенокардией веществ, которые не оказывают влияния на прогноз жизни, нередко вызывающих серьезные побочные эффекты, не может считаться оптимальной терапией с точки зрения не только медицины, но и фармакоэкономической обоснованности. Поэтому очень важно помнить высказывание немецкого философа Е.Ламберта: «Есть больные, которым нельзя помочь, но нет больных, которым нельзя не навредить».

#### Литература/References

1. <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstatmain/rosstat/ru/statistics/population/demography>
2. The Academic Research Organization Consortium for Continuing Evaluation of Scientific Studies – Cardiovascular (ACCESS CV), Sharing Data from Cardiovascular Clinical Trials – A Proposal. *N Engl J Med* 2016; 375: 407–9.
3. Саютина Е.В., Чигинева В.В., Золозова Е.А. и др. Контроль ишемии миокарда у больных стенокардией напряжения с многососудистым атеросклеротическим поражением. *Кардиология*. 2012; 8: 15–9. / Saiutina E.V., Chigineva V.V., Zolozova E.A. i dr. Kontrol' ishemii miokarda u bol'nykh stenokardiei napriazheniia s mnogosusudistym ateroskleroticheskim porazheniem. *Kardiologiya*. 2012; 8: 15–9. [in Russian]
4. Карлова Н.А., Золозова Е.А., Пшеницин А.И. и др. Оценка терапевтической эффективности и безопасности оригинального препарата бисопролола и его дженерика бипрола у больных стабильной стенокардией. *Кардиология*. 2015; 1: 23–8. / Karlova N.A., Zolozova E.A., Pshenitsin A.I. i dr. Otsenka terapevticheskoi effektivnosti i bezopasnosti original'nogo preparata bisoprolola i ego dzhenerika biprola u bol'nykh stabil'noi stenokardiei. *Kardiologiya*. 2015; 1: 23–8. [in Russian]
5. Euro Heart Survey of stable angina: prospective observational study. *Eur Heart J* 2005; 26: 1011–22.
6. ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. 2013.
7. ESC guidelines stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2927–8.
8. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791–800.
9. Serebruany VL. The TRITON versus PLATO trials: differences beyond platelet inhibition. *Thromb Haemost* 2010; 103 (2): 259–61.
10. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348 (9038): 1329–39.
11. Lee M, Wu YL, Saver JL et al. Is clopidogrel better than aspirin following breakthrough strokes. A retrospective cohort study. *BMJ Open* 2014; 4 (12): e006672.
12. Мазур Н.А. Антиагрегантная терапия у больных ишемической болезнью сердца: нерешенные проблемы. *Кардиология*. 2016; 1: 66–70. / Mazur N.A. Antiagregantnaia terapiia u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa: nereshennye problemy. *Kardiologiya*. 2016; 1: 66–70. [in Russian]
13. Everly MJ, Heaton PC, Cluxton RJ. Beta-Blocker Underuse in Secondary Prevention of Myocardial Infarction. *Ann Pharmacother* 2003; 38: 286–93.
14. Le SJ. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of  $\beta$ -Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail* 2015; 8 (5): 871–9.
15. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26 (3): 215–25.
16. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. М.: Медицина, 1985; с. 121–42. / Mazur N.A. Vnezapnaia smert' bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. M.: Meditsina, 1985; s. 121–42. [in Russian]
17. Hansen JF. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. Review of the Danish studies on verapamil in myocardial infarction (DAVIT I and II). *Drugs* 1991; 42 (Suppl. 2): 43–53.
18. Rehnqvist N, Hjelmahl P, Billing E et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). *Eur Heart J* 1996; 17 (1): 76–81.
19. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl Med* 1988; 319 (7): 385–92.
20. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al; Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9437): 849–57.
21. Мазур Н.А. Практическая кардиология. М.: Медпрактика-М, 2015; с. 109–37. / Mazur N.A. Prakticheskaia kardiologiya. M.: Medpraktika-M, 2015; s. 109–37. [in Russian]
22. Хоринака Ш. Влияние никорандила на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с коронарной болезнью сердца. *Рос. кардиол. журн.* 2011; 2 (88): 82–90. / Khorinaka Sh. Vlianie nikorandila na chastotu serdechno-sosudistykh sobyitii u patsientov s koronarnoi bolezni'u serdtsa. *Ros. kardiol. zhurn.* 2011; 2 (88): 82–90. [in Russian]
23. Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. *J Cardiol* 2012; 59 (1): 14–21.
24. IONA Study Group. Impact of nicorandil in angina: subgroup analyses. *Heart* 2004; 90 (12): 1427–30.
25. Stoschitzky K, Rezkalla SH, Klone RA. No evidence of nitrate tolerance with Nicorandil. *Eur Heart J* 2012; 32 (Abstract Supplement): 470.
26. 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 (1): 63–7.
27. Patel DJ, Purcell HJ, Fox KM on behalf of the CESAR 2 investigation. Cardioprotection by opening of the KATP channel in unstable angina. *Eur Heart J* 1999; 20: 51–7.
28. Eguchi Y, Takahari Y, Higashijima N et al. Nicorandil Attenuates FeCl<sub>3</sub>-Induced Thrombus Formation Through the Inhibition of Reactive Oxygen Species Production. *Circ J* 2009; 73 (3): 554–61.
29. Izumiya Y, Kojima S, Araki S et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2011; 214 (2): 415–21.
30. Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardio-protective effects. *Drugs* 2000; 60: 955–74.
31. Kasama S, Toyama T, Sumino H et al. Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction. *J Nucl Med* 2007; 48 (10): 1676–82.
32. Kasama S, Toyama T, Hatori T et al. Comparative effects of nicorandil with isosorbide mononitrate on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2005; 150 (3): 477.e1–477.e8.
33. Evans M, Carrero JJ, Szummer K, Akerblom A. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Myocardial Infarction Patients With Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1687–97.
34. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1 (1): 18–20.
35. Campbell DJ. A review of Perindopril in the reduction of cardiovascular events. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2 (2): 117–24.
36. 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; 30 (5): 540–8.
37. 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 (12): 1091–9.
38. Tanboğa İH, Topçu S, Aksakal E et al. The Risk of Atrial Fibrillation With Ivabradine Treatment: A Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of More Than 40 000 Patients. *Clin Cardiol* 2016; 39 (10): 615–20.
39. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in POLand*. *Eur Heart J* 2001; 2 (24): 2267–74.
40. The EMIP-FR Group. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial European Myocardial Infarction Project – Free Radicals. *Eur Heart J* 2000; 21 (18): 1537–46.
41. [www.EMA/412151/2012/EMA/H/A-31/130521](http://www.EMA/412151/2012/EMA/H/A-31/130521). 2012
42. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO et al; Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA). Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 (3): 309–16.
43. Melloni C, Newby LK. Metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST elevation acute coronary syndromes (MERLIN TIMI-36) study. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6 (1): 9–16.
44. Стаценко М.Е., Туркина С.В. Метаболическая кардиопротекция мельдонием у больных ишемической болезнью сердца: итоги и перспективы. *Лечащий врач*. 2012; 7: 96–103. / Statsenko M.E., Turkina S.V. Metabolicheskaia kardioprotektsiia mel'doniem u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa: itogi i perspektivy. *Lechashchii vrach*. 2012; 7: 96–103. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мазур Николай Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: mazur@land.ru

# Эндоваскулярное лечение ишемического инсульта: история развития и первый опыт

А.И.Аналеев<sup>✉</sup>, С.П.Семитко

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России. 125371, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 91;  
ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В.Вересаева» Департамента здравоохранения г. Москвы. 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10  
<sup>✉</sup>anton-analeev@yandex.ru

Данная статья посвящена истории развития эндоваскулярного лечения ишемического инсульта, обзору современных технологий и перспективам дальнейшего развития.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, эндоваскулярная реканализация, эндоваскулярное лечение, стент-ретривер, тромбаспирация.

**Для цитирования:** Аналеев А.И., Семитко С.П. Эндоваскулярное лечение ишемического инсульта: история развития и первый опыт. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 36–41.

## Review. Thechnical Note

### Endovascular treatment of ischemic stroke: the history of development and first experience

A.I. Analeev<sup>✉</sup>, S.P. Semitko

Institute of Professional Development of FMBA of Russia. 125371, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 91;  
V.V. Veresaev City Clinical Hospital. 127644, Russian Federation, Moscow, ul. Lobnenskaja, d. 10;  
<sup>✉</sup>anton-analeev@yandex.ru

#### Abstract

This article is devoted to the history of development of endovascular treatment of ischemic stroke and the review of modern technologies and perspectives for further development.

**Key words:** ischemic stroke, endovascular recanalization therapy, endovascular treatment, stent retriever, thromboaspiration.

**For citation:** Analeev A.I., Semitko S.P. Endovascular treatment of ischemic stroke: the history of development and first experience. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 36–41.

#### Введение

Инсульт до настоящего времени является второй по частоте причиной смерти в мире, лишь немного уступая ишемической болезни сердца. Кроме того, инсульт – одна из основных причин инвалидизации населения. Каждый год в России регистрируется более 450 тыс. инсультов, при этом ишемический инсульт (ИИ) составляет не менее 75–80% от всех случаев заболевания. В 80% случаев причиной инфаркта мозга является острая тромботическая окклюзия интракраниальной артерии, что делает восстановление проходимости инфаркт-ответственной артерии и реперфузию пострадавшего участка мозговой ткани основой патогенетического лечения. Восстановление перфузии головного мозга в максимально ранние сроки от начала заболевания способно приводить к уменьшению зоны инфаркта за счет выживания области так называемой «ишемической полутени» и, как следствие, к улучшению клинических исходов.

Системная тромболитическая терапия (ТЛТ) рекомбинантным активатором тканевого плазминогена для лечения ИИ применяется уже более 20 лет, но имеет целый ряд серьезных ограничений. Во-первых, «терапевтическое окно» для тромболитика в среднем составляет 4,5 ч от начала развития инсульта. Во-вторых, эффективность ТЛТ не достигает и 50%, особенно при тромбозе крупных артерий или в случаях массивного тромбоза, что не может быть признано удовлетворительным. В-третьих, на фоне тромболитика высока угроза развития геморрагической трансформации в очаге поражения и системных геморрагических осложнений. В течение некоторого времени представлялось перспективным использование суперселективного тромболитика, однако метод не оправдал ожиданий.

Механическая эндоваскулярная реканализация – логичное продолжение развития патогенетического подхода в лечении острого ИИ. Именно она является контролируемым и управляемым вмешательством. В опытных руках эндоваскулярное лечение способно обеспечить реперфузию в 90% случаев значительно быстрее тромболитика, снижая при этом вероятность осложнений и расширяя «терапевтическое окно». За последние 15 лет с этой целью были разработаны, опробованы, а в ряде случаев и отвергнуты различные устройства для эндоваскулярного лечения.

#### Первые попытки эндоваскулярного лечения. Селективный тромболитик

Первые сообщения о селективном введении тромболитического препарата в остро окклюзированный интракраниальный сосуд относятся к 1983 г., когда Nenci, Zeumer и соавт. сообщили об успешном селективном тромболитике при окклюзии а. vertebralis. Однако большинство исследований и сообщений тех лет относится к системной ТЛТ, в конечном итоге одобренной Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) в 1996 г.

Стремление улучшить эффективность тромболитика и расширить «терапевтическое окно» (на тот момент тромболитик проводился в сроки не более 3 ч от начала заболевания) привело к проведению первого плацебо-контролируемого исследования PROACT-I с использованием селективного введения рекомбинантной проурокиназы. В исследовании были включены больные с острой окклюзией средней мозговой артерии в сроки до 6 ч от начала заболевания. Исследование показало высокую эффективность лечения, но небольшое число больных не позволило до-

ствомерно оценить клиническую значимость. Второе исследование PROACT-II включало значительно большее число больных и обновленный дизайн, но статистическая достоверность результатов также оказалась невысока. Не исключено, что определенную роль сыграл введенный в этом исследовании запрет на какие-либо механические воздействия на тромб. Кроме того, было выполнено несколько исследований, в которых изучалась возможность комбинированного селективного и системного тромболизиса (EMS, RECANALISE), однако эффективность подобного подхода также осталась под сомнением. Несмотря на отсутствие достоверного клинического преимущества селективного тромболизиса над системным, эти работы продемонстрировали принципиальную возможность применения транскатетерного подхода в лечении больных, поступающих в сроки, когда системный тромболизис уже неэффективен или противопоказан.

В России в 2006 г. группой специалистов под руководством В.В.Скворцовой в клинике НИИ инсульта Российского государственного медицинского университета на базе ГКБ №31 был впервые выполнен селективный тромболизис при острой окклюзии средней мозговой артерии с хорошим клиническим эффектом.

### Первые устройства для механической реканализации

После серии неудачных исследований с использованием устройства реолитической тромбэктомии ANGIOJET (TIME) первый статистически значимый клинический успех принесло использование устройства MERCI, которое в оригинальном виде представляло собой штопорообразный нитиноловый манипулятор, предназначенный для удаления инородных тел – в частности спиралей из просвета сосудов (рис. 1).

Данное устройство не снискало большого успеха в области целевого использования, но удивительным образом стало первым тромбэкстрактором, успешно использованным в интракраниальных сосудах. Одноименное исследование включило в себя 153 пациента и продемонстрировало эффективное восстановление кровотока в 48% случаев. Анализ продемонстрировал достоверный клинический эффект в сравнении с контрольной группой, и устройство после длительного обсуждения получило одобрение FDA в 2004 г.

Помимо целого ряда модификаций уже известного нам ретривера MERCI на рынок вышло еще несколько заслуживающих внимания устройств как сходного, так и принципиально нового типа.

Например, устройство CATCH представляло собой нитиноловую корзинку, раскрываемую дистальнее тромба для его экстракции (рис. 2). Устройство оценивалось в небольшом ретроспективном исследовании, где не продемонстрировало высокой эффективности и не приобрело популярности.

Устройство и метод PENUMBRA представляли собой систему активной аппаратной аспирации через специальный катетер, снабженный устройством фрагментации тромба (рис. 3). Несмотря на ряд ограничений, оно было одобрено FDA в 2007 г. Следует отметить низкую на тот момент клиническую эффективность устройства в сравнении с высокой частотой успешной ангиографической реперфузии. Отсутствие значимого клинического успеха предположительно было связано с выраженной дистальной эмболизацией, которая имела место при использовании I поколения системы PENUMBRA, что в конечном счете привело к отказу от принципа фрагментации тромба перед аспирацией и значительной модернизации системы.

К появлению ретривера SOLITAIRE из интракраниального стента SOLITAIRE привели недоверие нейрорадиологов к имеющимся системам и серия попыток стентирова-

Рис. 1. Одна из модификаций устройства MERCI.



Рис. 2. Устройство CATCH.

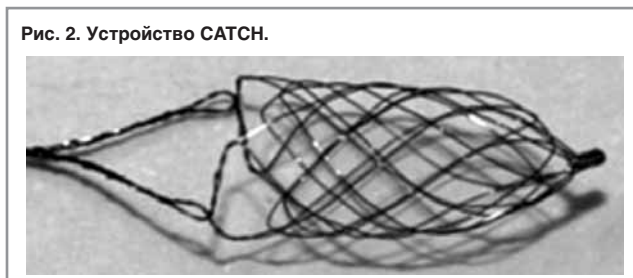


Рис. 3. Оригинальное устройство PENUMBRA.



Рис. 4. Устройство SOLITAIRE.



ния окклюзированных интракраниальных сосудов самораскрываемыми стентами. Было отмечено, что при имплантации этого стента имела место значительная протрузия тромба в просвет стента через его ячейки. А его удаление могло сопровождаться частичным или полным извлечением тромба из просвета артерии... Так интракраниальный самораскрываемый стент стал использоваться как ретривер или тромбэкстрактор, став прототипом для целой серии новых устройств, разработанных специально для тромбэкстракции. SOLITAIRE в своей новой роли продемонстрировал хорошую клиническую эффективность в исследовании SWIFT, превзойдя уже одобренное и хорошо известное устройство MERCI. Так, частота успешной реперфузии составила 61% (следует отметить, что ангиографическая эффективность MERCI в этом исследовании оказалась вдвое ниже, чем в оригинальном исследовании MERCI, – 24%), значительно более высокую клиническую эффективность по данным 3-месячного контроля (58% против 33%) и более низкую частоту осложнений. Таким образом, SOLITAIRE стал прототипом большинства современных эффективных устройств такого типа. Модернизированная его версия с успехом применяется и в настоящее время (рис. 4).

### Обзор современной доказательной базы по эндоваскулярному лечению ИИ

Ряд небольших исследований, посвященных эндоваскулярному лечению ИИ, не привел к формированию единого мнения среди специалистов. Результаты исследований оказались противоречивы, а статистическая достоверность невыразительной. Кроме того, небольшое количество наблюдений привело к формированию так называемых

мого прецедентного подхода к лечению ИИ. Так назрела необходимость в проведении больших исследований, и результаты первых из них стали серьезным ударом для нейрорадиологов.

В 2013 г. были почти одновременно опубликованы три исследования: IMS III, SYNTHESIS и MR RESCUE. Все они продемонстрировали отсутствие ожидаемого превосходства эндоваскулярного лечения над внутривенным тромболитиком. Стоит остановиться на этом подробнее.

IMS III (Interventional Management of Stroke) включало в себя пациентов с оценкой по NYHSS не менее 10, что соответствует ИИ средней тяжести. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Первая группа получила стандартное лечение, а во 2-й группе системный тромболитизис выполнялся перед эндоваскулярным лечением. Критики отметили ряд моментов, серьезно влияющих на результаты исследования. В частности, ввиду большой продолжительности исследования в него вошли пациенты, у которых была использована устаревшая методика тромболитизиса. Более того, эти пациенты составили в нем большинство, и лишь в 5 случаях был использован стент-ретривер. Кроме того, протест вызвал отбор больных на эндоваскулярное лечение, основанный на данных клинической оценки по NYHSS вместо общепринятой в настоящее время оценки по наличию окклюзии крупного интракраниального сосуда по данным КТ-ангиографии. По заявлению Society of Interventional Radiology, «this is analogous to having a trial of the effectiveness of penicillin when the selection criterion is “fever” rather than “bacterial infection”» («это все равно что исследовать эффективность пенициллина, отбирая больных по наличию “лихорадки” вместо “бактериальной инфекции”»).

Также был оспорен ряд других моментов, касающихся дозировки тромболитика, времени начала лечения, методики эндоваскулярной процедуры и т.д.

В исследовании SYNTHESIS вошел 181 пациент, получивший эндоваскулярное лечение, но исследование также вызвало большое количество вопросов, как по отбору пациентов, так и по результатам лечения. Как и в предыдущем исследовании, основной методикой эндоваскулярного лечения был селективный тромболитизис, проводимый даже в случае отсутствия окклюзии сосуда по данным инвазивной ангиографии, что не соответствовало современным стандартам лечения на момент публикации статьи. Также под сомнение были поставлены сама методика селективного тромболитизиса и оценка его эффективности.

Наконец, исследование MR RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy) включало в себя самую маленькую группу эндоваскулярного лечения из перечисленных. Несмотря на частое использование современных устройств в группе, ангиографический результат был чрезвычайно слабым. Так, приемлемая реваскуляризация (на уровне TICI IIb–III) была достигнута лишь в 27% (!) случаев, что заставляет думать о преимущественном применении устройств I поколения в исследовании и недостаточном опыте операторов, выполнявших вмешательства. Принцип отбора больных (по данным магнитно-резонансной томографии с теоретической оценкой зоны пенумбры, но без визуализации окклюзии интракраниального сосуда) весьма сомнителен, а результаты и их интерпретация, по заявлению Society of Interventional Radiology, оказались «контринтуитивными».

Несмотря на эти ограничения, общественный резонанс вокруг исследований оказался весьма значителен и серьезно повлиял на отношение неврологов к эндоваскулярному лечению до выхода в 2015 г. более мощного и обстоятельного исследования MR CLEAN.

Исследование MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical trial of Endovascular treatment for Acute ischemic stroke in the Netherlands) включило в себя более 500 пациентов в 17 центрах Нидерландов, которые поступили с ИИ в

системе передней циркуляции в течение 6 ч от начала заболевания и были рандомизированы в группы эндоваскулярного лечения и системного тромболитизиса. Несмотря на то что селективный тромболитизис с использованием алтеплазы или урокиназы по-прежнему входил в группу эндоваскулярного лечения наряду с тромбэкстракцией, 82% пациентов получили лечение с использованием стент-ретриверов нового поколения. Кроме того, при отборе больных требовалось подтверждение окклюзии сосуда по данным КТ-ангиографии. В совокупности эти факторы привели к значительному улучшению результатов лечения в эндоваскулярной группе по сравнению с консервативной как по основной конечной точке (оценка по mRS через 90 дней), так и по ряду суррогатных критериев (оценка по NIHSS через 5–7 дней, кровоток TICI IIb–III, наличие или отсутствие осложнений). Следует также отметить, что в исследовании в группу эндоваскулярного лечения были включены пациенты с исходно крайне неблагоприятным прогнозом, в том числе с противопоказаниями к системному тромболитизису. Тем не менее результат был более чем обнадеживающим, что привело к досрочному прекращению ряда сходных исследований по этическим соображениям. Одним из досрочно прекращенных исследований стало EXTEND-IA, законченное после рандомизации 70 пациентов. В группе эндоваскулярного лечения использовалась только тромбэкстракция устройством SOLITAIRE FR. Клиническая эффективность в группе эндоваскулярного лечения была исключительно высокой, как по показателю раннего улучшения (80% против 37% в течение 3 дней), так и по функциональной независимости через 90 дней (mRS 0–2). Следует отметить, что одной из возможных причин такой высокой эффективности был строгий отбор больных, в том числе по сроку от начала заболевания (до 4,5 ч).

Исследование ESCAPE (Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times) также включало пациентов по результатам КТ-ангиографии, но в течение 12 ч от начала заболевания. В группу эндоваскулярного лечения вошли 165 человек. Несмотря на расширенные временные критерии, был получен значительный положительный эффект в группе эндоваскулярного лечения (mRS 0–2 через 90 дней 53% против 29,3%), хотя и менее выраженный, чем в EXTEND-IA (что может быть объяснено значительно менее строгим отбором больных, в особенности по временному показателю).

Сходные результаты были получены в исследовании SWIFT PRIME (Solitaire™ FR as Primary Treatment for Acute Ischemic Stroke), в которое вошли 196 пациентов, поступивших в первые 6 ч от начала заболевания. В этом исследовании также использовалось устройство SOLITAIRE. В группе эндоваскулярного лечения оценка 0–2 по mRS через 90 дней составила 60% против 35% в группе системного тромболитизиса, что хорошо коррелирует с результатами предыдущих исследований.

Также эти результаты были подтверждены в исследовании REVASCAT (Endovascular Revascularization With Solitaire Device Versus Best Medical Therapy in Anterior Circulation Stroke Within 8 hours), в нем временные рамки были расширены до 8 ч. В исследование вошли 206 пациентов. В группе эндоваскулярного лечения также применялось устройство SOLITAIRE. Функциональная независимость (mRS 0–2) через 90 дней отмечалась в 43,7% в группе эндоваскулярного лечения против 28,2% в группе системного тромболитизиса.

Следует отметить хорошее соответствие данных оценки по mRS через 90 дней в контрольной группе во всех перечисленных исследованиях, что косвенно свидетельствует о высокой достоверности полученной статистики.

Значительно менее перспективные результаты были получены в исследовании THRACE (Mechanical thrombecto-

my after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke), в которое также включались пациенты с ИИ в системе задней циркуляции. Тем не менее отмечалось достоверное улучшение по показателю функциональной независимости (mRS 0–2) через 90 дней (53% против 42%). Также определенные вопросы оставило исследование PISTE (Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation), в котором не было получено статистически достоверной разницы по исходам. Впрочем, следует отметить, что это исследование включило небольшое по сравнению с предыдущими число пациентов.

Отдельно также следует отметить исследование THERAPY (The Randomized, Concurrent Controlled Trial to Assess the Penumbra System's Safety and Effectiveness in the Treatment of Acute Stroke), законченное досрочно ввиду высокой эффективности эндovasкулярного лечения в других исследованиях. В отличие от остальных в нем использовалась система PENUMBRA.

### Современный подход к эндovasкулярному лечению ИИ

Современный подход к лечению ИИ включает в себя ряд принципиальных положений.

#### 1. «Время – это мозг».

Максимально ранняя реперфузия является основным фактором, влияющим на исход заболевания. Очевидно, что большая часть времени теряется на этапе обращения больного или его родственников за медицинской помощью. Просветительная и лечебная работа с пациентами так называемого высокого риска, инструктаж персонала скорой помощи, сокращение задержек на догоспитальном этапе, минимизация внутригоспитального времени на диагностику и начало процедуры, максимально раннее начало ТЛТ (уже в кабинете КТ после исключения внутречерепного кровоизлияния) и совершенствование оперативной техники являются основой достижения успеха.

2. Своевременная диагностика, в том числе адекватная нейровизуализация.

Без адекватного качества выполнения КТ и КТ-ангиографии современное патогенетическое лечение ИИ невозможно. Отбор больных по данным КТ-ангиографии стал ключевым фактором, обеспечивающим значительное превосходство эндovasкулярного лечения над системным тромболитизмом, что достоверно улучшило результаты терапии. Максимально быстрая и качественная оценка ишемического очага, характера и уровня поражения, а также сосудов доступа является условием решения вопроса о выполнении эффективной тромбэкстракции.

#### 3. Использование современных устройств.

Показатели эффективности и безопасности устройств разных поколений принципиально различны. Учитывая, что в большинстве исследований, показавших превосходство эндovasкулярного лечения, использовался стент-ретривер, применение этих устройств должно быть настолько широко распространено, насколько это возможно.

#### 4. Комбинированное лечение.

С учетом данных исследований, до настоящего времени проведение системного тромболитизма требуется всем больным, которым оно показано, вне зависимости от возможности эндovasкулярного лечения. Несмотря на то что восстановление кровотока при системном тромболитизме отмечается у достаточно небольшого числа больных на момент выполнения ангиографии, максимально раннее наступление реперфузии является критическим в лечении ИИ. Однако вопрос целесообразности такого сочетания еще предстоит выяснить.

### Методы эндovasкулярного лечения ИИ

Первоначальным компонентом эндovasкулярного лечения ИИ является обеспечение доступа к сосуду. До настоя-

щего момента стандартным доступом является трансфеморальный доступ 8 Fr с использованием баллонных окклюзирующих направляющих катетеров или интродьюсеров. Необходимость выбора инструмента большого диаметра диктуется не профилем современных устройств, а необходимостью реверсирования церебрального кровотока на ряде этапов манипуляции. Расчеты показывают, что это может быть эффективно выполнено только с использованием катетеров достаточного диаметра.

Принципиальным моментом является адекватная нейровизуализация, которая позволяет заранее подобрать необходимый катетер для катетеризации целевой артерии, что экономит время и делает процедуру более эффективной.

После катетеризации внутренней сонной артерии выполняется ангиография для уточнения анатомии и уровня поражения, и специализированным гидрофильным проводником выполняется реканализация окклюзии. После успешного выполнения этого этапа подбирается оптимальный способ для тромбэкстракции.

В настоящее время для тромбэкстракции применяются два основных метода: катетерная тромбаспирация и ретракция тромба при помощи того или иного устройства-ретривера.

Катетерная тромбаспирация может выполняться как вручную с использованием вакуумного шприца, так и при помощи специализированной аппаратной системы. Важно стараться не допускать фрагментации тромба, так как дистальная эмболия в мелкие ветви приводит к невозможности восстановления перфузии ткани в этих регионах. При невозможности аспирации тромба может быть попытка его ретракции с поддержанием вакуума при помощи вакуумного шприца. Учитывая ненадежную фиксацию тромба на катетере и возможность его фрагментации с развитием эмболии, обязательным условием является реверсирование церебрального кровотока при помощи одновременной аспирации из направляющего катетера. Метод отличается относительно низкой стоимостью и высокой требовательностью к навыку оператора. В целом этот метод показывает более низкую результативность, нежели использование стент-ретриверов.

Отдельно стоит отметить специализированную аспирационную систему PENUMBRA с высокопрофильными катетерами, позволяющими обеспечить эффективный захват, аспирацию и тракцию значительных по объему тромбов.

Для ретракции тромба в настоящее время существует ряд устройств, являющихся идейными наследниками SOLITAIRE и представляющими собой нитиноловые самораскрывающиеся каркасы различной конструкции. Идея их применения состоит в раскрытии устройства в области тромба с экспозицией в несколько минут для достижения протрузии тромба через ячею устройства с последующей ретракцией системы на фоне реверсирования церебрального кровотока. Этот метод является безусловно наиболее эффективным и позволяет добиться реперфузии в 90–95% случаев.

Имплантирование стента в зону окклюзии используется крайне редко, как правило, в качестве метода «спасения» при неэффективности всех прочих приемов тромбэкстракции. Этот способ лечения требует введения антиагрегантов (как правило, ингибиторов  $\text{P}_2\text{Y}_{12}/\text{IIIa}$ -рецепторов тромбоцитов) и не может рассматриваться как метод выбора при лечении ИИ.

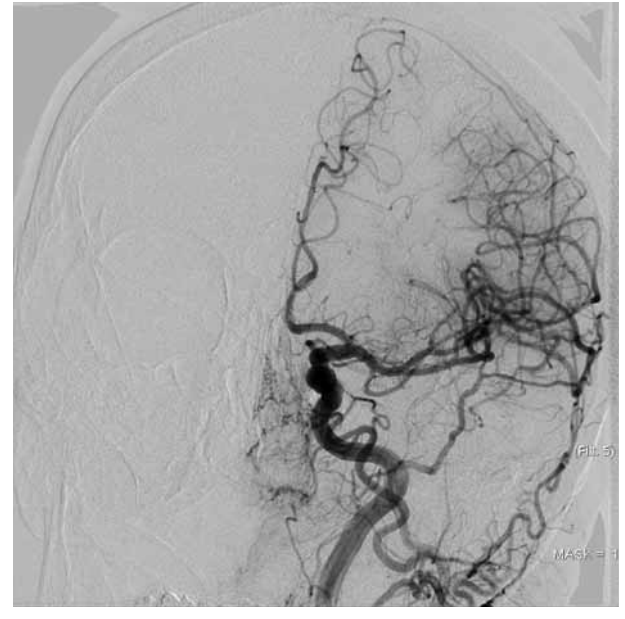
Отдельно следует отметить необходимость профилактики аэроэмболии и катетерного тромбоза, для чего используется активная промывка всех компонентов системы гепаринизированным физраствором.

Вопрос анестезиологического сопровождения в настоящее время до конца не решен. Имеющийся опыт позволяет поддерживать стратегию контролируемой медикаментозной седации с возможным использованием устройств фиксации головы, необходимых для достижения оптимального качества цифровой субтракционной ангиогра-

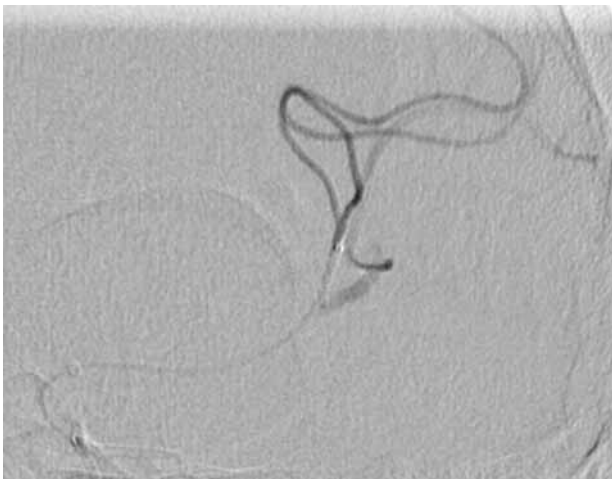
**Рис. 5. Острая тромбоэмболическая окклюзия левой средней мозговой артерии после неэффективного тромболизиса. Отмечается петлевая извитость экстра- и интракраниального отдела внутренней сонной артерии. Такие случаи могут представлять определенную сложность для неподготовленного оператора.**



**Рис. 8. Результат тромбэкстракции.**



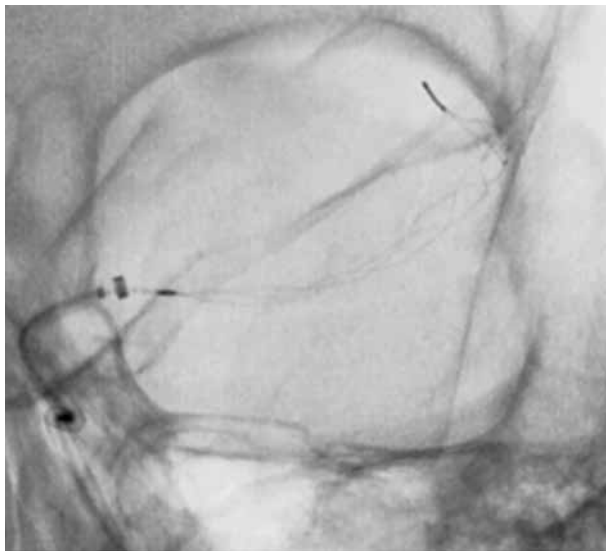
**Рис. 6. Контрастирование дистального русла через микрокатетер.**



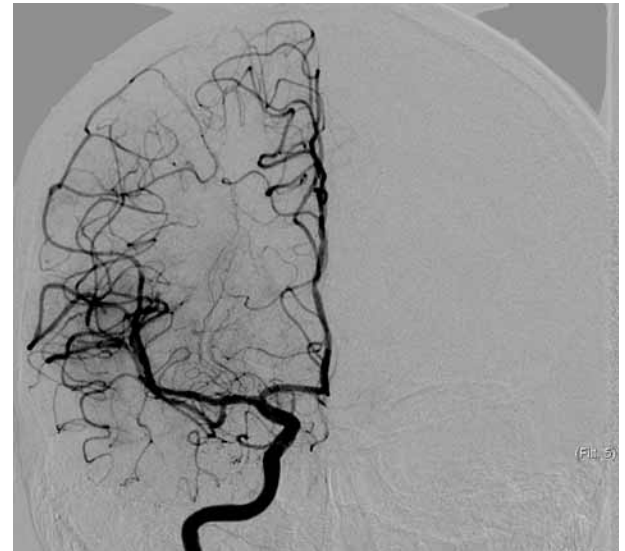
**Рис. 9. Типичная картина острой окклюзии правой средней мозговой артерии. Отсутствие значимой извитости и проксимальный характер поражения являются предикторами успеха манипуляции.**



**Рис. 7. Проведен и раскрыт стент-ретривер TREVO 4x20 мм.**



**Рис. 10. Результат тромбаспирации.**





фии. Общая анестезия считается менее благоприятным вариантом, хотя и допустимым.

### Ангиографические примеры успешного эндоваскулярного лечения ИИ приведены на рис. 5–10.

### Нерешенные вопросы эндоваскулярного лечения ИИ

#### 1. Необходимость адьювантной ТЛТ.

На данный момент существует ограниченное количество данных, свидетельствующих об отсутствии необходимости в системном тромболитическом лечении в группе эндоваскулярного лечения с учетом высокой эффективности современных устройств, однако этот вопрос требует дальнейшего исследования.

#### 2. Инсульты в бассейне задней циркуляции.

Данные приведенных исследований позволяют лишь осторожно предположить возможное преимущество эндоваскулярного лечения в этой группе.

#### 3. Симультанные поражения экстра- и интракраниальных сосудов.

До настоящего времени нет убедительных свидетельств эффективности того или иного подхода в лечении окклюзий или критических стенозов экстракраниального отдела внутренней сонной артерии с одномоментным поражением интракраниальной ипсилатеральной артерии. Разные подходы включают в себя как выполнение вмешательства в области дистального поражения с попыткой избежать коррекции проксимального стеноза, так и реваскуляризацию экстракраниального отдела непосредственно после интракраниального вмешательства или даже выполнение ее первым этапом. Решение проблемы осложняется угрозой развития внутримозгового кровоизлияния на фоне дезагрегантной терапии, необходимой для успешной коррекции экстракраниального сосуда, в особенности если она сопровождается имплантацией стента.

### Заключение

Уже сегодня можно утверждать что эндоваскулярное лечение ИИ высокоэффективно. Проводимые в настоящее время исследования в ближайшее время позволят нам получить ответы на оставшиеся нерешенными вопросы.

Все сказанное делает нас свидетелями и участниками начала новой эры эндоваскулярного лечения ИИ.

### Литература/References

- Cicone A, del Zoppo GJ. Evolving Role of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14 (1): 416.
- Del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992; 32: 78–86.
- Sardar P, Chatterjee S, Giri J et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2015; 36 (35): 2373–80.
- Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al. Association of outcome with early stroke treatment: Poled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363: 768–74.
- Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke* 2007; 38: 948–54.
- Novakovic RL, Toth G, Narayanan S, Zaidat OO. Retrievable stents, “stentrievers,” for endovascular acute ischemic stroke therapy. *Neurology* 2012; 79 (13 Suppl. 1): S148–57.
- Arnaout OM, Rahme RJ, El Ahmadi TY et al. Past, present, and future perspectives on the endovascular treatment of acute ischemic stroke. *Tech Vasc Interv Radiol* 2012; 15: 87–92.
- Brekenfeld C, Remonda L, Nedeltchev K et al. Symptomatic intracranial haemorrhage after intra-arterial thrombolysis in acute ischaemic stroke: Assessment of 294 patients treated with urokinase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 280–5.
- Kurre W, Perez MA, Horvath D et al. Does mechanical thrombectomy in acute embolic stroke have long-term side effects on intracranial vessels. An angiographic follow-up study? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36: 629–36.
- Koh JS, Lee SJ, Ryu CW, Kim HS. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy with solitary stent retrieval for acute ischemic stroke: A systematic review. *Neurointervention* 2012; 7: 1–9.
- Saver JL, Jahan R, Levy EI et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): A randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 380: 1241–9.
- Paramdeep S, Rupinderjeet K, Amarpreet K. Endovascular treatment of acute ischemic stroke. *J Neurosci Rural Pract* 2013; 4 (3): 298–303.
- Gralla J, Schroth G, Remonda L et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: Thrombus-device interaction, efficiency, and complications in vivo. *Stroke* 2006; 37: 3019–24.
- Brekenfeld C, Schroth G, El Koussy M et al. Mechanical thromboembolectomy for acute ischemic stroke: Comparison of the catch thrombectomy device and the Merci Retriever in vivo. *Stroke* 2008; 39: 1213–9.
- Lutsep HL, Clark WM, Nesbit GM et al. Intraarterial suction thrombectomy in acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 783–6.
- Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: Safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 2009; 40: 2761–8.
- Mayank Goyal, Amy YXYu, Bijoy K. Menon. Endovascular Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2016; 47: 548–53.
- Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В. и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2006; 106 (12): 24–31. / Skvortsova V.I., Golukhov G.N., Gubskii L.V. i dr. Sistematnaia tromboliticheskaia terapiia pri ishemicheskom insulte. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2006; 106 (12): 24–31. [in Russian]
- Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Вольнский Ю.Д. и др. Высокая эффективность селективного внутриартериального тромболитического при лечении ишемического инсульта у больных с окклюзией артерий крупного калибра. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2006; 106 (12): 32–40. / Skvortsova V.I., Golukhov G.N., Volynskii Yu.D. i dr. Vysokaia effektivnost selektivnogo vnutriarterialnogo trombolitizatsia pri lechenii ishemicheskogo insulta u bolnykh s okkluziei arterii krupnogo kalibra. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2006; 106 (12): 32–40. [in Russian]

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Аналеев Антон Игоревич** – ассистент каф. рентгенэндоваскулярных и миниинвазивных методов диагностики и лечения ФГБОУ ДПО ИПК; ГБУЗ «ГКБ им. В.В.Вересаева». E-mail: anton-analeev@yandex.ru  
**Семитко Сергей Петрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. рентгенэндоваскулярных и миниинвазивных методов диагностики и лечения ФГБОУ ДПО ИПК; зав. отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения «ГБУЗ ГКБ им. В.В.Вересаева». E-mail: semitko@mail.ru

# Ротационная ангиография и ее роль в современной клинической практике

В.П.Климов<sup>1,2</sup>, А.В.Азаров<sup>1,3</sup>, С.П.Семитко<sup>✉1,2</sup>, Н.В.Верткина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России. 125371, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 91;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В.Вересаева». 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10;

<sup>3</sup>ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница». 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24

✉ semitko@mail.ru

На сегодняшний день, несмотря на преимущества неинвазивных методов диагностики, прямое ангиографическое исследование играет главную роль в оценке состояния сосудистого русла, оставаясь общепризнанным «золотым стандартом». Метод постоянно совершенствуется. В настоящее время возможно использование ротационной плоскостной ангиографии с последующим 3D-моделированием. Изначально ротационная ангиография применялась главным образом в нейрорадиологии. Развитие медицинских технологий сделало возможным 3D-реконструкцию объекта по обычным ангиографическим изображениям. Метод 3D-ангиографии стал использоваться в диагностике поражения и других сосудистых бассейнов, при планировании оперативного вмешательства и оценке результатов лечения. Однако, несмотря на все свои положительные стороны, ротационная ангиография рутинно не применяется так широко, как того заслуживает. Для иллюстрации возможностей применения метода в условиях городской клинической больницы представлен ряд клинических примеров из повседневной практики работы Регионального сосудистого центра ГБУЗ «ГКБ им. В.В.Вересаева» Департамента здравоохранения г. Москвы.

**Ключевые слова:** ротационная ангиография, 3D-ангиография, стентирование.

**Для цитирования:** Климов В.П., Азаров А.В., Семитко С.П., Верткина Н.В. Ротационная ангиография и ее роль в современной клинической практике. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 42–49.

## Review. Thechnical Note

### Rotational angiography and the role of rotational angiography in modern clinical practice

V.P.Klimov<sup>1,2</sup>, A.V.Azarov<sup>1,3</sup>, S.P.Semitko<sup>✉1,2</sup>, N.V.Vertkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Professional Development of FMBA of Russia. 125371, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 91;

<sup>2</sup>V.V.Veresev City Clinical Hospital. 127644, Russian Federation, Moscow, ul. Lobnenskaia, d. 10;

<sup>3</sup>Mytischki City Clinical Hospital. 141009, Russian Federation, Moscow Region, Mytischki, ul. Komintern, d. 24

✉ semitko@mail.ru

#### Abstract

Nowadays, despite the advantages of non-invasive methods of diagnosis, direct angiography plays a key role in examining the blood vessels, and remains the gold standard. The method continues updating. It is possible to use rotational flat-panel angiography followed by 3D modeling, nowadays. Rotational angiography has been mainly used in neuroradiology procedures. The development in medical technologies has made it possible to acquire object-based 3D reconstruction method for evaluating angiographic images. 3D angiography has been used in the diagnosis of damage in vascular territories when planning the surgery or estimating the results of treatment. However, despite all of the benefits, rotational angiography is not routinely used as it deserves. To illustrate the use of this method in practice of city clinical hospital we show clinical cases as a part of the everyday practice of Regional Vascular Center SFHI City Clinical Hospital named after V.V.Veresev, Moscow Health Department.

**Key words:** rotational angiography, 3D angiography, stenting.

**For citation:** Klimov V.P., Azarov A.V., Semitko S.P., Vertkina N.V. Rotational angiography and the role of rotational angiography in modern clinical practice. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 42–49.

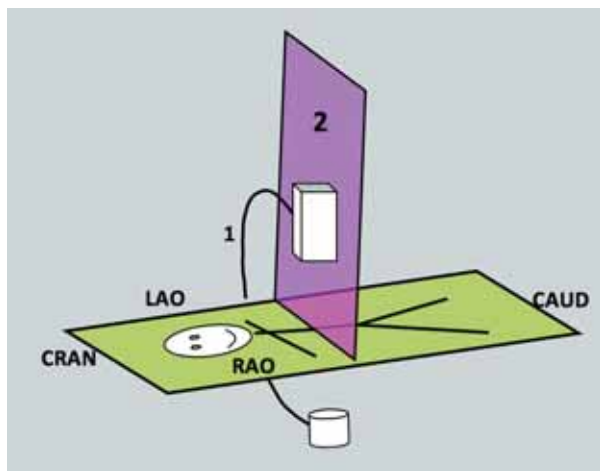
Б урное развитие медицинских технологий сделало возможным получение изображения сосудов неинвазивными методами. Для визуализации неподвижных сосудистых регионов (аорта, висцеральные ветви, артерии нижних конечностей, магистральные артерии шеи и головы) и высокодинамичных объектов (сердце и коронарные артерии) успешно применяются мультиспиральную компьютерную томографию с контрастированием (МСКТ-ангиография), магнитно-резонансную томографию [1–4]. Однако, несмотря на очевидные преимущества неинвазивных методов в аспектах скрининга пациентов и предоперационного планирования, прямое ангиографическое исследование продолжает играть главную роль в интраоперационной оценке состояния сосудистого русла, как и в оценке непосредственных результатов вмешательства в нейро-, кардио- и сосудистой хирургии, оставаясь общепризнанным «золотым стандартом» [5, 6]. При этом метод прямой ангиографии продолжает развиваться: совершенствуются

инструменты для зондирования, аппаратная часть и программное обеспечение. К стандартным полипроекционным методам регистрации изображения добавились возможности ротационной плоскостной ангиографии с последующим 3D-моделированием [7–10], что позволило значительно расширить возможности метода [11–13]. Следует отдельно подчеркнуть большую диагностическую ценность новых методик при равных или меньших дозах облучения и меньшей потребности в использовании рентгеноконтрастного вещества [14–16].

#### Из истории развития метода

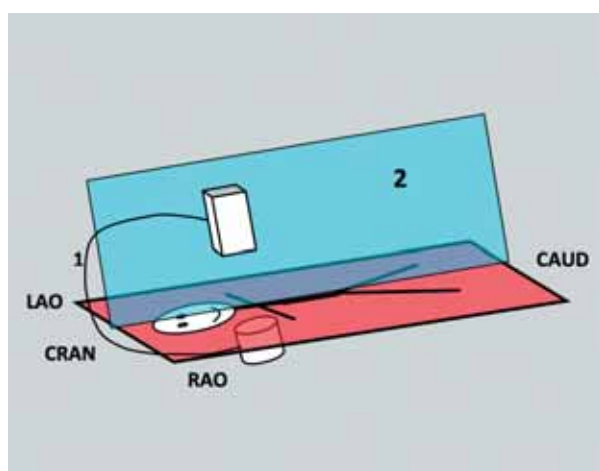
Первые системы для ротационной ангиографии стали применяться главным образом в нейрорадиологии [17, 18], после того как К. Voigt и соавт. в 1975 г. [19] ввел в клиническую практику использование ротационной церебральной рентгенографии, впервые предложенной G.Cornelis и соавт. в 1972 г. [20]. В основе метода лежит высокоско-

Рис. 1. Поперечная плоскость ротации рентгеновской трубки.



Примечание. 1 – С-арка с источником излучения; 2 – поперечная плоскость движения рентгеновской трубки; RAO/LAO – правая/левая косая проекция (направления ротации рентгеновской трубки в поперечной плоскости); CRAN/CAUD – краниальное/каудальное направления ангуляции поперечной плоскости.

Рис. 2. Сагиттальная плоскость ротации рентгеновской трубки.



Примечание. 1 – С-арка с источником излучения; 2 – сагиттальная плоскость движения рентгеновской трубки; RAO/LAO – правая/левая косые проекции (направления ангуляции сагиттальной плоскости); CRAN/CAUD – краниальное/каудальное направления ротации рентгеновской трубки в сагиттальной плоскости.

ростная рентгенография во время вращения С-дуги с источником излучения вокруг исследуемого объекта [20]. Возможности метода расширяются при использовании рентгеноконтрастного усиления, когда во время ротации рентгеновской трубки выполняется введение контрастного вещества с заданной скоростью через автоматический иньектор [19]. Данный способ получения изображения можно сравнить с киносъемкой объекта движущимся вокруг него оператором. Полученное по этой методике изображение, например контрастированных сосудов, представляет собой множество ангиограмм, выполненных в последовательности проекций [18–20]. В дальнейшем стало возможным во время выполнения ротационной ангиографии использовать дигитальную субтракцию, когда первым этапом снимается так называемая «маска» или изображение без контрастирования, а второй «пробег» С-дуги регистрирует изображение уже заполненных рентгеноконтрастным веществом сосудов. Окончательное изображение формируется в режиме реального времени путем вычитания «маски» фона, что позволяет получить объемное изображение контрастированного сосудистого «деревя» без посторонних объектов [12].

При выполнении ротационной дигитальной субтракционной ангиографии (РДСА) устанавливаются определенные значения ряда параметров, которые можно условно разделить на 3 группы [21–23]:

- 1) параметры ротации С-дуги (плоскости и угловой диапазон движения, направление и угловая скорость ротации);
- 2) параметры контрастирования объекта (объем и скорость введения контрастного вещества, время задержки начала рентгенографии относительно начала иньекции);
- 3) параметры регистрации рентгеновского изображения (разрешение матрицы и скорость регистрации или количество кадров в секунду).

В зависимости от анатомического расположения объекта исследования выбирают наиболее оптимальные плоскости ротации источника излучения, используя как поперечную, так и сагиттальную плоскости. При этом основная плоскость ротации может быть еще и наклонена в каудальном или краниальном направлениях (рис. 1).

Сагиттальную плоскость движения можно использовать с наклоном в боковых направлениях – RAO или LAO (рис. 2) [23]. От правильного выбора значений вышеперечисленных параметров РДСА зависит качество изображе-

ния, которое представляет собой последовательность множества отдельных изображений, каждое из которых получено при рентгенографии объекта под определенным углом. Возможен покадровый анализ полученных изображений, а непрерывный просмотр всех проекций контрастированного объекта создает стереовизуальный эффект ротации – объект «разворачивается» перед исследователем на экране монитора в заданном угловом диапазоне [22, 23].

Преимущества РДСА перед традиционной ангиографией способствовали широкому распространению новой методики, которая стала использоваться для изучения сосудов не только головного мозга, но и других областей. Многие авторы в своих публикациях представляют результаты успешного применения РДСА в исследованиях сонных артерий [9, 14, 15, 24], сосудов головного мозга [8, 17, 18, 25–29], интракраниальных аневризм [12, 21, 30, 31], грудной аорты [13], брюшной аорты и ее висцеральных ветвей [7, 11, 32], артерий таза и артерий нижних конечностей [4, 33], сосудов сердца (коронарных артерий и коронарного синуса), аортокоронарных шунтов у больных, перенесших хирургическое лечение ишемической болезни сердца [34–37]. J.Biederer и соавт. отметили метод РДСА при оценке стенозов в области бифуркации сонных артерий как наиболее точный и представили свои данные в сравнении с обычной дигитальной субтракционной ангиографией (ДСА) в трех стандартных проекциях, продемонстрировав 100% специфичность и 94% чувствительность метода РДСА [9]. При этом доза лучевой нагрузки была эквивалентна дозе, полученной при выполнении одной проекции методом неподвижной ДСА [9]. К такому же выводу пришел и O.Elgersma и соавт. при исследовании состояния внутренних сонных артерий. По его данным, классическая ДСА в общепринятых проекциях имеет ограниченные возможности в выявлении значений стенозов по сравнению с РДСА [15]. Представляет интерес сообщение H.Tajjina и соавт. об успешном применении РДСА при исследовании аорты, когда четко визуализировались разрывы интимы и ложный канал с вовлечением крупных ветвей аорты [7]. Есть опыт успешного использования РДСА в диагностике объемных образований печени, таких, например, как гепатоцеллюлярная карцинома [38].

В 1990-е годы многие исследователи вели работу по усовершенствованию метода РДСА [25, 29, 39–43], в том числе с использованием двух источников излучения – биплановой РДСА, и развитию стереоскопической ангиографии –

**Рис. 3. ДСА-изображение грудной аорты (мешотчатая аневризма аорты).**



прототипа ротационной цифровой ангиографической системы, которую Т.Кумазакі (1991 г.) назвал аппаратом «компьютерной динамической стереографии» [39]. При этом трехмерное изображение объекта обеспечивалось двумя специальными системными дисплеями, установленными рядом, с разницей поворота друг к другу в 5°, и использованием стереоскопических очков, что создавало оптический эффект объемного изображения объекта [39].

Прогресс компьютерных технологий позволил подняться на новый качественный уровень в области получения и обработки ангиографических изображений, что ознаменовалось введением в клиническую практику в 1997 г. группой R.Fahrig компьютеризированной ротационной ангиографии [44]. В предложенной системе генерируется реальное 3D-изображение сосудов на основании компьютерной реконструкции данных каждой из множества проекций объекта, полученных при обычной РДСА [42]. Для этого все данные передаются на специальную рабочую станцию, а полученное изображение анализируется исследователем на одном из мониторов этой станции. Данная технология обеспечивает 3D-реконструкцию изображения сосудистого дерева с высоким качеством разрешения и, используя рабочую станцию, позволяет работать в онлайн-режиме и выполнять измерения параметров 3D-модели (3D-морфометрия) для обеспечения и оценки результатов эндоваскулярных вмешательств [5, 12, 28, 32].

Сравнивая результаты церебральной 3D-ангиографии с реальными находками в ходе нейрохирургических операций, исследователи показали полную корреляцию данных (форма и размеры аневризм сосудов головного мозга, размеры так называемой шейки аневризмы, характеристика афферентных и эфферентных сосудов). Нет сомнений в том, что 3D-ангиография дает возможность специалисту-нейрохирургу получить понимание объемной структуры аневризмы, что совершенно необходимо при планировании и выполнении нейрохирургического вмешательства [31].

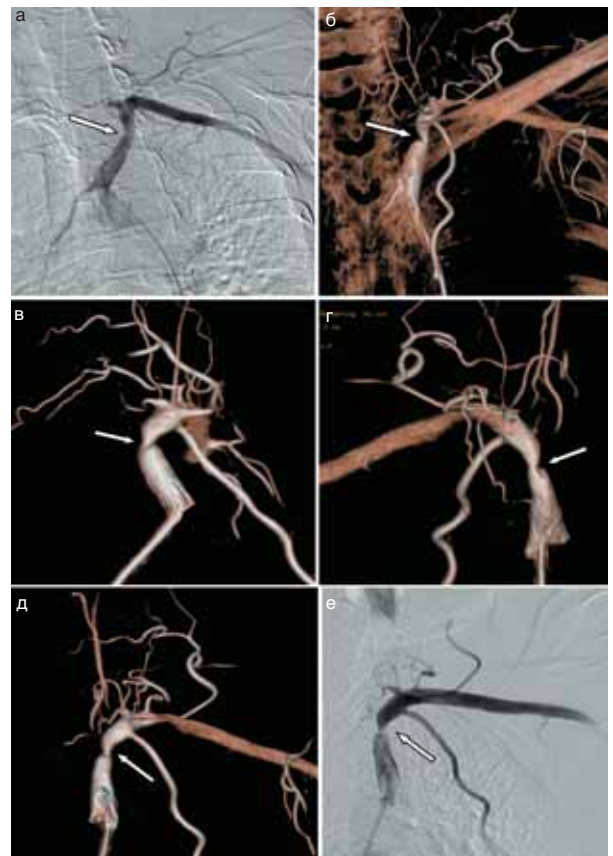
Такого же мнения придерживаются U.Ernemann и соавт., которые считают, что 3D-ангиография информативнее стандартной ДСА в диагностике аневризм сосудов головного мозга и может с успехом применяться для планирования и выполнения эндоваскулярных интервенционных процедур в нейрорадиологии [5]. Группу авторов поддерживают и другие исследователи, использующие метод для диагностики и планирования операций по поводу артериальных внутримозговых аневризм [45, 46]. По данным M.Carsin и соавт. (1997 г.), применяющих 3D-ангиографию для 3D-морфометрии при мальформации сосудов головного мозга, метод способствует лучшему распознаванию коллатеральных ветвей сосудистой мальформации и помогает улучшению идентификации возможных сложностей в лечении [27].

Метод 3D-ангиографии стал использоваться не только в интервенционной нейрорадиологии. К его помощи прибегают также при эндоваскулярном лечении висцеральных артерий, при катетерной эмболизации сосудов, и при этом исследователи единодушно в том, что точность метода 3D-ангиографии в измерении диаметра артерий, оценке и

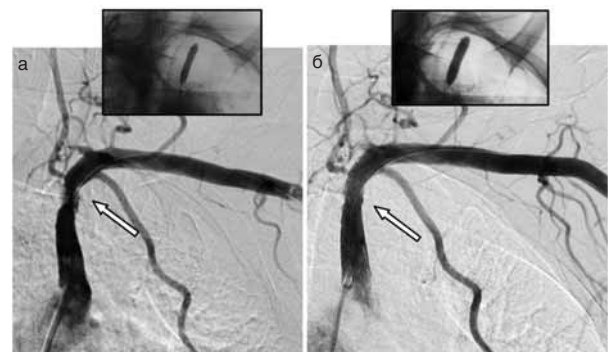
**Рис. 4. 3D-изображение грудной аорты.**



**Рис. 5. ДСА и 3D-изображения левой подключичной артерии. Оптимальные проекции для достоверного определения степени стеноза и стентирования определяются по данным 3D-ангиографии.**



**Рис. 6. ДСА-изображения: а – преддилатация, б – стентирование левой подключичной артерии.**



контроле эффективности эмболизации, расценивается как очень высокая [32, 47]. Также есть сообщения о применении 3D-ангиографии коронарного синуса при ресинхронизирующей терапии [48, 49].

Рис. 7. 3D-ангиография – результат стентирования левой подключичной артерии.

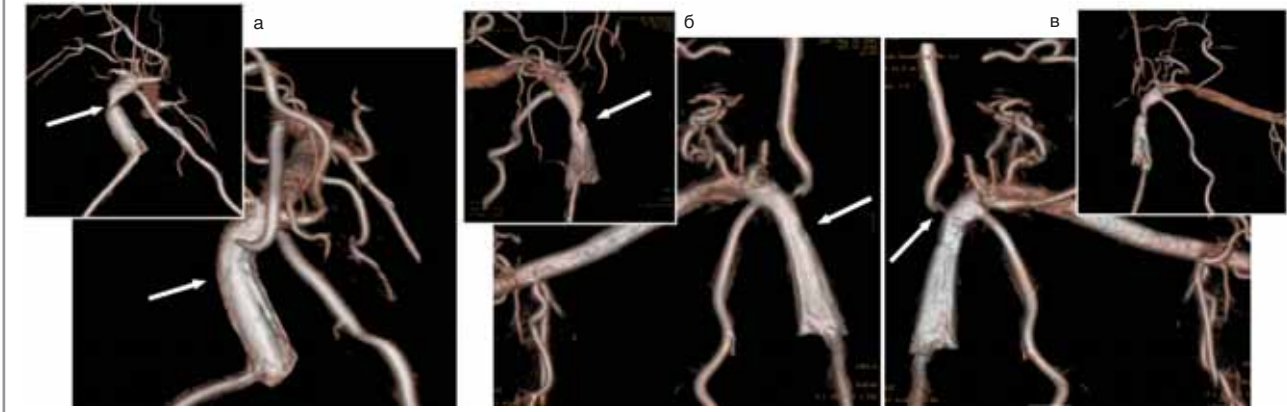


Рис. 8. а, б – ДСА, прямая и боковая проекции; в, г – МСКТ-ангиография – мешотчатая аневризма передней соединительной артерии (показана стрелками).

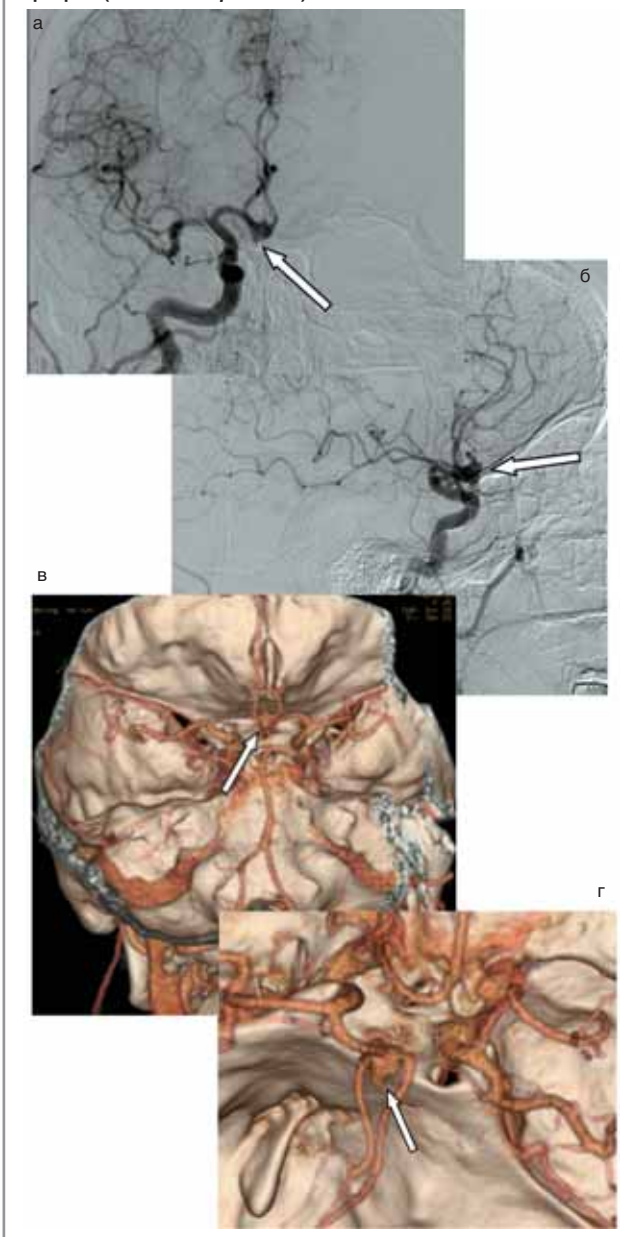


Рис. 9. 3D-ангиография – мешотчатая аневризма передней соединительной артерии (показана стрелками). Изображения без дополнительной обработки на рабочей станции.

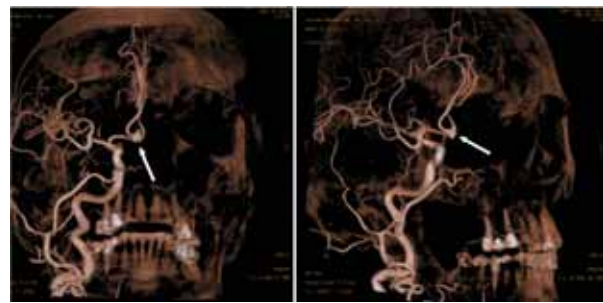
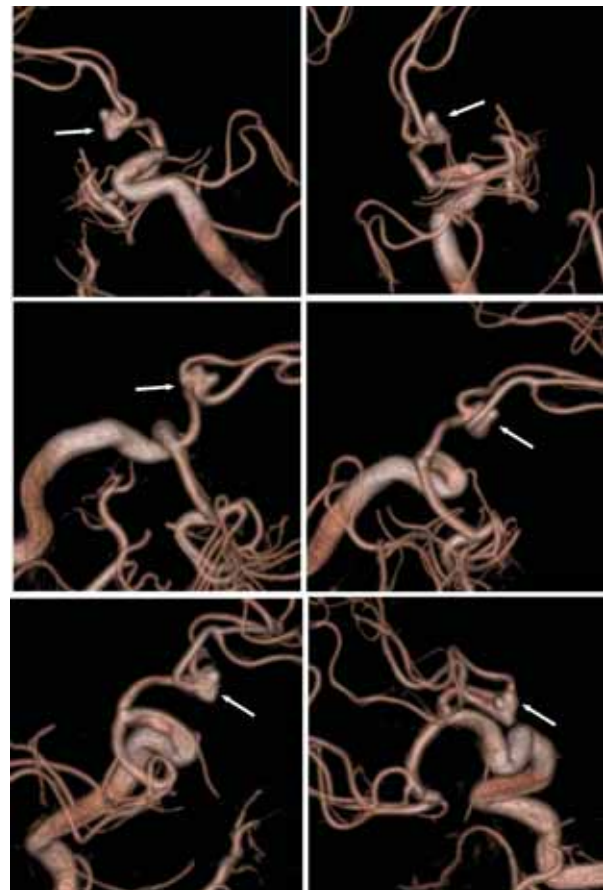


Рис. 10. 3D-ангиография – мешотчатая аневризма передней соединительной артерии (показана стрелками). Выполнена 3D-реконструкция с дополнительной обработкой изображения на рабочей станции.



В настоящее время ангиографический способ исследования сосудов, в частности 3D-ангиография, продолжает совершенствоваться. Если в 2000 г. для подготовки трехмерного изображения сосудов по 2D-ангиограммам, по-

Рис. 11. МСКТ-ангиография (а, б) и ДСА (в) брюшной аорты – аневризма правой почечной артерии.

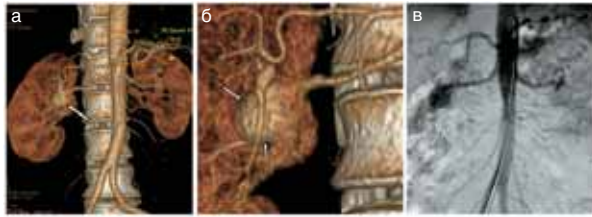


Рис. 12. 3D-ангиография брюшной аорты – аневризма правой почечной артерии.



лученным при РДСА, требовалось до 20–30 мин [46], то уже в 2001 г. рабочая станция выполняла эту работу всего за 8 мин [32]. Сегодня необходимое для реконструкции 3D-изображения время составляет менее 1 мин. Несмотря на очевидные положительные стороны 3D-ангиографии данная методика используется не так широко, как того заслуживает. Поскольку выбор адекватной тактики лечения больных сосудистыми заболеваниями зависит от качества диагностики, улучшение рентгеноконтрастного метода исследования как одного из основных является весьма актуальным. В связи с этим представляется важным дальнейшее изучение возможностей ротационной ангиографии с 3D-реконструкцией и более широкое применение метода у пациентов в условиях реальной клинической работы.

В качестве примера использования метода в условиях ГБУЗ «ГКБ им. В.В.Вересаева» (г. Москва) приводим несколько клинических случаев из повседневной практики работы регионального сосудистого центра, которые наглядно иллюстрируют современные возможности ротационной ангиографии различных сосудистых бассейнов, помогая в определении оптимальной тактики и в достижении оптимальных результатов лечения.

#### 1-й клинический пример

Грудная аорта (разрыв аневризмы аорты). Определяется экстравазальное контрастирование с накоплением и

Рис. 13. Этапы стент-ассистированной эмболизации аневризмы правой почечной артерии. ДСА.

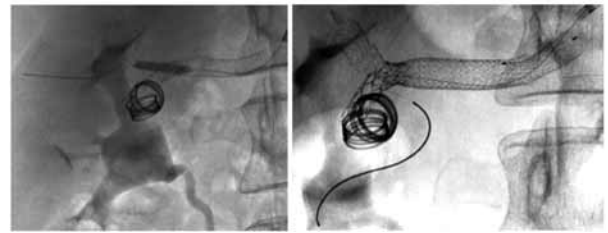


Рис. 14. Контрольные ДСА (а) и 3D-ангиография (б–г) через 10 мес после стент-ассистированной эмболизации аневризмы правой почечной артерии.

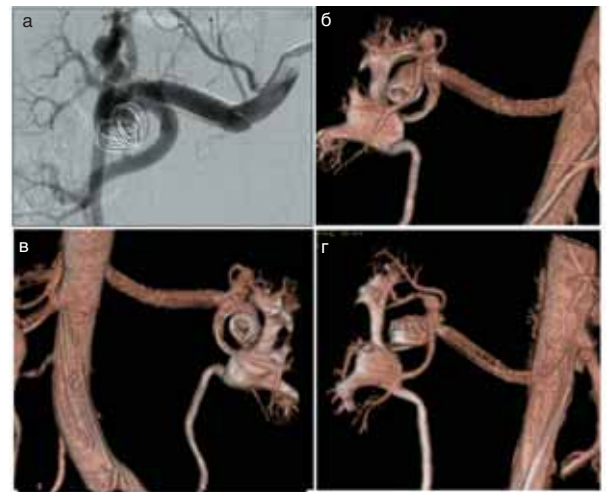
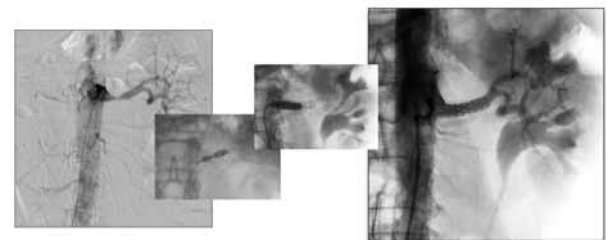


Рис. 15. Этапы стентирования левой почечной артерии. ДСА.



задержкой контрастного вещества неправильной округлой формы на границе дуги аорты и нисходящей аорты (рис. 3).

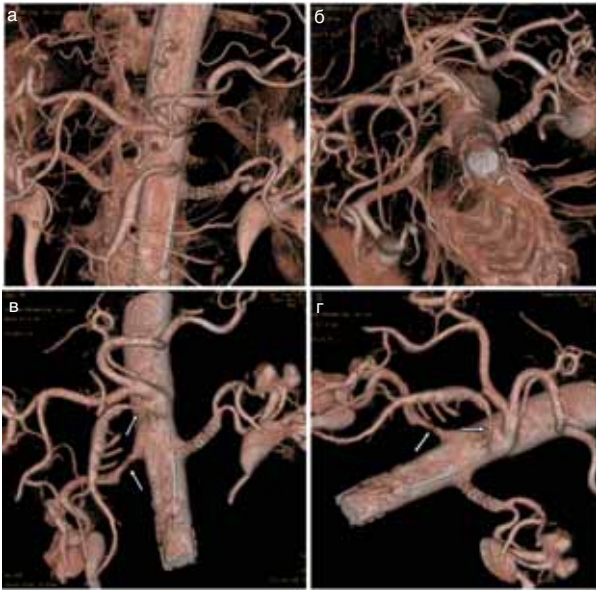
При анализе 3D-изображений грудной аорты определяется анатомия проксимальных отделов брахиоцефальных артерий, место разрыва и форма формирующегося мешка аневризмы, его размеры и направление распространения. Особое значение имеет определение топологии и геометрии места разрыва, вовлеченность и анатомия соседних сосудистых и анатомических структур (рис. 4).

#### 2-й клинический пример

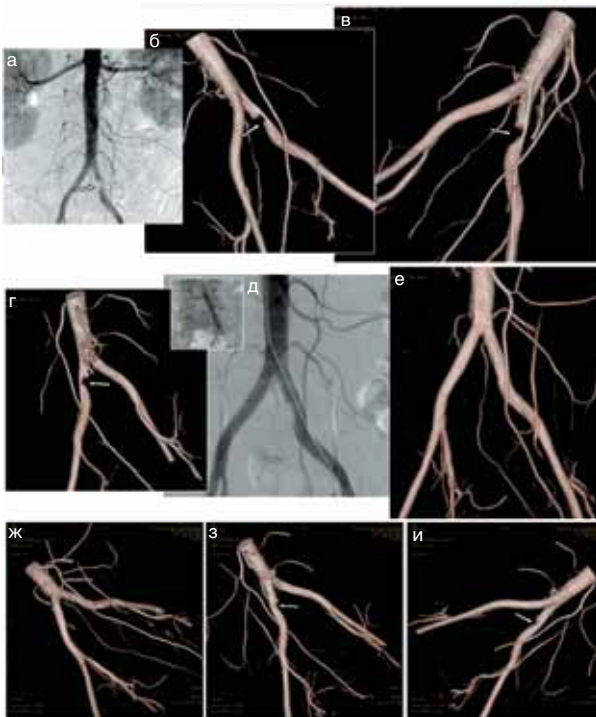
Левая подключичная артерия (стеноз; эндоваскулярное лечение); рис. 5, 6.

Баллонная ангиопластика, стентирование, 3D-ангиография – контроль результата стентирования. Для сравнения представлены изображения в «парах» (до и после) имплантации стента, в одинаковых проекциях. Кроме восстановления просвета подключичной артерии (рис. 7, а, б), не-

**Рис. 16.** Контрольная 3D-ангиография через 6 мес после стентирования левой почечной артерии. а, б – изображения 3D-реконструкции без дополнительной обработки на рабочей станции. в, г – после обработки и выделения области целевых сосудов. Хороший результат стентирования левой почечной артерии. Помимо пораженной левой почечной артерии, определяются пограничный стеноз правой почечной артерии и резкий протяженный стеноз верхней брыжеечной артерии (указано стрелками).

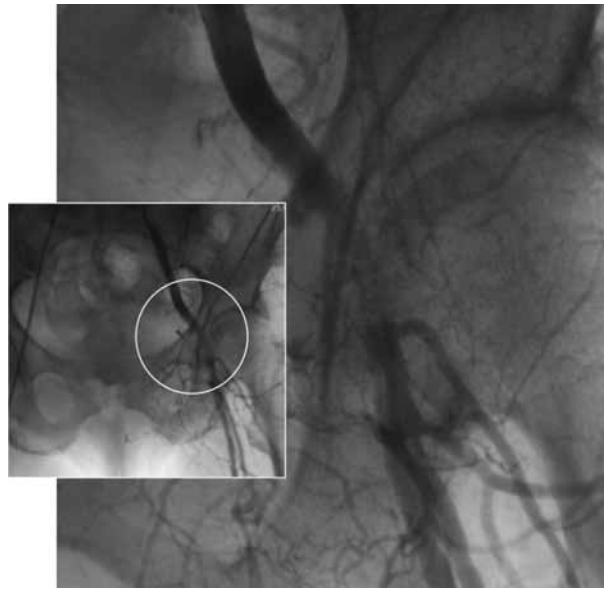


**Рис. 17.** Этапы диагностики и стентирования левой общей подвздошной артерии: а – аортография (ДСА); б–г – 3D-реконструкция изображений ротационной ангиографии артерий таза. Критический стеноз левой ОПА (указано стрелкой); д – имплантация стента (изображение ДСА); е–и – 3D-ангиография артерий таза – приемлемый результат стентирования левой общей подвздошной артерии. При анализе изображений определяется незначительный резидуальный стеноз (з, и – указано стрелкой) из-за массивной кальцинированной бляшки.

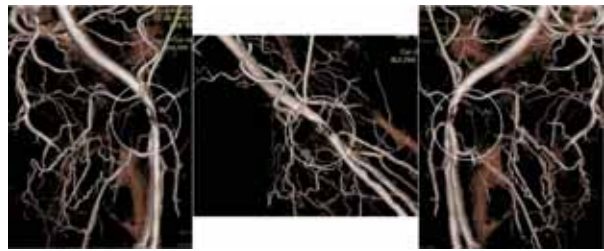


обходимо отметить восстановление антеградного кровотока по вертебральной артерии, которая до вмешательства заполнялась ретроградно, обеспечивая так называемый стилл-синдром (рис. 7, в).

**Рис. 18.** Селективная DA-ангиография левой общей подвздошной артерии, контрлатеральный доступ. Зона интереса – общая бедренная артерия, резкое ухудшение кровотока, предположительно субокклюзия общей бедренной артерии.



**Рис. 19.** 3D-ангиография артерий таза. Субтотальный стеноз общей бедренной артерии.



**Рис. 20.** 3D-ангиография артерий таза. Хороший результат стентирования общей бедренной артерии.



### 3-й клинический пример

Правая внутренняя сонная артерия (мешотчатая аневризма передней соединительной артерии); рис. 8, 9.

Возможность просмотра 3D-модели «с любой стороны» значительно упрощает нейрохирургу работу на этапе подготовки и планирования оперативного вмешательства (рис. 10).

### 4-й клинический пример

Эмболизация аневризмы почечной артерии при фибромультикулярной дисплазии (рис. 11–14).

Поражение почечной артерии при фибромышечной дисплазии в ряде случаев проявляется не только значимыми сужениями артерии, но и наличием разновеликих мешотчатых аневризм. Так, на примере определяется

гигантская аневризма в воротах правой почки. Наиболее полно образование визуализируется при 3D-ангиографии.

Через 10 мес определяется полное редуцирование кровотока в аневризме правой почечной артерии. При этом сохранены все сегментарные ветви (сравнение с предоперационными 3D-изображениями – см. рис. 12).

#### 5-й клинический пример

Стентирование левой почечной артерии (рис. 15, 16).

#### 6-й клинический пример

Стентирование левой общей подвздошной артерии (рис. 17).

#### 7-й клинический пример

Стентирование левой общей бедренной артерии. При антеградной ангиографии левой общей подвздошной артерии (контрлатеральный доступ) выявлено резкое замедление кровотока, однако нет визуализации пораженного участка общей бедренной артерии и возможности определения степени и протяженности стеноза сосуда (рис. 18). При 3D-ангиографии четко определяется уровень и степень поражения (рис. 19), что делает возможным эндоваскулярное лечение (рис. 20).

#### Литература/References

- Беленков Ю.Н., Терновой С.К., Синицын В.Е. Магнитно-резонансная томография сердца и сосудов. М.: Видар, 1997; с. 144. / Belenkov Ju.N., Ternovoi S.K., Sinitsyn V.E. Magnitno-rezonansnaia tomografiia serdtsa i sosudov. M.: Vidar, 1997; s. 144. [in Russian]
- Синицын В.Е., Дадвани С.А., Артикухина Е.Г. и др. Компьютерная томографическая ангиография в диагностике атеросклеротических поражений аорты и артерий нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2000; 2: 37–44. / Sinitsyn V.E., Davvani S.A., Artiukhina E.G. i dr. Komp'yuternaia tomograficheskaia angiografiia v diagnostike ateroskleroticheskikh porazhenii aorty i arterii nizhnikh konechnostei. Angiologiya i sosudistaia khirurgiia. 2000; 2: 37–44. [in Russian]
- Kreuzer SH, Prokop M, Ahmadi R et al. Grading of carotid artery stenoses with multislice CT-angiography: comparison with DSA. Cardiovasc Intervent Radiol 2001; 24 (Suppl. 1): S160.
- Mallouhi A, Rieger M, Czermak B et al. Renal multi-slice spiral-CT angiography: the role of three-dimensional reconstructions in follow-up of renal artery stenting. Cardiovasc Intervent Radiol 2001; 24 (Suppl. 1): S160.
- Ernemann U, Skalej M, Guervit O et al. 3D-angiography in planning the treatment of cerebral aneurysms. Electromedica 2000; 68: 31–6.
- Paulin S. Coronary angiography, past, present and future. Cardiovasc Intervent Radiol 2001; 24: S232–S233.
- Tajima H, Kumazaki T, Gemma K et al. Clinical assessment rotational digital angiography for the diagnosis of aortic dissection. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1990; 50 (Suppl. 12): 1608–10.
- Климов В.П., ЩигOLEV Ю.С., Никитин В.Г. и др. Ротационная цифровая ангиография с субтракцией в диагностике заболеваний головного мозга. В кн.: Неотложная медицинская помощь. Материалы науч.-практ. конф. ГВКГ им. Н.Н.Бурденко. М., 1998; с. 219–20. / Klimov V.P., Shchigolev Ju.S., Nikitin V.G. i dr. Rotatsionnaia tsifrovaia angiografiia s subtraksiiei v diagnostike zabolevanii golovnogo mozga. V kn.: Neotlozhnaia meditsinskaia pomoshch'. Materialy nauch.-prakt. konf. GVKG im. N.N.Burdenko. M., 1998; s. 219–20. [in Russian]
- Biederer J, Link J, Peter D et al. Rotational digital subtraction angiography of carotid bifurcation stenosis. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfah 1999; 171: 283–9.
- Климов В.П., Кучеров В.В., Залесов В.Е. и др. Ротационная цифровая ангиография с субтракцией при определении проходимости аутовенозных аортокоронарных шунтов. В кн.: Неотложная медицинская помощь. Материалы науч.-практ. конф. ГВКГ им. Н.Н.Бурденко. М., 1998; с. 220–1. / Klimov V.P., Kucherov V.V., Zalesov V.E. i dr. Rotatsionnaia tsifrovaia angiografiia s subtraksiiei pri opredelenii prokhodimosti avtovenoznykh aortokoronarnykh shuntov. V kn.: Neotlozhnaia meditsinskaia pomoshch'. Materialy nauch.-prakt. konf. GVKG im. N.N.Burdenko. M., 1998; s. 220–1. [in Russian]
- Klein HM, Vorwerk D, Neuerburg J, Günther RW. Rotational angiography of the renal arteries. Fortschr Röntgenstr 1995; 162: 249–51.
- Ernemann U, Guervit O, Siekmann R, Skalej M. Rotational angiography: Diagnostic value and application in interventional neurology. Cardiovasc Intervent Radiol 2001; 24 (Suppl. 1): S109–S110.
- Klimov V, Ardashev A. Advantages of rotational DSA in the assessment of ascending aorta in post-CABG angina patients. Eur Radiol 2003; 13 (10): H24.
- Waggershauser T. Digital subtraction rotational angiography (dynavision plus) in clinical application. Electromedica 1998; 66 (Suppl. 5): 2–7.
- Elgersma OE, Buijs PS, Wust AF et al. Maximum internal carotid arterial stenosis: assessment with rotational angiography versus conventional intraarterial digital subtraction angiography. Radiology 1999; 213: 777–83.
- Климов В.П. Эффективность использования ротационной цифровой субтракционной ангиографии при селективном рентгеноконтрастном исследовании проходимых аутовенозных аортокоронарных шунтов у больных ИБС после операции аортокоронарного шунтирования: экономический аспект. Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. 2003; 4 (6): 176. / Klimov V.P. Effektivnost' ispol'zovaniia rotatsionnoi digital'noi subtraksiionnoi angiografii pri selektivnom rentgenokonstrastnom issledovanii prokhodimykh avtovenoznykh aortokoronarnykh shuntov u bol'nykh IBS posle operatsii aortokoronarnogo shuntirovaniia: ekonomicheskii aspekt. Biulleten' NTSSKH im. A.N.Bakuleva RAMN. 2003; 4 (6): 176. [in Russian]
- Takahashi M, Ozawa Y. Routine biplane cerebral angiography with stereoscopic magnification. Radiology 1980; 136: 113–7.
- Thron A, Voigt K. Rotational cerebral angiography: procedure and value. Am J Neurorad 1983; 4: 289–91.
- Voigt K, Stoeter P, Petersen D. Rotational cerebral roentgenography. Evaluation of the technical procedure and diagnostic application with model studies. Neuroradiology 1975; 10: 95–100.
- Cornelis G, Bellet A, Van Eygen B et al. Rotational multiple sequence roentgenography of intracranial aneurysms. Acta radiol 1972; 13: 74–6.
- Tu RK, Cohen WA, Maravilla KR et al. Digital subtraction rotational angiography for aneurysms of the intracranial anterior circulation: injection method and optimization. Am J Neurorad 1996; 17: 1127–36.
- Gattoni F, Sacrini A, Tonolini M et al. Digital rotational angiography in the study of vascular diseases: technical note and initial clinical applications. Radiol Med (Torino) 1998; 96 (Suppl. 6): 570–3.
- Климов В.П. Возможности ротационной цифровой субтракционной ангиографии при исследовании аутовенозных аортокоронарных шунтов и коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004; с. 102. / Klimov V.P. Vozmozhnosti rotatsionnoi digital'noi subtraksiionnoi angiografii pri issledovanii avtovenoznykh aortokoronarnykh shuntov i koronarnykh arterii u bol'nykh ishemicheskoi bolezniu serdtsa. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 2004; s. 102. [in Russian]
- Bosanac Z, Miller RJ, Jain M. Rotational digital subtraction carotid angiography: technique and comparison with static digital subtraction angiography. Coin Radiol 1998; 53 (Suppl. 9): 682–7.
- Ashina K. Clinical evaluation of biplane rotational DSA for intracranial diseases. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1994; 54 (Suppl. 13): 1225–36.
- Bullitt E, Soltys M, Chen J et al. Three-dimensional reconstruction of intracranial vessels from biplan projection views. J Neurosci Methods 1996; 66 (Suppl. 1): 13–22.
- Carsin M, Chabert E, Croci S et al. The role of 3-dimensional reconstructions angiographic evaluation of cerebral vascular malformations: 3D morphometry. J Neuroradiol 1997; 24 (Suppl. 2): 137–40.
- Ernemann U, Skalej M, Barth K, Voigt K. 3D-reconstructions of intracranial vessels based on rotational angiography. Neuroradiology 1998; 40 (Suppl. 1): 47.
- Bullitt E, Liu A, Aylward SR et al. Registration of 3D cerebral vessels with 2D digital angiograms: clinical evaluation. Acad Radiol 1999; 6 (Suppl. 9): 539–46.
- Hoff DJ, Wallace MC, terBrugge KG, Gentili F. Rotational angiography assessment of cerebral aneurysms. Am J Neuroradiol 1994; 15 (Suppl. 10): 1945–1948.
- Tanoue S, Kiyosue H, Kenai H et al. Three-dimensional reconstructed images after rotational angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: surgical correlation. Neurosurgery 2000; 47 (Suppl. 4): 866–71.
- Shimizu T, Kodama Y, Endo H et al. The usefulness of three-dimensional reconstructed image by rotational DSA for transcatheter arterial embolization. Cardiovasc Intervent Radiol 2001; 24 (Suppl. 1): S169.
- Tajima H, Kumazaki T, Gemma K et al. Rotational digital angiography of ulcer-like projection of pelvis. Radiat Med 1996; 14: 49–51.
- Klimov V, Ardashev A. Rotational DSA of coronary artery as a movable object – if it is possible? Eur Radiol 2004; 14: R31.
- Blendea D et al. Usefulness of high-speed rotational coronary venous angiography during cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol 2007; 100 (10): 1561–5.
- Fagih AA et al. An initiative to minimize amount of contrast media utilizing a novel rotational coronary sinus occlusive venography technique with ordinary cath-lab X-ray machine during CRT implantation. J Invasive Cardiol 2010; 22 (9): 428–31.
- Klimov V, Ardashev A. Rotational DSA of coronary artery bypass graft patency. Eur Radiol 2003; 13 (10): H26.



38. Asato T, Tajima H. Clinical assessment of rotational digital angiography for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1997; 64 (Suppl. 5): 401–10.
39. Kumazaki T. Development of a new digital angiography system – improvement of rotational angiography and three dimensional image display. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1991; 51 (Suppl. 9): 1068–77.
40. Schueler BA, Sen A, Hsiung HH, Latchaw RE, Hu X. Three-dimensional vascular reconstruction with a clinical x-ray angiography system. *Acad Radiol* 1997; 4 (Suppl. 10): 693–699.
41. Bidaut LM, Laurent C, Plotin M et al. Second-generation three-dimensional reconstruction for rotational three-dimensional angiography. *Acad Radiol* 1998; 5 (12): 836–49.
42. Fahrig R, Nikolov H, Fox AJ, Holdsworth DW. A three-dimensional cerebrovascular flow phantom. *Med Phys* 1999; 26 (Suppl. 8): 1589–99.
43. Talukdar AS, Wilson DL. Modeling and optimization of rotational C-arm stereoscopic X-ray angiography. *IEEE Trans. Med Imaging* 1999; 18 (Suppl. 7): 604–16.
44. Fahrig R, Fox A, Lowrie S, Holdsworth D. Use of a C-arm system to generate true three-dimensional computed rotational angiograms: preliminary in vitro and in vivo results. *AJNR* 1997; 18: 1507–14.
45. Unger B, Link J, Trenkler J, Bohm-Jurkovic H. Digital rotational angiography for the preoperative and preinterventional clarification of cerebral arterial aneurysms. *Rofu Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1999; 170 (Suppl. 5): 482–91.
46. Missler Y, Hundt C, Wiesmann M et al. Three-dimensional reconstructed rotational digital subtraction angiography in planning treatment of intracranial aneurysms. *Eur Radiol* 2000; 10 (Suppl. 4): 564–8.
47. Endo H, Shimizu T, Kodama Y et al. Usefulness of three-dimensional (3D) reconstructed images of renal arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001; 24 (Suppl. 1): S196.
48. Kofune M et al. Three-dimensional reconstruction of the coronary sinus with rotational angiography. *Circulation J* 2008; 72 (6): 1020–21.
49. Gutleben KJ et al. Three-dimensional coronary sinus reconstruction-guided left ventricular lead implantation based on intraprocedural rotational angiography: a novel imaging modality in cardiac resynchronization device implantation. *Europace* 2011; 13 (5): 675–82.

---

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Климов Виталий Пантелеймонович** – канд. мед. наук, доц. каф. рентгенэндоваскулярных и миниинвазивных методов диагностики и лечения ФГБОУ ДПО ИПК; врач-специалист рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ им. В.В.Вересаева». E-mail: vp\_klimov@mail.ru

**Азаров Алексей Викторович** – канд. мед. наук, доц. каф. рентгенэндоваскулярных и миниинвазивных методов диагностики и лечения ФГБОУ ДПО ИПК; зам. глав. врача, рук. Регионального сосудистого центра ГБУЗ МО МГКБ. E-mail: azarov\_al@mail.ru

**Семитко Сергей Петрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. рентгенэндоваскулярных и миниинвазивных методов диагностики и лечения ФГБОУ ДПО ИПК; зав. отд. рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения ГБУЗ «ГКБ им. В.В.Вересаева». E-mail: semitko@mail.ru

**Верткина Наталья Викторовна** – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. В.В.Вересаева»

# Профилактика инсульта, когнитивных нарушений и деменции у пациентов с артериальной гипертензией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи

Д.И.Трухан<sup>✉1</sup>, Е.Л.Давыдов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

<sup>✉</sup>dmitry\_trukhan@mail.ru

В статье рассмотрены вопросы профилактики инсульта и когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Приведены данные исследования Syst-Eur (The Systolic Hypertension in Europe), наглядно демонстрирующие эффективность дигидропиридинового антагониста кальция нитрендипина в снижении риска развития инсульта, когнитивных нарушений и деменции у пациентов с артериальной гипертензией. Появление на российском фармацевтическом рынке препарата нитрендипина – Нитремед – дает возможность оптимизировать профилактику цереброваскулярной патологии и когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** первичная медико-санитарная помощь, артериальная гипертензия, инсульт, легкие и умеренные когнитивные нарушения, деменция, профилактика, нитрендипин, Нитремед.

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Профилактика инсульта, когнитивных нарушений и деменции у пациентов с артериальной гипертензией на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 50–55.

## Review

### Prevention of stroke, cognitive impairment and dementia in patients with hypertension during the provision of primary health care

D.I.Trukhan<sup>✉1</sup>, E.L.Davydov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, 12;

<sup>2</sup>V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1

<sup>✉</sup>dmitry\_trukhan@mail.ru

#### Abstract

The article deals with questions of prevention of stroke and cognitive impairment in hypertensive patients at the stage of primary health care. The data of the study Syst-Eur (The Systolic Hypertension in Europe) clearly demonstrate the effectiveness of the dihydropyridine calcium antagonist nitrendipine in reducing the risk of stroke, cognitive impairment and dementia in patients with hypertension. The emergence of the Russian pharmaceutical market, the drug nitrendipine – Nitremed – makes it possible to optimize the prevention of cerebrovascular disease and cognitive impairment in hypertensive patients.

**Key words:** primary health care, hypertension, stroke, lung and mild cognitive impairment, dementia, prevention, nitrendipine, Nitremed.

**For citation:** Trukhan D.I., Davydov E.L. Prevention of stroke, cognitive impairment and dementia in patients with hypertension during the provision of primary health care. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 50–55.

Мозговой инсульт (МИ) – клинический синдром с быстрым началом, который характеризуется локальным (или глобальным, как при субарахноидальном кровоизлиянии) дефицитом мозгового кровообращения, продолжается более 24 ч (или приводит к смерти в более ранний срок) и не имеет никакой другой явной причины, кроме сосудистой [1].

Ежегодно в мире МИ переносят около 6 млн человек, а в России – более 450 тыс., т.е. каждые 1,5 мин у кого-то из россиян развивается это заболевание. Последние десятилетия формируется тревожная тенденция «омоложения» инсульта. Так в периоды между 1995–1999 и 2010–2014 гг. американские исследователи отмечают наибольший рост частоты инсульта (в 2 раза и более) в возрастных группах 35–39 и 40–44 лет по сравнению с другими возрастными группами [2].

Инсульт входит в первую тройку основных причин смертности населения (после ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний) и приводит к инвалидизации у значительной части пациентов [3]. Существен-

ный вклад в инвалидизацию пациентов после инсульта вносят когнитивные нарушения (КН), которым в последние годы уделяют все больше внимания.

Когнитивные функции (лат. *cognitio* – познание) – высшие мозговые функции: память, внимание, психомоторная координация, речь, гнозис, праксис, счет, мышление, ориентация, планирование и контроль высшей психической деятельности. С помощью когнитивных функций осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним: восприятие, обработка и анализ информации; ее запоминание и хранение; обмен информацией, построение и осуществление программы действий. Соответственно, под КН понимается снижение памяти, умственной работоспособности и других когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем (индивидуальной нормой) [4].

Проблемы когнитивных расстройств изначально рассматривались в рамках понятий «слабоумие» и «деменция», представляющих наиболее выраженные, тяжелые КН, сопровождающиеся дезадаптацией в повседневной

Таблица 1. Антигипертензивная терапия в профилактике инсульта		
Препарат	Исследование	Снижение риска развития инсульта, %
Нифедипин ГИТС	ACTION [28]	22
Нитрендипин	SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) [29, 30]	42
Лозартан	LIFE [31]	25
Кандесартан	SCOPE [32]	28
Индапамид	PATS [33]	29
Индапамид/периндоприл	PROGRESS [34]	43
Амлодипин/периндоприл	ASCOT [35]	23

жизни. В американской классификации психических расстройств (DSM-V, 2013) в качестве эквивалента термина «деменция» используется термин «большое нейрокогнитивное расстройство». Однако возможные вмешательства на этой стадии когнитивных расстройств практически неэффективны, поэтому в настоящее время наряду с тяжелыми нарушениями выделяются предшествующие им – легкие и умеренные КН [5].

При легких КН пациенты осознают снижение когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем и выражают беспокойство по этому поводу, однако показатели диагностических психометрических шкал остаются в пределах среднестатистической возрастной нормы или отклоняются незначительно. Легкие КН не вызывают затруднений в повседневной жизни, даже в наиболее сложных ее формах; не обращают на себя внимания окружающих и находят свое отражение лишь в ощущениях пациента и его возможных жалобах [5, 6].

Распространенность умеренных КН среди пожилых лиц составляет 12–17% [5, 7, 8]. Данные нарушения представляют собой моно- или полифункциональные когнитивные расстройства, выходящие за рамки возрастной нормы, но не ограничивающие самостоятельности и независимости пациента и не приводящие к дезадаптации в повседневной жизни. Умеренные КН не только отражаются в жалобах пациента, но уже обращают на себя внимание окружающих и могут препятствовать наиболее сложным формам интеллектуальной активности [5, 6, 9].

КН часто выявляются у пациентов после инсульта [10, 11]. Так, риск развития умеренных КН имеется у 1/3–2/3 пациентов после инсульта [12–18], а риск развития деменции может достигать 40% [19–24].

В основе постинсультных КН нередко лежит нейродегенеративный процесс, чаще всего – болезнь Альцгеймера (БА). БА является генетически детерминированным прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, в основе которого лежит гибель нейронов больших полушарий

головного мозга, проявляющаяся снижением памяти и других когнитивных функций. В патогенезе болезни важное место занимает образование патологического нерастворимого амилоидного белка  $\alpha\beta 42$ , который откладывается в веществе головного мозга и формирует сенильные бляшки. В дальнейшем подобный амилоид

доз способствует образованию нейрофибриллярных сплетений, вызывая гибель нейронов [25, 26].

Инсульт может способствовать манифестации клинически бессимптомной БА, усугубить имевшийся до инсульта когнитивный дефект либо просто проявить уже существовавшие до инсульта КН.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов/Европейского общества артериальной гипертензии 2013 г. для профилактики МИИ рекомендуют использовать любую из современных групп антигипертензивных препаратов [27], однако анализ результатов целого ряда исследований (табл. 1) свидетельствует, что наибольшее снижение риска развития МИИ отмечается при монотерапии нитрендипином или комбинированной терапии (индапамид + периндоприл).

Исследование SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, проведенное с участием 4695 пациентов старше 60 лет с изолированной систолической артериальной гипертензией (АГ). Пациенты были рандомизированы на получение плацебо или активной терапии, основанной на приеме нитрендипина (с возможным добавлением для коррекции уровня артериального давления – АД эналаприла или гидрохлоротиазида). Средний период последующего наблюдения составил 2 года, а основной конечной точкой был инсульт (фатальный и нефатальный).

Дополнительными конечными точками являлись фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события (ССС). Первые результаты исследования (1997 г.) [29] и последующие данные (включительно до 2002 г.) [30] продемонстрировали клиническую эффективность приема нитрендипина в значительном снижении риска возникновения инсульта (42%) и развития фатальных и нефатальных СССР (31%) – инсульт + СССР.

При ретроспективном анализе было выявлено, что наибольшее положительное влияние на прогноз использование нитрендипина оказывало у пациентов с сахарным диабетом (СД): снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 70% ( $p=0,001$ ), инсульта – на 69% ( $p=0,02$ ), а всех СССР – на 62% ( $p=0,002$ ) [36].

Исследование Syst-China (Systolic Hypertension in China) было спланировано аналогично исследованию Syst-Eur и проведено на популяции больных систолической АГ в Китае. Два года лечения нитрендипином привели к достоверному снижению инсульта на 38%, смертности от инсульта – на 58%, сердечно-сосудистой смертности – на 39% и общей смертности – на 39% по сравнению с группой плацебо [37].

Таким образом, нитрендипин на сегодняшний день является единственным блокатром медленных кальциевых каналов, обладающим доказанным церебропротективным действием. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации инсульта (American Stroke Association, 2011) нитрендипин является препаратом первого выбора для профилактики вторичных инсультов [38].

Медико-социальное значение КН наряду с высокой распространенностью определяется их последствиями: снижением работоспособности пациентов и ограничением общественных трудовых ресурсов; снижением бытовой и социальной адаптации пожилых пациентов; меньшей эффективностью профилактических и лечебных мероприятий сопутствующих заболеваний и заболеваний, способствующих развитию КН; снижением качества и продолжительности жизни; значимыми материальными затратами для пациента, его семьи и общества в целом.

КН, таким образом, представляют собой мультидисциплинарную проблему, в решение которой вовлечены не только неврологи и психиатры, но и терапевты, кардиологи, гериатры и другие специалисты. На сегодняшний день основой системы оказания медицинской помощи является первичная медико-санитарная помощь (ПМСП). Взрослому населению ПМСП оказывается врачами первого контакта: терапевтами, участковыми терапевтами и врачами общей практики (семейными врачами). Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачами-специалистами.

Таблица 2. Факторы риска развития когнитивных расстройств	
<b>Немодифицируемые</b>	
Возраст: пожилой	
Пол: женский	
Семейный анамнез: наличие КН у родственников	
Генетическая предрасположенность: ген, кодирующий белок – предшественник амилоида, пресенилин-1, пресенилин-2, аполипопротеин Е4	
Генетическая предрасположенность: ген, кодирующий белок – предшественник амилоида, пресенилин-1, пресенилин-2, аполипопротеин Е4	
Анамнез жизни: черепно-мозговая травма, инсульт и транзиторные ишемические атаки, аортокоронарное шунтирование, депрессия в молодом/среднем возрасте	
<b>Модифицируемые</b>	
АГ	
Печеночная, почечная или сердечно-легочная недостаточность	
Гипер- и дислипидемия	
СД, частые гипогликемии	
Ожирение	
Гипотиреоз	
Дефицит витамина В <sub>1</sub> , В <sub>12</sub> или фолиевой кислоты	
Анемия	
Хронический стресс	
Психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением алкоголя или наркоманией	
Прием лекарственных препаратов*	
Гипергомоцистеинемия	
Долгосрочные воздействия загрязнения воздуха и шума	
Гиподинамия	
Низкий уровень образования	
*К лекарственным препаратам, ухудшающим когнитивные функции, относятся: холинолитики, седативные и снотворные средства (бензодиазепины, барбитураты), психотропные препараты, антиконвульсанты, сердечно-сосудистые препараты (сердечные гликозиды, клонидин, неселективные β-адреноблокаторы), глюкокортикостероиды и противоопухолевые препараты.	

В этой связи именно врач первого контакта становится основной фигурой в выявлении у пациента КН. Ранняя диагностика КН предполагает наличие у врача первого контакта настороженности в отношении этого вида неврологических расстройств, особенно при работе с пациентами с факторами риска нарушений высших мозговых функций [39]. Наряду с наличием общепринятых факторов риска в настоящее время продолжается активное изучение влияния и других факторов [40–47]. Основные факторы риска представлены в табл. 2.

Нарушение когнитивных функций тесно связано с возрастом больных и ассоциируется не только с инсультом, но и с другими заболеваниями и состояниями. Часто нарушения когнитивных функций встречаются при черепно-мозговой травме [48], депрессии [49], СД [50], АГ, хронической сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваниях [51–53].

В связи с этим первоочередной задачей врача первого контакта являются рекомендации, направленные на устранение факторов риска развития КН, и соответствующая лекарственная терапия имеющихся у пациента заболеваний и состояний: АГ, дислипидемии, СД, анемии и др.

Нормализация АД – одно из наиболее эффективных направлений профилактики не только инсульта, но и развития и прогрессирования когнитивных расстройств, как у пациентов после инсульта, так и у пациентов с АГ на этапе оказания ПМСП. Риск развития когнитивных расстройств значительно снижается у пациентов с АГ, получающих регулярную антигипертензивную терапию и адекватно контролирующую АД.

В исследованиях PROGRESS (комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида в дозе 2,5 мг) [34] и SYST-EUR [29, 30, 54] был продемонстрирован выраженный профилактический эффект антигипертензивной терапии в отношении развития когнитивных расстройств.

Особенно наглядно это было показано в исследовании SYST-EUR, где применение нитрендипина у пациентов основной группы в сравнении с терапией пациентов контрольной группы сократило риск возникновения у них деменции на 55% (с 7,4 до 3,3 случая на 1 тыс. пациентов, 43 случая против 21 случая;  $p < 0,001$ ). После коррективы по параметрам пола, возраста, образования и исходного АД относительный коэффициент опасности, связанный с использованием нитрендипина, составил 0,38 (95% доверительный интервал – ДИ 0,23–0,64;  $p < 0,001$ ). Лечение 1 тыс. пациентов в течение 5 лет может предотвратить 20 случаев деменции (95% ДИ 7–33). Таким образом, длительное наблюдение за пациентами, участвующими в исследовании Syst-Eur, подтверждает, что антигипертензивная терапия блокатором кальциевых каналов дигидропиридинового ряда нитрендипином защищает пациентов пожилого возраста, страдающих изолированной систолической АГ, от возникновения деменции [30].

Данные исследования Syst-Eur позволяют предполагать, что антигипертензивная терапия с использованием нитрендипина может повлиять на развитие не только сосудистой, но и дегенеративной деменции [30]. Известно, что в процессе старения мозг теряет свою способность регулировать внутриклеточный кальций, что вызывает целый ряд клеточных нарушений и в конце концов приводит к апоптозу клеток [55, 56]. И, соответственно, развитие изменений в кальциевом гомеостазе может быть причиной старения головного мозга и развития БА [57, 58].

У пациентов с дегенеративной деменцией  $\beta$ -амилоид может стать непосредственной причиной повышения концентрации интраневрального свободного кальция и в конечном итоге сенсibilизировать мозг к действию нейротоксинов, таких как провоспалительные вещества или прооксиданты [59, 60]. Предположение о возможности влияния нитрендипина на центральную нервную систему также подтверждается тем, что он проходит гематоэнцефалический барьер и снижает распад нейромедиаторных моноаминов, нейротрансмиттеров, дефицит которых особенно выражен при дегенеративной деменции [55, 61–64]. Нитрендипин хорошо накапливается в отделах головного мозга, наиболее подверженных изменениям при БА: кора, таламус и гиппокамп [65].

Необходимо отметить, что нейропротективный эффект нитрендипина нельзя экстраполировать на всю группу дигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов. В экспериментальном исследовании было показано, что только нитрендипин и нилвадипин, представляющие собой небольшие молекулы, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и способствуют снижению уровня  $\beta$ -амилоида. Другие дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин и нифедипин) в эксперименте не оказывали влияния на уровень  $\beta$ -амилоида или даже повышали его [66].

Существенную роль в реализации нейропротективного эффекта нитрендипина играет ингибция транспорта кальция в нейроны головного мозга, что способствует вос-

становлению кальциевого гомеостаза, нарушение которого является одним из механизмов старения мозга и патогенеза БА (нейротоксичность синильных бляшек частично связана с повышением концентрации ионов кальция) [30, 67].

В целом ряде обзоров и метаанализов, рассматривающих взаимосвязь КН и антигипертензивной терапии (и в частности блокаторов медленных кальциевых каналов), именно нитрендипин рассматривается в качестве препарата выбора для профилактики КН и деменции у пациентов с АГ [68–74]. Нитрендипин предупреждает возникновение и прогрессирование цереброваскулярной патологии и когнитивных расстройств, особенно при раннем включении его в схему лечения.

Длительное время в Российской Федерации препараты нитрендипина отсутствовали. Несколько лет назад на фармацевтическом рынке появилась фиксированная комбинация «нитрендипин 20 мг + эналаприл 10 мг», которая основана на результатах исследования Syst-Eur [75–77]. Однако в этом исследовании у пациентов с изолированной систолической АГ базовый препарат нитрендипин применялся в широком диапазоне доз 10–40 мг, а при необходимости для достижения целевого уровня АД комбинировался с эналаприлом 5–20 мг и/или гидрохлортиазидом 12,5–25 мг [29, 30, 54]. В инструкции по применению данной фиксированной комбинации указан режим дозирования – не более 1 таблетки в сутки. Соответственно, у части больных применение только данной фиксированной комбинации не позволит достичь целевого уровня АД и потребует дополнительной терапии [78, 79].

В 2016 г. на российском фармацевтическом рынке появился препарат нитрендипина – Нитремед (PRO.MED.CS Praha a. s., Чешская Республика). Препарат Нитремед выпускается в таблетках 10 и 20 мг, режим дозирования устанавливается индивидуально. Суточная доза составляет 10–40 мг в 1–2 приема.

Все препараты компании PRO.MED.CS Praha a. s. производятся с соблюдением строгих правил и требований, предъявляемых к производству лекарственных средств и в соответствии с международными стандартами GMP (Good Manufacturing Practice), а также имеют сертификаты соответствия Европейской фармакопеи.

Наличие препарата нитрендипина – Нитремед дает возможность оптимизировать профилактику цереброваскулярной патологии и КН у больных АГ. Перспективным представляется в этом плане комбинированная терапия Нитремедом с другим препаратом компании PRO.MED.CS Praha a. s. – капсулированной формой индапамида 2,5 мг (Индап®).

#### Литература/References

- Warlow C, Sudlow C, Dennis M et al. Stroke. Lancet 2003; 362 (9391): 1211–24.
- Swardel JN, Rhoads GG, Cheng JQ et al. Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS 29) Study Group. Ischemic Stroke Rate Increases in Young Adults: Evidence for a Generational Effect? J Am Heart Assoc 2016; 5 (12).
- Heart Disease and Stroke Statistics–2017 Update: A Report From the American Heart Association. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2017/01/25/CIR.0000000000000485>
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей. М., 2005. / Zakharov V.V., Iakhno N.N. Kognitivnyye rasstroistva v pozhilom i starcheskom vozraste: Metodicheskoe posobie dlia vrachei. M., 2005. [in Russian]
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журн. 2006; 11 (Прил. 1): 4–12. / Iakhno N.N. Kognitivnyye rasstroistva v neurologicheskoi klinike. Nevrologicheskii zhurn. 2006; 11 (Pril. 1): 4–12. [in Russian]
- Захаров В.В. Принципы ведения пациентов с когнитивными нарушениями без деменции. Рус. мед. журн. 2008; 12: 1645–9. / Zakharov V.V. Printsipy vedeniya patsientov s kognitivnymi narusheniyami bez dementsii. Rus. med. zhurn. 2008; 12: 1645–9. [in Russian]
- DiCarlo A, Baldereschi M, Amaducci L et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. J Am Ger Soc 2000; 48: 775–82.

8. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Мед., 2003. / Zakharov V.V., Iakhno N.N. Narusheniia pamiati. M.: GEOTAR-Med., 2003. [in Russian]
9. Apostolo J, Holland C, O'Connell MD et al. Mild cognitive decline. A position statement of the Cognitive Decline Group of the European Innovation Partnership for Active and Healthy Ageing (EIPAH). *Maturitas* 2016; 83: 83–93.
10. Graham JE, Rockwood K, Beattie EL et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997; 349: 1793–6.
11. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Эффективная фармакотерапия. 2014; 1: 14–21. / Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Kognitivnye narusheniia pri tserebrovaskuliarnykh zabolevaniyakh. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2014; 1: 14–21. [in Russian]
12. Srikanth VK, Thrift AG, Saling MM et al. Increased risk of cognitive impairment 3 months after mild to moderate first-ever stroke: a Community-Based Prospective Study of Nonaphasic English-Speaking Survivors. *Stroke* 2003; 34 (5): 1136–43. Epub 2003 Apr 17.
13. Rasquin SM, Verhey FR, van Oostenbrugge RJ et al. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (11): 1562–7.
14. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21 (5–6): 275–83. Epub 2006 Feb 10.
15. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 32(6):401–7. DOI: 10.1159/000335361. Epub 2012 Feb 3.
16. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 3 (2): 8–16. / Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Insult i kognitivnye narusheniia. *Nevrologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2011; 3 (2): 8–16. [in Russian]
17. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012. / Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult*. M.: MIA, 2012. [in Russian]
18. Lisabeth LD, Sanchez BN, Baek J et al. Neurological, functional, and cognitive stroke outcomes in Mexican Americans. *Stroke* 2014; 45 (4): 1096–101.
19. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke* 2004; 35 (6): 1264–8. Epub 2004 Apr 29.
20. Srikanth VK, Anderson JF, Donnan GA et al. Progressive dementia after first-ever stroke: a community-based follow-up study. *Neurology* 2004; 63 (5): 785–2.
21. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009; 8 (11): 1006–18.
22. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Особенности ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Атмосфера. Нервные болезни. 2011; 3: 14–20. / Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Osobennosti vedeniia patsientov s postinsult'nymi kognitivnymi narusheniami. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2011; 3: 14–20. [in Russian]
23. Вахнина Н.В. Профилактика и лечение постинсультных когнитивных нарушений. Эффективная фармакотерапия. 2014; 42 (4): 32–9. / Vakhnina N.V. Profilaktika i lechenie postinsult'nykh kognitivnykh narushenii. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2014; 42 (4): 32–9. [in Russian]
24. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тараповская А.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта. Мед. совет. 2015; 10: 14–21. / Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Gromova D.O., Tarapovskaia A.A. Diagnostika i lechenie kognitivnykh narushenii posle insult'a. *Med. sovet*. 2015; 10: 14–21. [in Russian]
25. Преображенская И.С., Науменко А.А. Патогенез, диагностика и терапия болезни Альцгеймера. Мед. совет. 2015; 5: 46–54. / Preobrazhenskaia I.S., Naumenko A.A. Patogenez, diagnostika i terapiia bolezni Al'tsgeimera. *Med. sovet*. 2015; 5: 46–54. [in Russian]
26. Котов А.С., Елисеев Ю.В., Семенова Е.И. Болезнь Альцгеймера: от теории к практике. Мед. совет. 2015; 18: 41–4. / Kotov A.S., Eliseev Iu.V., Semenova E.I. Bolezni' Al'tsgeimera: ot teorii k praktike. *Med. sovet*. 2015; 18: 41–4. [in Russian]
27. Рекомендации Европейского Общества по АГ. 2013 год. URL: <http://gipertonik.ru/recommendation-european-society>. / Rekomendatsii Evropeiskogo Obshchestva po AG. 2013 god. URL: <http://gipertonik.ru/recommendation-european-society>. [in Russian]
28. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al. On behalf of the ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849–57.
29. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350 (9080): 757–64.
30. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (18): 2046–52.
31. Dahlot B, Devereux RD, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
32. 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.
33. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: preliminary results. *Clin Med J* 1995; 108: 710–7.
34. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
35. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
36. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension: Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677–84.
37. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med* 2000; 160 (2): 211–20.
38. Bufalino VJ, Masoudi FA, Stranne SK et al. The American Heart Association's recommendations for expanding the applications of existing and future clinical registries: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123 (19): 2167–79.
39. Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Легкие и умеренные когнитивные нарушения: актуальные вопросы диагностики и лечения на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 74–80. / Trukhan D.I., Mazurov A.L. Mild to moderate cognitive impairment: current issues of diagnosis and treatment in primary health care. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 74–80. [in Russian]
40. Захаров В.В. Диагностика и лечение когнитивных нарушений. *Consilium Medicum*. Неврология и Ревматология. (Прил.). 2014; 1: 21–7. / Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Diagnosis and treatment of cognitive impairments. *Neurology and Rheumatology. Consilium Medicum (Suppl.)*. 2014; 1: 21–7. [in Russian]
41. Dlugaj M, Winkler A, Weimar C et al. Anemia and Mild Cognitive Impairment in the German General Population. *J Alzheimers Dis* 2015; 49 (4): 1031–42.
42. Papachristou E, Ramsay SE, Papacosta O et al. The Test Your Memory cognitive screening tool: sociodemographic and cardiometabolic risk correlates in a population-based study of older British men. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015 Oct 21.
43. Knopman DS, Beiser A, Machulda MM et al. Spectrum of cognition short of dementia: Framingham Heart Study and Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2015; 85 (19): 1712–21.
44. Leherst P, Villaseca P, Hogervorst E et al. Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric* 2015; 18 (5): 678–89.
45. Booker A, Jacob LE, Rapp M et al. Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices. *Int Psychogeriatr* 2016 Jan 8; 1–7.
46. van Rooij FG, Kessels RP, Richard E et al. Cognitive Impairment in Transient Ischemic Attack Patients: A Systematic Review. *Cerebrovasc Dis* 2016; 42 (1–2): 1–9.
47. Tzivian L, Dlugaj M, Winkler A et al. Long-Term Air Pollution and Traffic Noise Exposures and Mild Cognitive Impairment in Older Adults: A Cross-Sectional Analysis of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Environ Health Perspect* 2016 Feb 5.
48. Захаров В.В., Дроздова Е.А. Когнитивные нарушения у больных с черепно-мозговой травмой. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013; 4: 88–93. / Zakharov V.V., Drozdova E.A. Kognitivnye narusheniia u bol'nykh s cherepno-mozgovoi travmoi. *Nevrologia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika*. 2013; 4: 88–93. [in Russian]
49. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при депрессии. Эффективная фармакотерапия. 2015; 1: 18–26. / Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Kognitivnye narusheniia pri depressii. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2015; 1: 18–26. [in Russian]
50. Строчков И.А., Захаров В.В., Строчков К.И. Диабетическая энцефалопатия. Современное состояние проблемы. *Доктор.Ру*. 2013; 7–2: 29–35. / Strokov I.A., Zakharov V.V., Strokov K.I. Diabeticheskaia entsefalopatiia. *Sovremennoe sostoianie problemy*. *Doktor.Ru*. 2013; 7–2: 29–35. [in Russian]
51. Куимов А.Д., Голубкова М.Е. Коррекция когнитивных нарушений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Неврология и Ревматология (Прил. к Consilium Medicum). 2012; 2: 49–51. / Kuimov A.D., Golubkova M.E. Korrektsiia kognitivnykh narushenii u bol'nykh s serdечно-sosudistyimi zabolevaniiami. *Neurology and Rheumatology (Suppl. to the Consilium Medicum)*. 2012; 2: 49–51. [in Russian]
52. Чуллова М.Л. Неврологические осложнения сердечно-сосудистых заболеваний. Справочник поликлинического врача. 2012; 8: 51–53. / Chukhlova M.L. *Nevrologicheskie oslozhneniia serdечно-sosudistykh zabolevanii*. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2012; 8: 51–53.

- heskie oslozhneniia serdechno-sosudistykh zabolevani. Handbook for Practitioners Doctors. 2012; 8: 51–3. [in Russian]
53. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Остроумова О.Д. Коррекция когнитивных нарушений у пациента с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью: как сделать правильный выбор. Эффективная фармакотерапия. 2014; 12: 12–8. [Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Ostroumova O.D. Korrektsiia kognitivnykh narushenii u patsienta s arterial'noi gipertenziei i serdechnoi nedostatochnost'iu: kak sdelat' pravil'nyi vybor. Efektivnaia farmakoterapiia. 2014; 12: 12–8. [in Russian]
  54. Forette F, Seux ML, Staessen JA. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–51.
  55. Parneti L, Senin U, Mecocci P. Cognitive enhancement therapy for Alzheimer's disease: the way forward. *Drugs* 1997; 53: 752–68.
  56. Mason RP, Leeds PR, Jacob PF et al. Inhibition of excessive neuronal apoptosis by the calcium antagonist amlodipine and antioxidants in cerebellar granule cells. *J Neurochem* 1999; 72: 1448–56.
  57. Thibault O, Porter NM, Chen KC. Calcium Dysregulation in neuronal aging and Alzheimer's disease: history and new directions. *Cell Calcium* 1998; 25: 417–33.
  58. Zipfel GJ, Lee JM, Choi DW. Reducing calcium overload in the ischemic brain. *N Engl J Med* 1999; 341: 1543–4.
  59. Poscale A, Etchoberrigaray R. Calcium alterations in Alzheimer's disease: pathophysiology, models and therapeutic opportunities. *Pharmacol Res* 1999; 39: 81–8.
  60. Lublin AL, Gandy S. Amyloid-beta oligomers: possible roles as key neurotoxins in Alzheimer's Disease. *Mt Sinai J Med* 2010; 77: 43–9.
  61. Hong YL. The relationship between calcium antagonist-induced hypotension and central monoaminergic system in spontaneously hypertensive rats. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1987; 11: 589–97.
  62. Murzenok PP, Huang BS, Leenen FHH. Sympathoinhibition by central and periferal infusion of nifedipine in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35: 631–6.
  63. Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 103–13.
  64. Deane R, Bell RD, Sagare A, Zlokovic BV. Clearance of amyloid-beta peptide across the blood-brain barrier: implication for therapies in Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2009; 8: 16–30.
  65. Gould RJ, Murphy KMM, Snyder SH. Autoradiographic localization of calcium channel antagonist receptors in rats brain with [<sup>3</sup>H] nitrendipine. *Brain Res* 1985; 330: 217–33.
  66. Paris D, Bachmeier C, Patel N et al. Selective antihypertensive dihydropyridines lower A $\beta$  accumulation by targeting both the production and the clearance of A $\beta$  across the blood-brain barrier. *Mol Med* 2011; 17 (3–4): 149–62.
  67. Hanon O, Forette F. Prevention of dementia: lessons from SYST-EUR and PROGRESS. *J Neurol Sci* 2004; 226: 71–4.
  68. Yasar S, Corrada M, Brookmeyer R, Kawas C. Calcium channel blockers and risk of AD: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 157–63.
  69. Duron E, Hanon O. Antihypertensive treatments, cognitive decline, and dementia. *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 903–14.
  70. Spinar J, Vitovec J. All antagonists in the treatment of hypertension and prevention of CVA. *Vnitř Lek* 2013; 59 (1): 71–8.
  71. Coca A. Hypertension and vascular dementia in the elderly: the potential role of anti-hypertensive agents. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (9): 1045–54.
  72. Godfraind T. Calcium channel blockers in cardiovascular pharmacotherapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19 (6): 501–15.
  73. Peters J, Booth A, Peters R. Potential for specific dihydropyridine calcium channel blockers to have a positive impact on cognitive function in humans: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6 (4): 160–9.
  74. Остроумова О.Д. Профилактика инсульта и деменции у больных высокого риска. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 73–6. / Ostroumova O.D. Prevention of stroke and dementia in high-risk patients. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 73–6. [in Russian]
  75. Чурсина Т.Я., Михалев К.А. «Фармакологический лабиринт», или Поиски оптимальной комбинации. Артериальная гипертензия. 2012; 5: 32–8. / Chursina T.Ia., Mikhalev K.A. «Farmakologicheskii labirint», ili Poiski optimal'noi kombinatsii. Arterial'naia gipertenziia. 2012; 5: 32–8. [in Russian]
  76. Корж А.Н., Говбах И.А. Рациональная комбинированная терапия артериальной гипертензии: оптимизация профилактики цереброваскулярных нарушений. Артериальная гипертензия. 2013; 5: 9–15. / Korzh A.N., Govbakh I.A. Ratsional'naia kombinirovannaia terapiia arterial'noi gipertenzii: optimizatsiia profilaktiki tserebrovaskuliarnykh narushenii. Arterial'naia gipertenziia. 2013; 5: 9–15. [in Russian]
  77. Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю. Новые горизонты фиксированной антигипертензивной терапии. Крымский терапевтический журн. 2015; 17 (2): 41–8. / Kriuchkova O.N., Itskova E.A., Lutai Yu.A., Turna E.Yu. Novye gorizonty fiksirovannoi antigipertenzivnoi terapii. Krymskii terapevticheskii zhurn. 2015; 17 (2): 41–8. [in Russian]
  78. Энанорм (Enanorm). Инструкция по применению, противопоказания, состав и цена. URL: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_49497.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_49497.htm) / Enanorm (Enanorm). Instruktsiia po primeneniui, protivopokazaniia, sostav i tsena. URL: [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_49497.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_49497.htm) [in Russian]
  79. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Актуальные аспекты рациональной фармакотерапии в кардиологии. Плюсы и минусы фиксированных и произвольных комбинаций антигипертензивных препаратов. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 25–31. / Trukhan D.I., Pozdnyakov Yu.M. Actual aspects of rational pharmacotherapy in cardiology. Pros and cons fixed and arbitrary combinations of antihypertensive drugs. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 25–31. [in Russian]
  80. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Лечение артериальной гипертензии проблемы реальной клинической практики. Справочник поликлинического врача. 2016; 3: 4–8. / Trukhan D.I., Pozdnyakov Yu.M. Lechenie arterial'noi gipertenzii problemy real'noi klinicheskoi praktiki. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2016; 3: 4–8. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ


**Трухан Дмитрий Иванович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru

**Давыдов Евгений Леонардович** – д-р мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: devgenii@bk.ru

# Контроль гликемии у больных сахарным диабетом и кардиальной патологией

И.И.Кочергина 

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

kii7@yandex.ru

В статье представлены данные о распространенности сахарного диабета, роли гипер- и гипогликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений, важности самоконтроля для своевременного выявления острых осложнений и компенсации сахарного диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, самоконтроль, глюкометр Контур Плюс.

**Для цитирования:** Кочергина И.И. Контроль гликемии у больных сахарным диабетом и кардиальной патологией. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 56–60.

## Review

### Glycemic control in patients with diabetes mellitus and cardiac pathology

I.I.Kochergina 

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

kii7@yandex.ru

#### Abstract

The article presents data on the prevalence of diabetes, the role of hyper- and hypoglycemia in the development of cardiovascular complications, the importance of self-monitoring for early detection of acute complications of diabetes and compensation.

**Key words:** diabetes mellitus, cardiovascular complications, self-control, glukometr Contour Plus.

**For citation:** Kochergina I.I. Glycemic control in patients with diabetes mellitus and cardiac pathology. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 56–60.

Бурный рост сахарного диабета (СД) является серьезной проблемой здравоохранения во всех странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международной диабетической федерации (IDF), в 2016 г. общее число больных СД составило 422 млн человек [1] и продолжает стремительно приближаться к 500 млн, а с учетом пациентов с нарушением толерантности к глюкозе – к 1 млрд из 7 млрд населения Земли. В настоящее время СД болеет каждый 11-й человек, а к 2040 г. будет болен каждый 10-й. В развитых странах число больных СД составляет 8–10% населения.

В нашей стране наблюдается та же тенденция роста заболеваемости СД. Общее число больных СД в Российской Федерации составляет 9–10 млн человек, или 9,3% населения страны [2].

Подавляющее большинство больных СД (более 90%) составляют больные СД типа 2 (СД 2), причем 80% из них имеют избыточную массу тела или ожирение. Прирост больных СД происходит в основном за счет увеличения числа больных СД 2 в возрасте старше 40 лет.

СД 2 является неуклонно прогрессирующим заболеванием, при котором постепенно нарастает нарушение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, имеется снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность) и повышенная продукция глюкозы печенью, что приводит к хронической гипергликемии. Чаще всего СД 2 является частью метаболического синдрома, в состав которого входят: абдоминальное (висцеральное) ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение системы гемостаза (гиперкоагуляция), гиперурикемия, хроническое субклиническое воспаление.

Самыми опасными последствиями СД являются его системные сосудистые осложнения: микроангиопатии, при-

водящие к развитию ретинопатии и нефропатии, и макроангиопатии, приводящие к поражению магистральных сосудов сердца, мозга, нижних конечностей с высоким риском развития инфаркта, инсульта, гангрены нижних конечностей.

Причиной развития диабетических осложнений является хроническая гипергликемия, что было убедительно доказано многими исследованиями предыдущих лет [3, 4]. С другой стороны было показано, что интенсивная сахароснижающая терапия и тщательный контроль гликемии приводят к существенному снижению частоты и риска развития хронических осложнений диабета. Так, снижение  $HbA_{1c}$  на 0,9% приводило к снижению микрососудистых осложнений при СД 2 на 35%, фатального инфаркта миокарда – на 18%, смертности по причине диабета – на 25% [4].

Основными причинами инвалидизации и смертности больных СД являются рано развивающиеся и быстро прогрессирующие сосудистые осложнения. Например, распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД в 2–4 раза выше, риск развития острого инфаркта миокарда – в 6–10 раз, мозговых инсультов – в 4–7 раз выше, а выживаемость больных после острой сосудистой патологии в 2–3 раза ниже, чем у пациентов без диабета [5, 6].

В 75–80% случаев причиной смерти больных СД 2 являются сердечно-сосудистые заболевания и острые сосудистые катастрофы: из них ~60% приходится на сердечно-сосудистые поражения и ~10% – на цереброваскулярные поражения [7, 8].

По данным Фрамингемского исследования, включавшего наблюдение 5209 человек в течение 20 лет, ежегодная смертность от сердечно-сосудистой патологии составляла для мужчин и женщин без СД 8,5 и 3,6 на 1 тыс. человек, а при наличии СД увеличивалась в 2–5 раз – до 17,4 и 17,0 соответственно [9]. Частота инфаркта миокарда в РФ у лиц без диабета выросла с 2003 по 2012 г. у мужчин с 20,6 до 33,4%, у женщин – с 19,6 до 36,7%. Наиболее опасными



осложнениями после перенесенного инфаркта миокарда являются нарушения ритма (различные формы желудочковых аритмий наблюдались у 74–95% пациентов), и постепенное развитие сердечной недостаточности, которая наблюдалась у 27–60% пациентов [10, 11].

СД начинается как нарушение углеводного обмена, а заканчивается как сердечно-сосудистое заболевание. Основной причиной смерти пациентов с СД являются острые сердечно-сосудистые катастрофы, от которых умирают 8 из 10 пациентов. Причинами столь высокой смертности больных СД от острых сердечно-сосудистых катастроф является сочетание как факторов риска, которые характерны для общей популяции – артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, малоподвижный образ жизни, гиперкоагуляция, курение, злоупотребление алкоголем, так и факторов риска, присущих СД, – гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, а также микроальбуминурия и протеинурия при наличии диабетической нефропатии. При этом следует отметить, что заболеваемость и смертность от ИБС у больных СД превышает ожидаемые уровни при простом суммировании рисков, указывая на непосредственное влияние гипергликемии на атеросклеротический процесс. Диабет и сердечно-сосудистая патология – это две стороны одной медали. Не случайно Американская кардиологическая ассоциация (ADA) ставит знак равенства между этими заболеваниями [12].

Особенностью клинического развития СД 2 является длительное бессимптомное течение заболевания, что создает иллюзию мнимого благополучия. Длительное время пациенты не подозревают о своем заболевании, пока на первый план не выйдут тяжелые осложнения СД (нарушения зрения, инфаркт миокарда, инсульт, нарушение функции почек, трофические язвы, гангрена нижних конечностей). Длительное «немое» течение диабета приводит к тому, что диагноз СД 2, по данным международных исследований, опаздывает на 7–12 лет, а в момент регистрации диагноза, по данным UKPDS [4], более 50% пациентов уже имеют поздние осложнения СД: поражение мелких сосудов – микроангиопатии (ретинопатию, снижение зрения – 55%; нефропатию, снижение функции почек, микроальбуминурию – 30%; протеинурию – 5–10%; поражение нервов – нейропатию – 15%), поражение крупных и средних сосудов – макроангиопатии (артериальную гипертензию – 39%; ИБС, ишемическую болезнь головного мозга, инсульт – 25–30%; инфаркт – 8%; поражение сосудов ног, диабетическую стопу – 25%).

Диабетические осложнения возникают только тогда, когда СД не компенсирован, и сахар крови длительное время остается повышенным. Возникнув, диабетические осложнения постепенно прогрессируют, существенно снижают качество жизни и сокращают ее продолжительность.

Наиболее частым сосудистым осложнением СД является ИБС, которая развивается у 70–80% больных СД 2 и у 40% больных СД 1 [13]. Течение ИБС у больных СД имеет ряд особенностей. Так, например, она практически одинаково часто развивается у мужчин и женщин, в то время как у больных без диабета ИБС чаще развивается у мужчин. На фоне СД в связи с наличием автономной нейропатии сердца значительно чаще, чем в популяции, встречаются безболевые формы ИБС, которые труднее диагностируются и чаще дают осложнения. Безболевые инфаркты миокарда, характерные для больных СД, чаще сопровождаются нарушениями ритма и внезапной смертью. Желудочковые нарушения ритма могут стать причиной внезапной смерти у больных СД 2 даже при хорошем гликемическом контроле.

Актуальной проблемой как диабетологии, так и кардиологии является выявление группы риска больных СД 2 по развитию фатальных нарушений ритма и внезапной кардиальной смерти. Особенно важно выявить влияние ги-

пер- и гипогликемии на развитие кардиальных нарушений. Новые технологии непрерывного мониторинга глюкозы (Continuous Glucose Monitoring System – CGMS), пришедшие в диабетологию в течение последних лет, позволили выявить как периоды гипергликемии, в которых пациенты обычно находятся примерно 13 ч в сутки, так и кратковременные эпизоды скрытых гипогликемий и высокую вариабельность гликемии в течение суток, что невозможно было выявить с помощью обычного самоконтроля. Суточное непрерывное мониторирование уровня глюкозы (СНМГ) автоматически измеряет гликемию каждые 5 мин, что составляет 288 раз в сутки. В последнее время в клинике кафедры эндокринологии РМАНПО внедрено одновременное мониторирование гликемии и электрокардиографии (ЭКГ) – **глюкокардиомониторирование**, которое дает уникальную возможность исследования влияния разных уровней гликемии на динамику сердечного ритма у больных СД 2 с высоким сердечно-сосудистым риском. Это позволяет на ранних этапах выявлять группу риска по развитию желудочковых нарушений ритма, синдрома приобретенного длинного интервала QT, а также оценивать влияние гипергликемии, гипогликемии и резких колебаний гликемии на вариабельность сердечного ритма и функциональное состояние миокарда с целью разработки методов профилактики развития фатальных аритмий и внезапной кардиальной смерти [12]. Проведенные исследования установили достоверную зависимость кардиальной патологии от изменений уровня гликемии. Так, было установлено, что гипергликемия в ночные часы снижает влияние парасимпатической нервной системы на артериальное давление (АД), что приводит к повышению частоты сердечных сокращений и АД, особенно диастолического АД [12]. Не менее опасным, чем гипергликемия, является снижение сахара крови: гипогликемия влияет на развитие сердечно-сосудистой патологии, что было достоверно установлено в исследованиях ACCORD, ADVANCE, VADT и др. [14–16]. Так, в исследовании ACCORD у больных СД 2, достигших снижения уровня HbA<sub>1c</sub> менее 6,5%, частота летальных исходов возросла на 20% по сравнению с группой стандартного лечения. В исследовании ADVANCE частота тяжелых гипогликемий в группе интенсивной терапии была почти в 2 раза выше, чем в группе стандартного лечения: 150 против 81. В исследовании VADT наблюдалась более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений в группе интенсивной терапии по сравнению со стандартной терапией: 29,3 и 25,9% соответственно. Эти результаты заставили мировое сообщество задуматься, стоит ли так интенсивно лечить СД 2, если это сопряжено со значительным увеличением смертности.

Исследования глюкокардиомониторирования, проведенные на кафедре эндокринологии РМАНПО, достоверно показали непосредственную зависимость возникновения опасных для жизни кардиальных нарушений от асимптомных гипогликемий: немедленное возникновение изменений ЭКГ, регистрируемых при ЭКГ-мониторировании в ответ на асимптомное снижение уровня гликемии крови, зарегистрированных при СНМГ [12].

Таким образом, с одной стороны, хорошая компенсация СД сочетается со снижением частоты сосудистых осложнений, а с другой стороны, слишком интенсивная терапия СД 2 может привести к гипогликемиям и повышению смертности больных от кардиальных осложнений, в связи с чем целью лечения СД является возможно более полная компенсация нарушений углеводного обмена без излишней интенсификации терапии.

В настоящее время согласно рекомендациям ВОЗ, IDF, ADA, Американской ассоциации клинических эндокринологов (AAACE) и Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) разработаны Алгоритмы индивидуализированного выбора целей терапии СД по HbA<sub>1c</sub> для снижения риска раз-

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA <sub>1c</sub>			
	Возраст		
	молодой	средний	пожилой и/или ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии; HbA <sub>1c</sub> , %	<6,5	<7,0	<7,5
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии; HbA <sub>1c</sub> , %	<7,0	<7,5	<8,0
<b>Данным целевым уровням HbA<sub>1c</sub> будут соответствовать следующие целевые значения пре- и постприандиального уровня глюкозы плазмы</b>			
HbA <sub>1c</sub> , %	Глюкоза плазмы		
	натощак/перед едой, ммоль/л	через 2 ч после еды, ммоль/л	
<6,5	<6,5	<8,0	
<7,0	<7,0	<9,0	
<7,5	<7,5	<10,0	
<8,0	<8,0	<11,0	

вития микро- и макрососудистых осложнений, 2017 г. (см. таблицу) [17].

#### Главные цели лечения СД 2 включают:

1. Достижение хорошего метаболического контроля: устранение симптомов гипергликемии и дислипидемии.
2. Предупреждение острых осложнений: гипогликемий и декомпенсации диабета.
3. Предупреждение развития поздних сосудистых осложнений.

Для достижения поставленных целей необходим регулярный самоконтроль гликемии. Последние российские рекомендации 8-го выпуска 2017 г. [17] сохранили частоту измерений, предложенную в предыдущем, 7-м издании. В 7-м издании рекомендации по сравнению с предыдущей, 6-й, версией рекомендуют усилить самоконтроль и увеличить частоту измерений гликемии как при СД 1, так и при СД 2. При СД 1 без осложнений: с не менее 3 до не менее 4 раз в день; в дебюте заболевания и при декомпенсации – несколько раз в сутки. При СД 2 на диете – не менее 1 раза в неделю в разное время суток; на пероральных сахароснижающих препаратах или базальном инсулине – не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 3 раз в сутки) в неделю; на готовых смесях инсулина – не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 3 раз в сутки) в неделю. При наличии кардиальных осложнений СД частота и важность самоконтроля значительно увеличиваются.

В настоящее время вылечить СД невозможно, но им можно хорошо управлять. Успех лечения/управления СД во многом зависит от того, насколько пациент вовлечен в программу терапии, от его знаний о своем заболевании, мотивации, поведения, обучения принципам самоконтроля [12, 18]. **Самоконтроль** – это самостоятельное регулярное измерение гликемии пациентом в целях поддержания уровня гликемии возможно ближе к нормальным показателям или рекомендуемым лечащим врачом для поддержания хорошего самочувствия, высокой работоспособности, повышения качества жизни и профилактики осложнений. Самоконтроль гликемии может быть рутинным для исследования степени компенсации углеводного обмена и изменения в случае необходимости дозы инсулина, питания или физической активности. Экстренный самоконтроль проводится при резком изменении самочувствия для выявления гипогликемии или декомпенсации СД в целях немедленного устранения этих нарушений. Гликемический профиль включает измерение глюкозы крови натощак, до и через 2 ч после основных приемов пи-

щи (завтрак, обед, ужин), перед сном, в середине ночи. Самоконтроль необходим до и после физической нагрузки, при возникновении интеркуррентных заболеваний. Исследователи подсчитали, что при СД умение управлять диабетом и успех лечения на 95% зависят от самого пациента, так как пациент сам осуществляет контроль гликемии и сам принимает решение о необходимости коррекции сахароснижающей терапии: изменяет дозу вводимого инсулина или других сахароснижающих препаратов, корригирует количество хлебных единиц в диете и физическую активность.

Единственным способом предотвратить или отсрочить развитие грозных осложнений СД является ранняя диагностика заболевания и строгий контроль гликемии с поддержанием уровня сахара крови как можно ближе к нормальным показателям у здоровых лиц. Самоконтроль при СД не самоцель, а средство для улучшения компенсации заболевания, улучшения качества жизни и профилактики развития осложнений.

В настоящее время для измерения глюкозы имеется целый ряд различных глюкометров как отечественного, так и импортного производства. Требования к современным глюкометрам не ограничиваются только высокой точностью измерения, получение результатов должно быть быстрым, использование – удобным, а освоение работы с глюкометром – легким.

Согласно стандарту ISO 15197: 2013 глюкометр признается точным, если при сахаре крови менее 5,6 ммоль/л – отклонение от истинного составляет не более 0,8 ммоль/л в большую или меньшую сторону, а при сахаре 5,6 ммоль/л или больше – отклонение не превышает 15% в большую или меньшую сторону.

Этим требованиям отвечает глюкометр Контур Плюс (Contour Plus) [19], который появился на российском рынке в 2015 г. За это время глюкометр Контур Плюс зарекомендовал себя как один из современных и недорогих глюкометров. Инновационная мультимпульсная технология повышает точность измерения за счет многократной оценки одного образца крови, что делает точность глюкометра сопоставимой с лабораторной. По своим параметрам глюкометр Контур Плюс соответствует Международному стандарту ISO 15197:2013.

Глюкометр выполнен из качественного и прочного пластика, имеет стильный внешний вид, небольшие размеры (77×57×19 мм) и вес (47,5 г), инструкцию на русском языке и гарантию 5 лет. Он предназначен для индивидуального использования, т.е. для самоконтроля гликемии пациента-

Внешний вид глюкометра Контур Плюс.



ми с СД, и действительно очень прост и удобен как в освоении, так и в эксплуатации для пациентов любого возраста, в том числе и для пациентов с кардиоваскулярной патологией.

Экран глюкометра крупный, занимает больше половины всей лицевой поверхности (см. рисунок). На черном корпусе хорошо выделяется область экрана, кнопки управления и порт, в который легко вставляется тест-полоска. Время измерения – 5 с. Диапазон измерения гликемии от 0,6 до 33,3 ммоль/л. В памяти глюкометра могут храниться 480 измерений гликемии с указанием времени и даты.

Глюкометр имеет два основных режима работы.

Режим L1 – основной:

- дает краткую информацию о повышенных и пониженных значениях гликемии за 7 дней;
- средние значения за 14 дней;
- память на 480 измерений.

Режим L2 – расширенный:

- дает краткую информацию о повышенных и пониженных значениях гликемии за 7 дней;
- средние значения гликемии за 7, 14 и 30 дней;
- память на 480 измерений;
- метки «до еды» и «после еды»;
- средние значения до и после еды за 30 дней;
- настраиваемые напоминания о проведении тестирования через 2 ч 30 мин (2,5), через 2 ч (2,0), через 1 ч 30 мин (1,5) или через 1 ч (1,0) после еды;
- личные настройки высоких и низких значений.

Результаты измерения глюкозы с помощью специально го кабеля можно перенести на компьютер и при наличии программного обеспечения по контролю диабета Глюко-Контроль их можно анализировать, строить графики и таблицы.

В глюкометре Контур Плюс применяется технология «Без кодирования». Это означает, что глюкометр самостоятельно считывает характеристики каждой тест-полоски при ее введении в прибор. Глюкометр также автоматически распознает результаты, полученные при использовании контрольного раствора. Пациенту не нужно вводить код тест-полосок вручную, менять кодирующий чип или кодирующую полоску, проверять код каждой новой упаковки тест-полосок. Технология «Без кодирования» устраняет риск неточных результатов, связанных с неправильным кодированием, так как для части пациентов вве-

дение кода проблематично. Неправильно кодированные приборы могут давать результат со средней ошибкой до 43% [20]. Отклонение результата анализа может составлять до 4 ммоль/л, что особенно опасно при расчете дозы инсулина для коррекции гликемии.

Для прокалывания кожи используется автоматическая ручка для прокалывания Микролет 2 (Microlet 2), которая дается в комплекте с глюкометром. Процедура прокалывания малоблезненная благодаря игле с гладким силиконовым покрытием. Тест-полоска сама втягивает кровь, а звуковой сигнал сообщает о заполнении тест-полоски. Если одной капли крови окажется недостаточно, глюкометр дважды издаст звуковой сигнал, а на экране появится изображение незаполненной полоски. В течение 30 с можно добавить кровь на ту же полоску – это технология «Второй шанс», которая позволяет более экономно использовать полоски.

Глюкометр также издает звуковой сигнал при готовности прибора к работе и при завершении измерения. Звуковой сигнал может быть включен или отключен при осуществлении настройки прибора.

Для проведения анализа требуется маленькая капля крови – всего 0,6 мкл, причем получить ее можно не только из пальца руки, но и из альтернативных мест – например из ладони. Глюкометр обладает высокой точностью измерения при широком диапазоне гематокрита (0–70%) и отсутствии влияния мальтозы на результаты измерения. Прием парацетамола, витамина С и употребление ряда других препаратов и продуктов также практически не влияет на точность результата.

Глюкометр работает от 2 стандартных 3-вольтовых батареек серии DL2032 или CR2032, которые всегда имеются в продаже, просто заменяются и рассчитаны на 1000 измерений или примерно на 1 год эксплуатации. Срок годности тест-полосок не зависит от момента, когда был открыт флакон, что удобно пациентам, которые измеряют сахар крови относительно редко.

Благодаря оптимальным размерам прибор очень удобно держать в руке. Он компактный и удобный для переноски. Футляр для переноски прибора удобен и позволяет проводить измерения глюкозы, не вынимая прибор из футляра, что очень удобно в дороге и на отдыхе.

Во многих городах РФ имеются сервисные центры, в которых осуществляется гарантийное обслуживание, где пациенты могут пройти обучение пользованию прибором, бесплатно заменить прибор в случае его неисправности, купить и заменить батарейку, получить консультацию по использованию глюкометра. Кроме того, круглосуточно действует бесплатный телефон «Горячей линии».

Таким образом, глюкометр Контур Плюс представляет собой прекрасное сочетание передовых технологий и простоты в достижении точности результатов тестирования.

Постоянный самоконтроль гликемии, осуществляемый с помощью современного и надежного глюкометра Контур Плюс, крайне необходим пациентам с СД и сердечно-сосудистой патологией для предотвращения развития острых кардиоваскулярных осложнений и продления жизни.

#### Литература/References

1. IDF Diabetes Atlas. 6-th edition. 20166. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. [www.who.int](http://www.who.int)
3. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
5. Структура сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в РФ за 2004 г. Клиническая медицина. 2005; 1: 3–8. / Структура serdechno-sosudistoi zabolavaemosti i smertnosti v RF za 2004 g. *Klinicheskaia meditsina*. 2005; 1: 3–8. [in Russian]

6. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
7. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1141–7.
8. Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, Kuller L. Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention trial Research Group. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 493–9.
9. Kannel WB, Mc Gree DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Frammingam study. *JAMA* 1979; 241: 2035–8.
10. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и пути по ее снижению. *Кардиология*. 2009; 2: 267–72. / Oshchepkova E.V. Smernost' naseleniia ot serdechno-sosudistykh zabollevanii v Rossiiskoi Federatsii i puti po ee snizheniiu. *Kardiologiya*. 2009; 2: 267–72. [in Russian]
11. Бетуганова Л.В., Эльгаров А.А., Байсултанова М.Г. и др. Инфаркт миокарда: частота, половозрастные, профессиональные и клинические особенности. *Кардиосоматика*. 2014; 2: 10–14. / Betuganova L.V., Elgarov A.A., Baysultanova M.B. et al. Myocardial infarction: frequency, professional, clinical and sex-related peculiarities, medical rehabilitation. *Cardiosomatics*. 2014; 2: 10–14. [in Russian]
12. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М.: GEOTAR-Медиа, 2014; с. 1032. / Ametov A.S. Sakharnyi diabet 2 tipa. Problemy i resheniia. Uchebnoe posobie. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2014; с. 1032. [in Russian]
13. The Task Force on Diabetes and cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 464–6.
14. ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
15. ADVANCE Collaborative Group Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
16. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.
17. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.П. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. 8-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (1S): 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*. 2017; 20 (1S): 1–112. [in Russian]
18. Анциферов М.Б., Котешкова О.М. Управление сахарным диабетом: организация и значение самоконтроля. *Трудный пациент*. 2009; 7 (10). / Antsiferov M.B., Koteshkova O.M. Upravlenie sakharnym diabetom: organizatsiia i znachenie samokontroliia. *Trudnyi patsient*. 2009; 7 (10). [in Russian]
19. Глюкометр Контур Плюс. <http://diabetes.ascensia.com.ru/homepage/> / Gliukometr Kontur Plus. <http://diabetes.ascensia.com.ru/homepage/> [in Russian]
20. Baum et al. Improving the Quality of Self-Monitoring Blood Glucose Measurement: A Study in Reducing Calibration Errors. *DiabTech Ther*. 2006; 8(3): 347-57.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кочергина Ирина Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: kii7@yandex.ru

# Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога

Д.А.Сычев, Г.Н.Шуев<sup>✉</sup>, Е.С.Торбенков, М.А.Адриянова

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

<sup>✉</sup>shuevgrigorii@gmail.com

В настоящее время клиническая фармакогенетика является перспективной технологией персонализированной медицины, позволяющей индивидуализировать подход к оценке факторов риска развития заболевания, их профилактики и лечения с применением лекарственных средств (ЛС). Индивидуальный фармакологический ответ на ЛС определяется однонуклеотидными полиморфизмами в генах, кодирующих белки – участники биотрансформации ЛС в организме человека. Нами изучена роль полиморфного маркера *CYP2C9\*3* в ответе на варфарин, полиморфизма гена *CYP2C9* в развитии НПВП-гастропатии, аллельного варианта *CYP2D6\*4* в замедлении биотрансформации трициклических антидепрессантов, *CYP2C19\*2* в снижении эффективности клопидогрела, полиморфизма *SLCO1B1\*5* в частоте нежелательных лекарственных реакций статинов и др. Также нами показаны этнические особенности распределения аллельных вариантов генов. Предложен модуль «Фармакогенетика» в рамках внедрения компьютеризированных систем поддержки принятия решений. Таким образом, фармакогенетическое тестирование – перспективный инструмент персонализированной медицины, готовый к активному внедрению в клиническую практику с целью повышения эффективности и безопасности медикаментозной терапии.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, клиническая фармакология, SNP, ген, однонуклеотидный полиморфизм, цитохром P450, транспортеры, неблагоприятные побочные реакции.

**Для цитирования:** Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 61–68.

## Review

### Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion

D.A.Sychev, G.N.Shuev<sup>✉</sup>, E.S.Torbenkov, M.A.Adrijanova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

<sup>✉</sup>shuevgrigorii@gmail.com

#### Abstract

Currently, clinical pharmacogenetics is a promising technology of personalized medicine. This makes it possible to assess risk factors for the development of the disease and adverse drug reactions better. Single nucleotide polymorphisms of the ADME determine an individual pharmacological response. We studied the role of *CYP2C9\*3* in response to warfarin, the association between *CYP2C9* and NSAID-gastropathies, the association between *CYP2D6\*4* and the bio-transformation of tricyclic antidepressants, the association between *CYP2C19\*2* and the efficacy of clopidogrel, the association between *SLCO1B1\*5* and statin-induced myopathies. We showed ethnic features of the distribution of allelic variants of genes.

We proposed the module "Pharmacogenetics" in the framework of the introduction of computerized decision support systems. Thus, pharmacogenetic testing is a promising tool for personalized medicine, to improve the quality of therapy.

**Key words:** pharmacogenetics, clinical pharmacology, SNP, gene, single nucleotide polymorphism, cytochrome P450, transporter, adverse drug reactions.

**For citation:** Sychev D.A., Shuev G.N., Torbenkov E.S., Adrijanova M.A. Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 61–68.

Персонализированная или прецизионная медицина – это новая доктрина современного здравоохранения, в основе которой лежит использование новых методов молекулярного анализа (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, микробиомика) для улучшения оценки предрасположенности (прогнозирование) к болезням и их «управления» (профилактика и лечение) [1]. Перспективность развития персонализированной медицины в России неоднократно подчеркивалась в выступлениях министра здравоохранения Российской Федерации В.И.Скворцовой: «Стратегия развития медицинской науки... призвана... обеспечить вхождение страны в новую персонализированную медицину, предполагающее не уход от традиционной медицины, а формирование на основе традиционного базиса персонализированного подхода к каждому человеку с учетом индивидуальной фармакокинетики» [2]. Персонализированная медицина является перспективным направлением в стратегии научно-технологического развития России до 2035 г., подписанной президентом РФ в 2016 г. [3].

Сутью методологии персонализированной медицины является подход к оказанию медицинской помощи на основе индивидуальных характеристик пациентов, для чего они должны быть распределены в подгруппы в зависимости от предрасположенности к болезням и ответу на то или иное вмешательство [1]. При этом профилактические и лечебные вмешательства должны быть применены у тех, кому они действительно пойдут на пользу, будут безопасны и приведут к уменьшению затрат. Разработка и внедрение технологий персонализированной медицины регламентированы в Стратегии развития медицинской науки в РФ до 2025 г. [4]. В настоящее время из всех технологий персонализированной медицины в клиническую практику активно входит фармакогенетическое тестирование [5].

Клиническая фармакогенетика – это раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на индивидуальный фармакологический ответ (эффективность и безопасность применения лекарственных средств – ЛС – у пациентов). От фармакогенетики необходимо отличать понятие

фармакогеномика, под которой понимается влияние всего генома на развитие индивидуального фармакологического ответа. Переход от фармакогенетики к фармакогеномике станет возможен в будущем, когда будет доступным для клиники полногеномный анализ, а также, что важнее, клиническая интерпретация подобных исследований [6].

Генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ, представляют собой точечные мутации, так называемые однонуклеотидные полиморфизмы, или *single nucleotide polymorphism* (SNP). Именно существование однонуклеотидных полиморфизмов в том или ином гене может определять генетически обусловленный вклад в индивидуальный фармакологический ответ [6]:

- высокую эффективность при применении ЛС;
- развитие неблагоприятных побочных реакций [7];
- резистентность (низкая эффективность или вообще отсутствие терапевтического эффекта) при применении ЛС.

Однонуклеотидные полиморфизмы, определяющие генетически обусловленный индивидуальный фармакологический ответ, могут быть в генах, кодирующих белки, которые принимают участие в следующих процессах [6]:

1) фармакокинетики, когда гены кодируют ферменты биотрансформации и белки-транспортёры ЛС (Р-гликопротеин, транспортёры органических анионов, транспортёры органических катионов и т.д.), принимающие участие в процессах всасывания, распределения и выведения;

2) фармакодинамике, когда гены кодируют молекулы-мишени ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и т.д.), белки, сопряженные с молекулами-мишенями ЛС (G-белки и т.д.) или участвующие в патогенетических путях заболевания, при котором применяется ЛС (например, ген, кодирующий NO-синтазу – NOS).

Однонуклеотидные полиморфизмы характерны как для генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации (изоферменты цитохрома P450, бутирилхолинэстераза, параоксоназа), так и II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансфераза, тиопуриметилтрансферазаэпоксид гидролаза). При этом, в зависимости от того, к каким последствиям для скорости и интенсивности биотрансформации ЛС приводит носительство (гетерозиготное/гомозиготное) или отсутствие носительства (*wild type*, или «дикий» генотип) однонуклеотидного полиморфизма, пациенты могут быть разделены на несколько групп [6].

- **Распространенные метаболизаторы** (*extensive metabolizers*, EM) – пациенты с обычной скоростью биотрансформации определенных ЛС, так как не несут однонуклеотидных полиморфизмов по тому или иному гену, кодирующему фермент биотрансформации, т.е. они имеют «дикий» генотип. Для этих пациентов, как правило, эффективны и безопасны стандартные (регламентированные инструкцией) режимы дозирования в виде средних доз.
- **Медленные метаболизаторы** (*poor metabolizers*, PM) – пациенты со сниженной скоростью биотрансформации определенных ЛС. Обычно такие пациенты являются гомозиготами или гетерозиготами (иногда выделяют как *intermedium metabolizers*, IM) по однонуклеотидному полиморфизму того или иного гена, кодирующего фермент биотрансформации. У таких пациентов происходит синтез «дефектного» фермента, либо вообще отсутствует соответствующий фермент биотрансформации, в результате чего ферментативная активность снижается (гетерозиготное носительство) или может полностью отсутствовать (гомозиготное носительство).

У медленных метаболиторов ЛС, которые изначально являются активными соединениями, при стандартном режиме дозирования накапливаются в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению серьезных неблагоприятных побочных реакций. Например, нами установлено, что у пациентов с фибрилляцией предсердий – гетерозигот и гомозигот по однонуклеотидному полимор-

физму *CYP2C9\*3* (генотипы *CYP2C9\*1/\*3* и *CYP2C9\*3/\*3* соответственно) при назначении антикоагулянта из группы антагонистов витамина К варфарина в средней дозе (5 мг/сут) отмечаются более высокие, по сравнению с пациентами с «диким» генотипом (*CYP2C9\*1/\*1*), значения минимальной равновесной концентрации варфарина, и, следовательно, чаще отмечается чрезмерная гипокоагуляция и развитие кровотечений [8–11]. Однако нами установлено отсутствие влияния полиморфизма гена *CYP2C9* на эффективность и безопасность лечения пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих другие препараты из группы антагонистов витамина К – аценокумарола и фенилина [12, 13], это связано с тем, что в метаболизме аценокумарола (как R- так и S-изомера) принимает участие не только *CYP2C9*, но и другие изоферменты цитохрома P450 (так называемые шунтирующие пути биотрансформации), а в метаболизме фенилина *CYP2C9* вообще не принимает участие (по данным исследования *in silico*). Кроме того, полиморфизм гена *CYP2C9* был ассоциирован с развитием эрозивно-язвенных поражений и желудочно-кишечных кровотечений при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с остеоартрозом, в связи с тем, что *CYP2C9* – основной фермент биотрансформации всех НПВП (кроме ацетилсалициловой кислоты) [14]. Нами было показано, что у гетерозигот и гомозигот по аллельному варианту *CYP2D6\*4*, который ассоциируется с замедлением биотрансформации трициклических антидепрессантов, чаще развивались неблагоприятные побочные реакции (нарушения ритма, чрезмерная седация, агитация) по сравнению с носителями дикого генотипа [15–17]. Также, по нашим данным, именно пациенты с хронической сердечной недостаточностью, гетерозиготы и гомозиготы по *CYP2D6\*4*, чаще нуждались в более низких дозах β-адреноблокатора метопролола (подбирается по частоте сердечных сокращений, артериальному давлению, симптомам сердечной недостаточности) по сравнению с пациентами – носителями дикого генотипа [17, 18].

С другой стороны, если ЛС является пролекарством (т.е. действует не само ЛС, а его активный метаболит, образующийся из исходного ЛС в ходе биотрансформации, как правило, в печени), то у медленных метаболиторов образуется меньше активного метаболита, что может привести к неэффективности лечения. Например, по нашим данным, у пациентов гетерозигот и гомозигот по аллельному варианту *CYP2C19\*2* (генотипы *CYP2C19\*1/\*2* и *CYP2C19\*2/\*2*, соответственно) при назначении антиагреганта клопидогрела при остром коронарном синдроме в средних дозах (нагрузочная доза – 300 мг/сут и поддерживающая – 75 мг/сут) в крови регистрируются более низкие, по сравнению с пациентами с «дикими» генотипами (*CYP2C19\*1/\*1*), концентрации активного метаболита, обладающего антиагрегантным действием, следовательно, у этих пациентов чаще выявляется высокая остаточная реактивность тромбоцитов и чаще развиваются тромбозы коронарных стентов и другие сердечно-сосудистые события (на фоне применения комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела), т.е. лечение оказывается малоэффективным [19–21]. Это подтверждено нами при проведении метаанализа отечественных исследований по фармакогенетике клопидогрела. По аналогии, когда при артериальной гипертензии применялся антагонист ангиотензиновых рецепторов лозартан (также является пролекарством), у пациентов гетерозигот и гомозигот по аллельному варианту *CYP2C19\*2* отмечалась более низкая концентрация активного метаболита лозартана E-3174 в моче [22, 23]. При этом данный феномен, выявленный для лозартана, нами был использован для оценки активности *CYP2C9* у пациентов после установки механических протезов клапанов сердца и получающих антикоагулянт варфарин в условиях полипрагмазии: чем выше была кон-

центрация метаболита лозартана E-3174 в моче, тем большая доза варфарина была необходима пациентам для поддержания терапевтического уровня гипокоагуляции [23].

• **Сверхактивные или быстрые метаболитаторы** (ultra extensive metabolizers, UM) – пациенты с повышенной скоростью биотрансформации определенных ЛС.

Причиной этого явления могут быть однонуклеотидные полиморфизмы, приводящие к синтезу фермента с высокой активностью. Например, аллельный вариант *CYP2C19\*17*: у гетерозигот (генотип *CYP2C19\*1/\*17*) и гомозигот (генотип *CYP2C19\*17/\*17*) при применении ингибитора протонного насоса омепразола в стандартных дозах (20–40 мг/сут) отмечаются более низкие концентрации данного ЛС в крови по сравнению с носителями «дикого» генотипа и низкая эффективность эрадикационной антихеликобактерной терапии [24, 25]. Есть данные, что у гетерозигот (генотип *CYP2C19\*1/\*17*) и гомозигот (генотип *CYP2C19\*17/\*17*) при применении антиагреганта клопидогрела образуется больше активного метаболита и увеличивается риск кровотечений при его применении [20–21].

Причиной фенотипа «быстрого метаболитатора» также может быть дупликация (удвоение) или даже мультипликация (умножение) функционально «нормальных» аллелей (в которых нет никаких однонуклеотидных полиморфизмов), что характерно для *CYP2D6* [26]. У этой категории пациентов также регистрируют низкие значения концентраций ЛС-субстратов соответствующих изоферментов цитохрома P450. Методики детекции мультипликации функционально «нормальных» аллелей, пригодных для клинической практики, находятся в стадии разработки.

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих транспортеры органических веществ, также приводят к изменениям фармакокинетики, так как эти белки располагаются на мембранах энтероцитов, гепатоцитов, нефроцитов и таким образом участвуют в процессах всасывания, распределения и выведения ЛС. Наиболее известными группами таких протеинов являются группа белков транспортеров растворенных веществ (solute carrier group, SLC) и Р-гликопротеин [27].

Например, одна из функций гена *SLCO1B1*, кодирующего транспортер органических анионов, перенос (так называемый инфлюкс) ряда ксенобиотиков, в том числе и препаратов группы макролидов и статинов из крови внутрь гепатоцита.

В некоторых работах показано, что независимо от активности *CYP3A4* изменялся метаболизм эритромицина у носителей полиморфизма *SLCO1B1\*5*, который определял нарушение работы белка-транспортера, что приводило к снижению скорости поступления эритромицина в гепатоцит и, как следствие, снижению скорости метаболизма антибиотика [28]. Широко известна роль этого полиморфизма в развитии миопатии при применении симвастатина, так, в 2008 г. опубликованы результаты полногеномного ассоциативного анализа (GWAS), где было показано, что у носителей полиморфизма *SLCO1B1\*5* в гетерозиготном (*SLCO1B1\*1/\*5*) и гомозиготном (*SLCO1B1\*5/\*5*) состояниях риск развития миопатии при применении симвастатина увеличивался в 3 и 17 раз соответственно [29]. Изучена частота носительства этого полиморфизма в российских популяциях, обнаружена высокая распространенность гетерозиготного и гомозиготного носительства однонуклеотидного полиморфизма *SLCO1B1\*5* у пациентов с гиперлипидемией, и при назначении таким пациентам статинов можно ожидать развития нежелательных побочных реакций, в том числе рабдомиолиза (нами продемонстрировано увеличение периода полувыведения, максимальной концентрации и площади под фармакокинетической кривой аторвастатина у пациентов с гиперлипидемией) [30–34]. У пациентов с сердечной недостаточностью и постоянной формой фибрилляции предсердий обнаруже-

но влияние полиморфизма *C3435T* гена *ABCB1*, кодирующего транспортер Р-гликопротеин, на уровень равновесной концентрации сердечного гликозида дигоксина в плазме крови и частоту развития симптомов гликозидной интоксикации [35]. Однако при изучении фармакокинетики нового орального антикоагулянта апиксабана у больных с острым кардиоэмболическим инсультом статистически значимых различий между группами с разными генотипами по полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* обнаружено не было [36].

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих молекулы-мишени для ЛС или белки, сопряженные с ними, могут изменять фармакодинамику ЛС без влияния на фармакокинетические процессы. Например, молекулой-мишенью для антикоагулянтов из группы антагонистов витамина К (варфарин, аценокумарол, фенилин) является I субъединица фермента витамин К эпоксидредуктазы (*VKORC1*) [37–40]. У носителей генотипа *AA* по однонуклеотидному полиморфизму *G1639A* гена *VKORC1* отмечается высокая чувствительность к антагонистам витамина К, поэтому, по нашим данным, для пациентов с фибрилляцией предсердий с генотипами *AA* и *GA* необходима для поддержания терапевтического уровня гипокоагуляции (диапазон международного нормализованного отношения 2–3) более низкая поддерживающая доза всех трех применяемых в России препаратов из этой группы: варфарина, аценокумарола и фенилина [13]. У пациентов, принимающих данные препараты, изучены полиморфизмы и других генов, влияющих на фармакодинамику антагонистов витамина К, – *CYP4F2*, *GGCX* [32–34]. Еще один пример ассоциации генетического полиморфизма, не связанного с изменением фармакодинамики: нами обнаружено, что полиморфизмы генов *IL4* и *IL4-Ralfa* могут быть ассоциированы с развитием аллергических реакций при применении β-лактамных антибиотиков у пациентов с внебольничной пневмонией [41–44].

Следует отметить, что частота генотипов по полиморфизмам генов, для которых нами была выявлена ассоциация с «нарушением» фармакологического ответа (развитие неблагоприятных побочных реакций или неэффективность лечения), значительно варьировала у представителей разных этнических групп, проживающих в многонациональных регионах РФ. Мы изучили частоту аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *ABCB1*, *SLCO1B1* среди русских, чукчей, якутов, нанайцев, эвенов, даргинцев, лакцев, аварцев, черкесов, карачаевцев, чеченцев, калмыков, лезгин, курдов, казахов, азербайджанцев [30, 37, 45]. Эти исследования являются основой для понимания этнической чувствительности к ряду ЛС, а также могут использоваться для определения приоритетности внедрения фармакогенетических исследований в клиническую практику того или иного региона РФ.

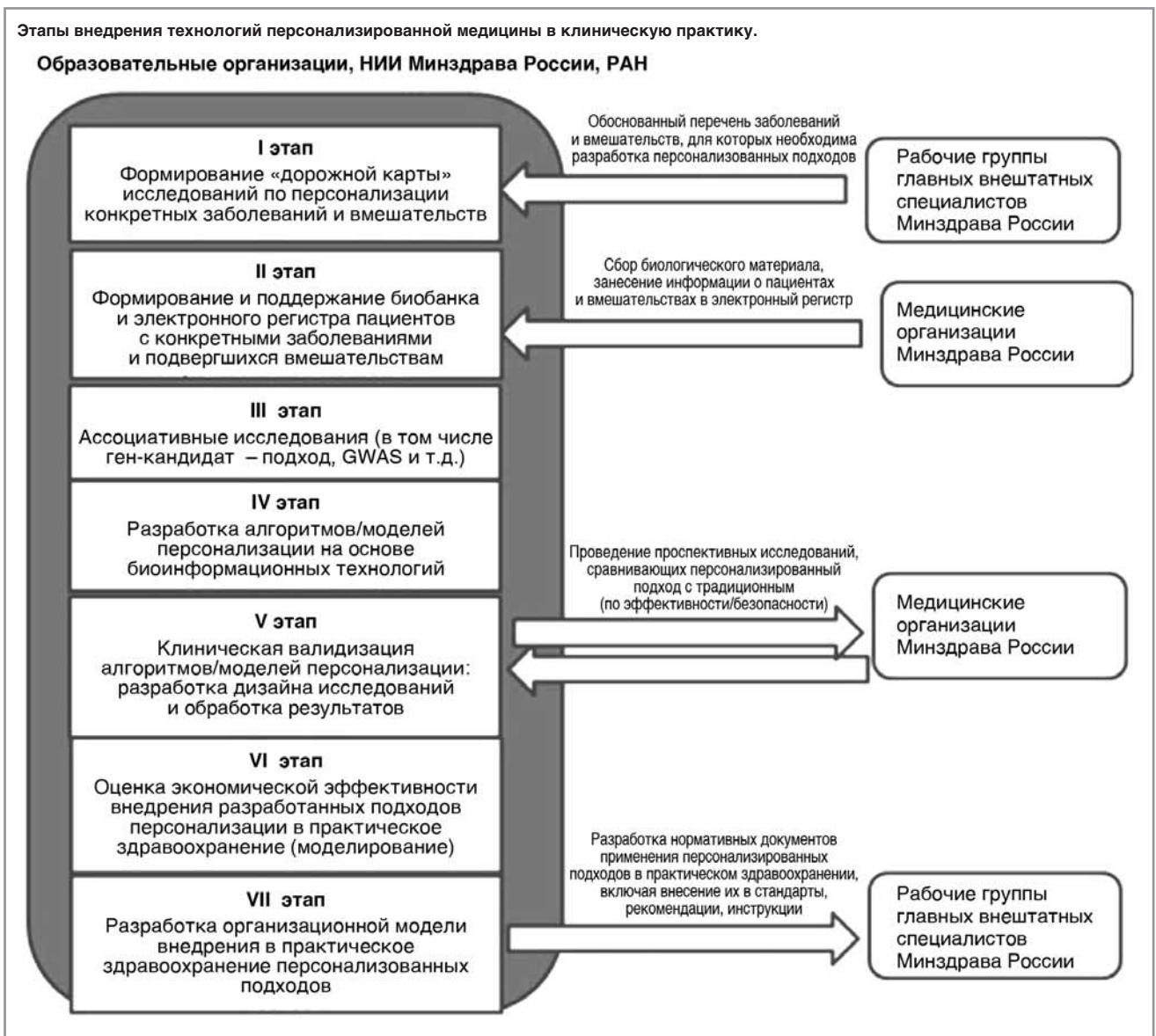
Выявление подобного рода генетических особенностей будет способствовать прогнозированию индивидуально-фармакологического ответа (развитие неблагоприятной побочной реакции и/или резистентность к лечению), что возможно путем проведения у пациента фармакогенетического тестирования [5, 46]. **Фармакогенетический тест** – это выявление конкретных генотипов по однонуклеотидным полиморфизмам (генотипирование пациентов), ассоциированных с изменением фармакологического ответа. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР) в разных вариантах (наши первые исследования – ПЦР ПДРФ, затем ПЦР в режиме реального времени). При этом в качестве источника ДНК для ПЦР нами используется кровь или буккальный эпителий больного [6]. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному однонуклеотидному по-

лиморфизму. Как правило, врач – клинический фармаколог интерпретирует результаты фармакогенетического теста, формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования для конкретного пациента. При этом особую важность для клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования приобретает разработка алгоритмов персонализации выбора ЛС и их режимов дозирования на основе результатов фармакогенетического тестирования, а также доказательство эффективности их использования в проспективных сравнительных исследованиях. Нами показано, что применение комплексного алгоритма выбора индивидуальной дозы антикоагулянта варфарина на основе фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* и *VKORC1*, по сравнению со стандартным дозированием, способствует снижению частоты кровотечений, эпизодов чрезмерной гипокоагуляции, уменьшению периода подбора дозы препарата [9–11]. В условиях стационара подобный фармакогенетический подход приводил к уменьшению длительности госпитализации (за счет ускорения подбора дозы), увеличению доли пациентов, выписанных с терапевтическим уровнем гипокоагуляции (МНО 2-3), а в амбулаторных условиях – к уменьшению частоты тромботических осложнений. Нами также проведен клинико-экономический анализ применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина [47]. Оказалось, что затраты на оказание ме-

дицинской помощи были меньше почти в 2 раза у пациентов, у которых проводилось фармакогенетическое тестирование. Все это создает основу для повышения доступности фармакогенетического тестирования для пациентов, что подтверждается выполненными нами анализами рынка фармакогенетических тестов в РФ: за период с 2011 по 2014 г. количество коммерческих лабораторий, которые предлагали выполнение фармакогенетических тестов, увеличилось в 2 раза, увеличилась доля корректно составленных заключений по результатам тестирования, снизилась в 2 раза стоимость теста (на примере фармакогенетики варфарина) и уменьшился в 2 раза срок выполнения тестов.

Внедрение фармакогенетического тестирования требует формирования у врачей и, прежде всего, врачей – клинических фармакологов компетенций в области клинической фармакогенетики. Нами с 2013 г. реализуется образовательная программа для врачей (цикл повышения квалификации) «Клиническая фармакогенетика с основами персонализированной медицины» [10].

Также перспективным методом эффективной имплементации фармакогенетического тестирования является разработка и внедрение **компьютеризированных систем поддержки принятия решений** [48, 49]. Нами разработан модуль «Фармакогенетика» программного продукта для клинических фармакологов PharmSuite, позволяющий в автоматическом режиме проводить клиническую интер-





претацию результатов фармакогенетического тестирования для персонализации применения антикоагулянтов, антиагрегантов, антидепрессантов, нейролептиков.

Накопленный в нашей стране и за рубежом опыт в области клинической фармакогенетики как технологии персонализированной медицины позволил нам сформулировать этапы внедрения технологий персонализированной медицины в клиническую практику (см. рисунок), которые предусматривают ведущую роль образовательных организаций Минздрава России, НИИ Минздрава России и Российской академии наук (РАН), занимающихся междисциплинарными проблемами персонализированной медицины.

**I этап.** Формирование перечня социально значимых для России заболеваний, а также профилактических и лечебных вмешательств (в том числе применение ЛС, и прежде всего, из перечня жизненно важных препаратов, утвержденных Минздравом России) для которых существуют проблемы эффективности и безопасности и есть возможность разработки подходов к персонализации данных вмешательств (на основе аналитических обзоров зарубежной и отечественной литературы). В качестве пилотного проекта предлагается взять 3–5 заболеваний и соответствующих профилактических и лечебных вмешательств. На основе обоснованного списка заболеваний и вмешательств, для которых необходима разработка персонализированных подходов, должен быть сформирован план исследований («дорожная карта»). Исполнители: рабочие группы главных внештатных специалистов Минздрава России + образовательные организации Минздрава России, НИИ Минздрава России и РАН). Индикаторы: разработанная дорожная карта исследований.

**II этап.** Этот перечень должен стать основой для формирования электронных регистров пациентов с выбранными заболеваниями, «ответами» на профилактические и лечебные вмешательства (в том числе на применение ЛС – параметры эффективности и безопасности) + сбор биологического материала после подписания информированного согласия в соответствии с юридическими нормами по биоэтике и защите персональных данных. Исполнители: клиники образовательных организаций Минздрава России, клиники НИИ Минздрава России и РАН, медицинские организации Минздрава России (стационары и поликлиники). Плюс одновременное формирование биобанка (кровь, моча, плазма, биоптаты, клетки, ДНК) пациентов (транспортировка биоматериала, выделение ДНК, хранение, маркировка) и поддержание электронного регистра пациентов (исполнители: образовательные организации Минздрава России, НИИ Минздрава России и РАН). Индикаторы: количество сформированных биобанков и электронных регистров пациентов.

**III этап.** Проведение ассоциативных анализов (клинических исследований): изучение ассоциаций между геномными (ген-кандидат подход и/или GWAS), транскриптомными, протеомными, метаболомными данными (биомаркерами) и развитием заболеваний, «ответами» на профилактические и лечебные вмешательства (в том числе ЛС) с учетом информации из электронных регистров. Исполнители: образовательные организации Минздрава России, НИИ Минздрава России и РАН. Индикаторы: отчеты и публикации по результатам клинических исследований (возможно, в форме клинических апробаций).

**IV этап.** С помощью биоинформационных технологий разработка моделей/алгоритмов прогнозирования развития заболеваний и персонализации применения профилактических и лечебных вмешательств (в том числе применение ЛС) на основе геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных данных. Кроме того, должен проводиться постоянный скрининг литературы и других источников на предмет уже разработанных алгоритмов/моделей персонализации за рубежом для их

последующей клинической валидации в российской популяции пациентов. Исполнитель: образовательные организации Минздрава России, НИИ Минздрава России и РАН. Индикаторы: запатентованные разработанные модели/алгоритмы.

**V этап.** Клиническая валидация разработанных моделей/алгоритмов прогнозирования развития заболеваний и персонализации применения профилактических и лечебных вмешательств (в том числе применения ЛС) на основе геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных данных: проспективные клинические исследования сравнения персонализированных и традиционных подходов к применению профилактических и лечебных вмешательств (в том числе применения ЛС). Исполнители: клиники образовательных организаций Минздрава России, клиники НИИ Минздрава России и РАН, медицинские организации Минздрава России (ведение пациентов), образовательные организации Минздрава России, НИИ Минздрава России и РАН (геномные, транскриптомные, протеомные, метаболомные исследования). Индикаторы: отчеты и публикации по результатам клинических исследований (возможно, в форме клинических апробаций).

**VI этап.** Оценка экономической эффективности разработанных технологий персонализации профилактических и лечебных вмешательств (в том числе применения ЛС) путем построения фармакоэкономических моделей (так называемое Марковское моделирование). Исполнители: образовательные организации Минздрава России, НИИ Минздрава России и РАН. Индикаторы: отчеты и публикации по фармакоэкономическим анализам.

**VII этап.** Разработка организационной модели внедрения персонализированной технологии в клиническую практику. Исполнители: образовательные организации Минздрава России, НИИ Минздрава России и РАН, профессиональные ассоциации:

- разработка дополнительных образовательных программ повышения квалификации по применению разработанных персонализированных технологий в клиническую практику и включение данных технологий в примерные дополнительные программы повышения квалификации (индикаторы: количество разработанных и реализуемых образовательных программ);
  - создание региональных лабораторий персонализированной медицины (с постановкой в них соответствующих методик), в которых могли бы выполняться исследования по выявлению изученных геномных, транскриптомных, протеомных, метаболомных биомаркеров (индикаторы: количество лабораторий и их мощность);
  - разработка порядка выполнения данных исследований (правила и порядок забора биоматериала, транспортировки, получения результатов, его интерпретации и представления в медицинской документации – в том числе с помощью разработанных компьютерных сервисов – систем поддержки принятия решений), возможно, в виде ГОСТ. Индикаторы: количество разработанных и внедренных в медицинские информационные системы компьютеризированных систем поддержки принятия решений, разработанный ГОСТ;
  - внесение данной технологии в стандарты, клинические рекомендации/протоколы ведения пациентов, инструкции по медицинскому применению препаратов (индикаторы: стандарты, клинические рекомендации/протоколы ведения, инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, в которые включены технологии персонализированной медицины).
- VIII этап.** Активный мониторинг эффективности и безопасности использования в реальной клинической практике персонализированных подходов при применении профилактических и лечебных мероприятий путем фор-

мирования и поддержания электронного регистра пациентов, которым проводилась персонализация, с периодической оценкой изменений клинического состояния (в том числе исходов), а также сохранение биоматериала этих пациентов.

## Выводы

Таким образом, на основании проведенных нами исследований можно сделать заключение о том, что для внедрения фармакогенетического теста в клиническую практику необходимо [6]:

- наличие выраженной ассоциации между выявляемым полиморфизмом того или иного гена и фармакологическим ответом;
- фармакогенетический тест должен с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать фармакологический ответ;
- должен быть хорошо разработан алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста: выбор ЛС, его режима дозирования;
- выявляемый полиморфизм должен встречаться в популяции с частотой не менее 1%;
- должны быть доказаны преимущества применения ЛС с использованием результатов фармакогенетического теста по сравнению с традиционным подходом: повышение эффективности, безопасности и экономическая рентабельность подобного подхода;
- фармакогенетический тест должен быть доступен больным и врачам, т.е. должен быть «поставлен» в лаборатории медицинской организации, а в самой медицинской организации должен быть специалист, обладающий компетенцией клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования, также возможно и использование специальных компьютерных программ.

Также результаты наших исследований привели нас к выводу о том, что фармакогенетическое тестирование в настоящее время может принести максимальную пользу для пациентов в следующих случаях:

- при применении ЛС с большим спектром и значительной выраженностью неблагоприятных побочных реакций, как правило, с узким терапевтическим диапазоном, которое используется длительно (часто – пожизненно) [9–11];
- при применении ЛС с большим межиндивидуальным разбросом в эффективности;
- у пациентов с высоким риском развития неблагоприятных побочных реакций и/или неэффективности лечения, в том числе и с наследственным анамнезом по данным эффектам ЛС.

С этих позиций, клиническая фармакогенетика – перспективный инструмент персонализированной медицины, готовый к активному внедрению в клиническую практику, что может способствовать повышению эффективности и безопасности при применении жизненно важных ЛС, в том числе у пациентов с социально значимыми заболеваниями.

## Литература/References

1. Blobel B. Translational medicine meets new technologies for enabling personalized care. *Stud Health Technol Inform* 2013; 189: 8–231.
2. Минздрав разработал стратегию вхождения России в персонализированную медицину. URL: <http://medportal.ru/mednovosti/news/2012/12/10/personal/>. / Минздрав разработал стратегию вхождения России в персонализированную медицину. URL: <http://medportal.ru/mednovosti/news/2012/12/10/personal/> [in Russian]
3. Стратегия научно-технологического развития России до 2035 года утверждена указом президента РФ. URL: <http://sntr-rf.ru/events/strategiya-nauchno-tehnologicheskogo-razvitiya-rossii-do-2035-goda-utverzhdena-ukazom-prezidenta-rf/>. / Стратегия научно-технологического развития России до 2035 года утверждена указом президента РФ. URL: <http://sntr-rf.ru/events/strategiya-nauchno-tehnologicheskogo-razvitiya-rossii-do-2035-goda-utverzhdena-ukazom-prezidenta-rf/>. [in Russian]

4. Стратегия развития медицинской науки в РФ до 2025 года. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5413-rasporyazhenie-pravitelstva-rossiyskoy-federatsii-ot-28-dekabr-2012-g-n-2580-r>. / Strategiya razvitiia meditsinskoi nauki v RF do 2025 goda. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5413-rasporyazhenie-pravitelstva-rossiyskoy-federatsii-ot-28-dekabr-2012-g-n-2580-r>. [in Russian]
5. Johnson JA, Cavallari LH. Pharmacogenetics and cardiovascular disease implications for personalized medicine. *Pharmacol Rev* 2013; 65 (3): 987–1009.
6. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Под ред. В.Г.Кукеса, Н.П.Бочкова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. / Sychev D.A., Ramenskaja G.V., Ignat'ev I.V., Kukes V.G. Klinicheskaja farmakogenetika. Pod red. V.G.Kukesa, N.P.Bochkova M.: GEOTAR-Media, 2007. [in Russian]
7. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Аль-Ахмед Фейсал, Дмитриев В.А. Влияние индивидуальных особенностей пациентов на риск развития нежелательных лекарственных реакций. *Вестн. Росздравнадзора*. 2011; 6: 59–63. / Kukes V.G., Sychev D.A., Al'-Akmed Feisal, Dmitriev V.A. Vliianie individual'nykh osobennostei patsientov na risk razvitiia nezhelatel'nykh lekarstvennykh reaktsii. *Vestn. Roszdravnadzora*. 2011; 6: 59–63. [in Russian]
8. Иващенко Д.В., Русин И.В., Грачев А.В., и др. Распространенность полиморфизмов генов VKORC1, CYP2C9 и CYP4F2 среди российских пациентов с высоким тромботическим риском, получающих варфарин в амбулаторных условиях. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2013; 1: 100–5. / Ivashchenko D.V., Rusin I.V., Grachev A.V., i dr. Rasprostranennost' polimorfizmov genov VKORC1, CYP2C9 i CYP4F2 sredi rossiiskikh patsientov s vysokim tromboticheskim riskom, poluchaiushchikh varfarin v ambulatornykh usloviakh. *Profilakticheskaja i klinicheskaja meditsina*. 2013; 1: 100–5. [in Russian]
9. Сычев Д.А., Гаврисюк Е.В., Аль-Ахмед Фейсал. Как сделать терапию варфарином максимально эффективной и безопасной. *Сердце*. 2012; 5: 264–71. / Sychev D.A., Gavrisiuk E.V., Al'-Akmed Feisal. Kak sdelat' terapiju varfarinom maksimal'no effektivnoi i bezopasnoi. *Serdtshe*. 2012; 5: 264–71 [in Russian]
10. Сычев Д.А., Кукес В.Г. Отечественный опыт применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина: реальная возможность для российского врача. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (10): 111–5. / Sychev D.A., Kukes V.G. Russian experience of pharmacogenetic testing for warfarin dosing personalization: a real opportunity for a Russian doctor. *Consilium medicum*. 2013; 15(10): 111–5. [in Russian]
11. Гаврисюк Е.В., Сычев Д.А., Казаков Р.Е. и др. Опыт использования фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина в поликлинических условиях. *Тихоокеанский мед. журн*. 2015; 1: 60–2. / Gavrisiuk E.V., Sychev D.A., Kazakov R.E. i dr. Opyt ispol'zovaniia farmakogeneticheskogo testirovaniia dlia personalizatsii dozirovaniia varfarina v poliklinicheskikh usloviakh. *Tikhookeanskii med. zhurn*. 2015; 1: 60–2. [in Russian]
12. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Кропачева Е.С. и др. Полиморфизм генов CYP2C9 и VKORC1 и антикоагулянтное действие аценокумарола у российских пациентов с высоким риском тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Вестн. Российской академии медицинских наук*. 2011; 3: 7–9. / Sychev D.A., Ignat'ev I.V., Kropacheva E.S. i dr. Polimorfizm genov CYP2C9 i VKORC1 i antikoagulantnoe deistvie atsenokumarola u rossiiskikh patsientov s vysokim riskom tromboembolicheskikh oslozhnenii. *Vestn. Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2011; 3: 7–9. [in Russian]
13. Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Емельянов Н.В. и др. Полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1 не ассоциированы с развитием кровотечений при применении орального антикоагулянта аценокумарола у российских пациентов с высоким тромбозоэмболическим риском. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2012; 6: 886–8. / Sychev D.A., Ignat'ev I.V., Emelianov N.V. i dr. Polimorfizmy genov CYP2C9 i VKORC1 ne assotsiirovany s razvitiem krovotечений pri primeneni oral'nogo antikoagulianta atsenokumarola u rossiiskikh patsientov s vysokim tromboembolicheskim riskom. *Biul. eksperim. biologii i meditsiny*. 2012; 6: 886–8. [in Russian]
14. Обжержина А.Ю., Сычев Д.А., Казаков Р.Е. и др. Носительство аллеля CYP2C9\*3 прогнозирует развитие желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки при длительном применении нестероидных противовоспалительных препаратов. *Ремедиум*. 2011; 4: 144. / Obzherina A.Iu., Sychev D.A., Kazakov R.E. i dr. Nositel'stvo allelia CYP2C9\*3 prognoziruuet razvitie zheludочно-kishechnykh krovotечений u patsientov s erozivno-iazvennyimi porazheniiami zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki pri dlitel'nom primeneni nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. *Remedium*. 2011; 4: 144. [in Russian]
15. Кукес В.Г., Иванец Н.Н., Сычев Д.А. и др. Влияние генетического полиморфизма CYP2D6 и MDR1 на эффективность и безопасность терапии антидепрессантами у пациентов с депрессивными расстройствами в условиях психиатрического стационара. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013; 15 (5): 11–5. / Kukes V.G., Ivanets N.N., Sychev D.A. et al. The influence of CYP2D6 and MDR1 genetic polymorphism on

- the antidepressant therapy efficacy and safety in patients with depressive disorders in a psychiatric. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2013; 15 (5): 11–5. [in Russian]
16. Кукес В.Г., Иванец Н.Н., Сычев Д.А., Псарева Н.А. Фармакогенетика системы цитохрома Р-450 и безопасность терапии антидепрессантами. *Биомедицина*. 2014; 1: 67–80. / Kukes V.G., Ivanets N.N., Sychev D.A., Psareva N.A. Farmakogenetika sistema tsitokhroma R-450 i bezopasnost' terapii antidepressantami. *Biomeditsina*. 2014; 1: 67–80. [in Russian]
  17. Ташенова А.И., Исмагилов Т.Г., Савельева М.И. и др. Влияние полиморфизма гена MDR1, кодирующего Р-гликопротеин, на развитие неблагоприятных побочных реакций при применении антидепрессантов в условиях стационара психиатрического профиля. *Биомедицина*. 2010; 4: 46–50. / Tashenova A.I., Ismagilov T.G., Savel'eva M.I. i dr. Vliianie polimorfizma gena MDR1, kodiruiushchego R-glikoprotein, na razvitiie neblagopriyatnykh pobochnykh reaksii pri primenenii antidepressantov v usloviakh statsionara psikiatricheskogo profilia. *Biomeditsina*. 2010; 4: 46–50. [in Russian]
  18. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей). М.: Литех, 2011. / Sychev D.A. Farmakogeneticheskoe testirovanie: klinicheskaiia interpretatsiia rezul'tatov (rekomentatsii dlia praktikuiushchikh vrachei). М.: Litekh, 2011. [in Russian]
  19. Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Каркищенко В.Н. и др. Частота полиморфных маркеров CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2C19\*17 среди русской популяции и сравнение распространенности CYP2C19\*2 у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих клопидогрел, и здоровых добровольцев. *Биомедицина*. 2013; 1: 117–21. / Mirzaev K.B., Sychev D.A., Karkishchenko V.N. i dr. Chastota polimorfnykh markerov CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2C19\*17 sredi russkoi populatsii i sravnenie rasprostranennosti CYP2C19\*2 u patsientov s ishchemicheskoi bolezn'iu serdtsa, poluchaiushchikh klopido-grel, i zdorovykh dobrovol'tsev. *Biomeditsina*. 2013; 1: 117–21. [in Russian]
  20. Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев Д.А., Прокофьев А.Б. Значение фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации применения антиагрегантов в кардиологической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 4: 404–8. / Mirzaev K.B., Sychev D.A., Andreev D.A., Prokof'ev A.B. Znachenie farmakogeneticheskogo testirovaniia po CYP2C19 dlia personalizatsii primeneniia antiagregantov v kardiologicheskoi praktike. *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2013; 4: 404–8. [in Russian]
  21. Мирзаев К.Б., Казаков Р.Е., Смирнов В.В. и др. Влияние метаболической активности изофермента CYP3A4 и полиморфных маркеров гена CYP2C19 на антиагрегантный эффект клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 4: 344–54. / Mirzaev K.B., Kazakov R.E., Smirnov V.V. i dr. Vliianie metabolicheskoi aktivnosti izofermenta CYP3A4 i polimorfnykh markerov gena CYP2C19 na antiagregantnyi effekt klopido-grela u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom, perenesshikh chreskozhnoe koronarnoe vmeshatel'stvo. *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2015; 4: 344–54. [in Russian]
  22. Арсланбекова С.М., Сычев Д.А., Казаков Р.Е. и др. Взаимосвязь особенностей дозирования варфарина с активностью CYP2C9, оцененной по содержанию лозартана и его метаболита E-3174 в моче у пациентов с механическими протезами клапанов сердца. *Кардиология*. 2013; 12: 21–4. / Arslanbekova S.M., Sychev D.A., Kazakov R.E. i dr. Vzaimosviaz' osobennostei dozirovaniia varfarina s aktivnost'iu CYP2C9, otsenЕННОI po sodержaniyu lozartana i ego metabolita E-3174 v moche u patsientov s mekhanicheskimi protezami klapanov serdtsa. *Kardiologiya*. 2013; 12: 21–4. [in Russian]
  23. Арсланбекова С.М., Сычев Д.А., Мирзаев К.Б. и др. Активность цитохрома Р450 (CYP2C9), оцененная по лозартановому тесту, как прогностический фактор подбора терапевтической дозы варфарина у пациентов в отдаленные сроки после протезирования клапанов сердца. *Рос. кардиол. журн.* 2015; 10: 70–4. / Arslanbekova S.M., Sychev D.A., Mirzaev K.B. i dr. Aktivnost' tsitokhroma R450 (CYP2C9), otsenennaia po lozartanovomu testu, kak prognosticheskii faktor podbora terapevticheskoi dozy varfarina u patsientov v otdalennye sroki posle protezirovaniia klapanov serdtsa. *Ros. kardiol. zhurn.* 2015; 10: 70–4. [in Russian]
  24. Денисенко Н.П., Сычев Д.А., Сизова Ж.М. и др. Частота полиморфизмов гена CYP2C19, ассоциированных с измененным фармакологическим ответом на ингибиторы протонной помпы, у российских пациентов с язвенной болезнью. *Молекулярная медицина*. 2015; 5: 58–61. / Denisenko N.P., Sychev D.A., Sizova Zh.M. i dr. Chastota polimorfizmov gena CYP2C19, assotsiirovannykh s izmenennym farmakologicheskim otvetom na inhibitory protonnoi pompy, u rossiiskikh patsientov s iazvennoi bolezn'iu. *Molekuliarnaia meditsina*. 2015; 5: 58–61. [in Russian]
  25. Sychev DA, Denisenko NP, Sizova ZM, et al. The frequency of CYP2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics Pers Med* 2015; 8: 111–4.
  26. Кантемирова Б.И., Сычев Д.А., Стародубцев А.К. и др. Предварительные результаты популяционного исследования полиморфизма гена CYP2D6 у детей разных этнических групп, проживающих в Астраханском регионе. *Кубанский научный медицинский вестн.* 2012; 1: 63–7. / Kantemirova B.I., Sychev D.A., Starodubtsev A.K. i dr. Predvaritelnye rezul'taty populatsionnogo issledovaniia polimorfizma gena CYP2D6 u detei raznykh etnicheskikh grup, prozhivaiushchikh v Astrakhan'skom regione. *Kubanskiy nauchnyi meditsinskiy vestrn.* 2012; 1: 63–7. [in Russian]

- varitel'nye rezul'taty populatsionnogo issledovaniia polimorfizma gena CYP2D6 u detei raznykh etnicheskikh grupp, prozhivaiushchikh v Astrakhanskom regione. Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestn. 2012; 1: 63–7. [in Russian]
27. Almazroo OA, Miah MK, Venkataraman R. Drug Metabolism in the Liver. Clin Liver Dis 2017; 1: 1–20.
  28. Lancaster CS, Bruun GH, Peer CJ et al. OATP1B1 polymorphism as a determinant of erythromycin disposition. Clin Pharmacol Ther 2012; 5: 642–50.
  29. Link E, Parish S, Armitage J et al. SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy a genome wide study. N Engl J Med 2008; 8: 789–99.
  30. Sychev DA, Shuev GN, Chertovskikh JV et al. The frequency of SLCO1B1\*5 polymorphism genotypes among russian and sakha (yakutia) patients with hypercholesterolemia. Pharmacogenomics Pers Med 2016; 9: 59–63.
  31. Чертовских Я.В., Шуев Г.Н., Попова Н.В. и др. Полиморфизм гена SLCO1B1, ассоциированный с развитием миопатии при приеме статинов, у пациентов с гиперлипидемией русских и якутов (саха). Молекулярная медицина. 2016; 1: 54–8. / Chertovskikh Ia.V., Shuev G.N., Popova N.V. i dr. Polimorfizm gena SLCO1B1, assotsirovannyi s razvitiem miopatii pri prieme statinov, u patsientov s giperlipidemiei russkikh i iakutov (sakha). Molekuliarnaia meditsina. 2016; 1: 54–8. [in Russian]
  32. Сычев Д.А., Корж А.В., Грачев А.В., Князева Г.П. Частота генотипов по аллельному варианту SLCO1B1\*5, ассоциированному с высоким риском развития миопатии при применении статинов, у российских пациентов с гиперлипидемиями. Биомедицина. 2011; 4: 135–7. / Sychev D.A., Korzh A.V., Grachev A.V., Kniazeva G.P. Chastota genotipov po allelnomu variantu SLCO1B1\*5, assotsirovannomu s vysokim riskom razvitiia miopatii pri primenenii statinov, u rossiiskikh patsientov s giperlipidemiiami. Biomeditsina. 2011; 4: 135–7. [in Russian]
  33. Шуев Г.Н., Сычев Д.А., Хохлов А.А. и др. Частота встречаемости генотипов аллельного варианта гена SLCO1B1\*5 у российских пациентов с гиперлипидемией при приеме статинов и без них. Молекулярная медицина. 2014; 2: 25–8. / Shuev G.N., Sychev D.A., Khokhlov A.A. i dr. Chastota vstrechaemosti genotipov allelnogo varianta gena SLCO1B1\*5 u rossiiskikh patsientov s giperlipidemiei pri prieme statinov i bez nikh. Molekuliarnaia meditsina. 2014; 2: 25–8. [in Russian]
  34. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Прокофьев А.Б. Прикладные аспекты фармакогенетического тестирования по SLCO1B1\*5 для прогнозирования развития статин-индуцированной миопатии и персонализации применения статинов. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2013; 6: 698–700. / Sychev D.A., Shuev G.N., Prokof'ev A.B. Prikladnye aspekty farmakogeneticheskogo testirovaniia po SLCO1B1\*5 dlia prognozirovaniia razvitiia statin-indutsirovannoi miopatii i personalizatsii primeneniia statinov. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2013; 6: 698–700. [in Russian]
  35. Rozhkov A, Sychev DA, Kazakov RE. ABCB1 polymorphism and acenocoumarol safety in patients with valvular atrial fibrillation. Int J Risk Saf Med 2015; 27: 15–6.
  36. Сычев Д.А., Синицина И.И., Захарова Г.Ю., Савельева М.И. и др. Практические аспекты применения аписабана в клинической практике: взгляд клинического фармаколога. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2015; 2: 209–16. / Sychev D.A., Sinitina I.I., Zakharova G.Iu., Savel'eva M.I. i dr. Prakticheskie aspekty primeneniia apiksabana v klinicheskoi praktike: vzgliad klinicheskogo farmakologa. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2015; 2: 209–16. [in Russian]
  37. Chertovskikh YV, Malova EU, Maksimova NR et al. VKORC1 polymorphisms and warfarin maintenance dose in population of Sakha (Yakuts). Int J Risk Saf Med 2015; 27: 17–8.
  38. Иващенко Д.В., Русин И.В., Грачев А.В. и др. Распространенность полиморфизмов генов VKORC1, CYP2C9 и CYP4F2 среди российских пациентов с высоким тромботическим риском, получающих варфарин в амбулаторных условиях. Профилактическая и клиническая медицина. 2013; 1: 100–5. / Ivashchenko D.V., Rusin I.V., Grachev A.V. i dr. Rasprostranennost' polimorfizmov genov VKORC1, CYP2C9 i CYP4F2 sredi rossiiskikh patsientov s vysokim tromboticheskim riskom, poluchaushchikh varfarin v ambulatornykh usloviakh. Profilakticheskaiia i klinicheskaiia meditsina. 2013; 1: 100–5. [in Russian]
  39. Арсланбекова С.М., Голухова Е.З., Сычев Д.А. и др. Особенности подбора терапевтических доз варфарина у пациентов с полиморфизмом гена VKORC1-G3673A, после протезирования клапанов сердца, в условиях полифармакотерапии. Бюл. НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2014; 3S: 130. / Arslanbekova S.M., Golukhova E.Z., Sychev D.A. i dr. Osobennosti podbora podbora terapevticheskikh doz varfarina u patsientov s polimorfizmom gena VKORC1-G3673A, posle protezirovaniia klapanov serdtsa, v usloviakh polifarmakoterapii. Biul. NTSSSKh im. A.N.Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevaniia. 2014; 3S: 130. [in Russian]
  40. Ivashchenko D, Rusin I, Sychev D, Grachev A. The frequency of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms in russian patients with high trombotic risk. Medicina (Kaunas, Lithuania) 2014; 12: 517–21.
  41. Чикало А., Грознова И., Имагилов Т. и др. Генетический предиктор реакции гиперчувствительности немедленного типа, вызванных бета-лактамами антибиотиками. Врач. 2013; 3: 87–8. / Chikalo A., Groznova I., Imagilov T. i dr. Geneticheskii prediktor reaktsii giperchuvstvitel'nosti nemedlennogo tipa, vyzvannykh beta-laktamnymi antibiotikami. Vrach. 2013; 3: 87–8. [in Russian]
  42. Грознова И.Е., Чикало А.О., Бердникова Н.Г. и др. Ассоциация полиморфизма гена IL-4 Ralfa с развитием реакций гиперчувствительности немедленного типа на бета-лактамы антибиотики. Молекулярная медицина. 2013; 1: 51–3. / Groznova I.E., Chikalo A.O., Berdnikova N.G. i dr. Assotsiatsiia polimorfizma gena IL-4 Ralfa s razvitiem reaktsii giperchuvstvitel'nosti nemedlennogo tipa na beta-laktamnye antibiotiki. Molekuliarnaia meditsina. 2013; 1: 51–3. [in Russian]
  43. Грознова И.Е., Сычев Д.А., Бердникова Н.Г., Чикало А.О. Генетические предикторы лекарственной аллергии на бета-лактамы антибиотики. Биомедицина. 2013; 1: 123–9. / Groznova I.E., Sychev D.A., Berdnikova N.G., Chikalo A.O. Geneticheskie prediktory lekarstvennoi allergii na beta-laktamnye antibiotiki. Biomeditsina. 2013; 1: 123–9. [in Russian]
  44. Кантемирова Б.Р., Сычев Д.А. Персонализированная фармакотерапия у детей на основе изучения индивидуальной скорости биотрансформации лекарств. Врач. 2013; 7: 25–7. / Kantemirova B.R., Sychev D.A. Personalizirovannaiia farmakoterapiia u detei na osnove izucheniia individual'noi skorosti biotransformatsii lekarstv. Vrach. 2013; 7: 25–7. [in Russian]
  45. Мирзаев К.Б., Маммаев С.Н., Гафуров Д.М. и др. Распространенность полиморфного маркера CYP2C19\*2 (CG681A, RS4244285) и его значение для персонализации фармакотерапии в популяции горцев Дагестана. Рос. мед. вести. 2014; 2: 57–62. / Mirzaev K.B., Mammaev S.N., Gafurov D.M. i dr. Rasprostranennost' polimorfnoogo markera CYP2C19\*2 (SG681A, RS4244285) i ego znachenie dlia personalizatsii farmakoterapii v populatsii gortsev Dagestana. Ros. med. vesti. 2014; 2: 57–62. [in Russian]
  46. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Kukes V.G., Grachev S.V., Sychev D.A., Ramenskaia G.V. Metabolizm lekarstvennykh sredstv: nauchnye osnovy personalizirovannoi meditsiny. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
  47. Герасимова К.В., Авксентьева М.В., Сычев Д.А. и др. Клинико-экономический анализ применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования непрямого антикоагулянта варфарина в клинической практике. Медицинская генетика. 2013; 1: 36–9. / Gerasimova K.V., Avksent'eva M.V., Sychev D.A. i dr. Kliniko-ekonomicheskii analiz primeneniia farmakogeneticheskogo testirovaniia dlia personalizatsii dozirovaniia nepriamogo antikoagulyanta varfarina v klinicheskoi praktike. Meditsinskaiia genetika. 2013; 1: 36–9. [in Russian]
  48. Назаренко Г.И., Пающик С.А., Отделенов В.А. и др. Оптимизация профилактики венозных тромбозов и эмболий в стационаре с использованием информационных технологий. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2014; 4: 425–31. / Nazarenko G.I., Paiushchik S.A., Otdelenov V.A. i dr. Optimizatsiia profilaktiki vnoznykh trombozov i embolii v statsionare s ispol'zovaniem informatsionnykh tekhnologii. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2014; 4: 425–31. [in Russian]
  49. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Яшина Л.П., и др. Разработка онтологии технологических карт ведения пациентов многопрофильного стационара при моделировании медицинских технологических процессов. Искусственный интеллект и принятие решений. 2014; 2: 68–77. / Nazarenko G.I., Kleimenova E.B., Iashina L.P., i dr. Razrabotka ontologii tekhnologicheskikh kart vedeniia patsientov mnogoprofil'nogo statsionara pri modelirovani meditsinskikh tekhnologicheskikh protsessov. Iskusstvennyi intellekt i priiniatie reshenii. 2014; 2: 68–77. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сычев Дмитрий Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., проф. РАН, чл.-кор. РАН, проректор по развитию и инновациям ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com

**Шуев Григорий Николаевич** – аспирант каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-терапевт клиники ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: shuevgrigori@gmail.com

**Торбенков Егор Сергеевич** – аспирант каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: torbenkov\_egor@mail.ru

**Адрианова Мария Александровна** – ассистент каф. терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: mawalusa@gmail.com

# Место кандесартана в современной кардиологии

Н.В.Добрынина✉

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 7  
✉lec.roccd@gmail.com

Кандесартан – один из самых «молодых», но при этом хорошо изученный представитель фармакологической группы сартанов; он обладает выраженным длительным антигипертензивным эффектом, способен уменьшать гипертрофию левого желудочка, защищать от мозгового инсульта, замедлять прогрессирование хронической сердечной недостаточности, предупреждать развитие пароксизмов фибрилляции предсердий, обладая при этом нефропротективными свойствами и благоприятными метаболическими эффектами.

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

**Для цитирования:** Добрынина Н.В. Место кандесартана в современной кардиологии. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 69–72.

## Review

### Place of candesartan in modern cardiology

N.V.Dobrynina✉

I.P.Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russian Federation, Riazan', ul. Vysokovol'tnaia, d. 7  
✉lec.roccd@gmail.com

#### Abstract

Candesartan is one of the "youngest", but it is a well-studied representative of a pharmacological group of sartans; it has a strong long-term antihypertensive effect, can reduce left ventricular hypertrophy, and protect from stroke, to slow the progression of chronic heart failure, to prevent the development of paroxysms of atrial fibrillation, while possessing simultaneously properties and favorable metabolic effects.

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

**For citation:** Dobrynina N.V. Place of candesartan in modern cardiology. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 69–72.

В настоящее время хорошо изучено и является бесспорным негативное влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на развитие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, формирование самих заболеваний и их исходов [1–3, 5].

РААС является ферментным каскадом циркулирующей и тканевой нейроэндокринных систем [4]. Конечным продуктом этого каскада является ангиотензин II (АТ II), к которому в органах и тканях существует несколько рецепторов: АТ<sub>1</sub>, АТ<sub>2</sub>, АТ<sub>3</sub>, АТ<sub>4</sub> [4, 6]. Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты АТ II: увеличение сосудистого тонуса, задержка натрия и воды, пролиферативные изменения в сосудистой стенке, развитие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), гломерулосклероза, увеличение активности симпатической нервной системы, проаритмогенный эффект реализуются посредством АТ<sub>1</sub>-рецепторов, тогда как все остальные виды рецепторов остаются относительно малоактивными, поэтому блокада АТ<sub>1</sub>-рецепторов в настоящее время является самым привлекательным способом влияния на развитие и течение сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [4, 6–9].

В настоящее время существуют два способа такого влияния. Первый – с помощью ингибирования ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), который «превращает» малоактивный АТ I в АТ II [10]. Второй способ блокады АТ<sub>1</sub>-рецепторов – это непосредственная блокада данных рецепторов, при этом АПФ сохраняет свою физиологическую активность.

Вторым механизмом действия обладают препараты относительно новой, появившейся лишь в 1990-е годы фармакологической группы, названной блокаторами рецепторов к АТ II (БРА), или сартанами. Кроме прямого действия, эта группа лекарственных препаратов обладает еще и опосредованным: при инaktivации АТ<sub>1</sub>-рецепторов образуются разные эффекторные пептиды РААС, которые, в свою очередь, возбуждают малоактивные АТ<sub>2,3,4</sub>-рецепторы, приводя

к дополнительной вазодилатации, повышению натрийуреза, антипролиферативному действию, увеличению почечного кровотока, снижению гидравлического давления в почечных клубочках и другим плейотропным эффектам [11].

Долгое время группа сартанов находилась как бы в «тени» ингибиторов АПФ (ИАПФ) и использовалась лишь при плохой переносимости последних и, в первую очередь, при развитии сухого кашля. Однако в последние несколько десятилетий накоплена огромная доказательная база по всем сартанам, и они перестали быть только резервными препаратами, заняв собственную «нишу» в лечении сердечно-сосудистой патологии.

В России в настоящее время зарегистрированы практически все имеющиеся в мире сартаны: кандесартан, валсартан, лозартан, ирбесартан, олмесартан, телмисартан, эпросартан, азилсартан. Все они, имея общий механизм действия, очень неоднородны по своим фармакокинетическим, фармакодинамическим, а, соответственно, и терапевтическим и прогностическим свойствам [10].

Особенностями обладает и один из самых «опытных» сартанов, кандесартан.

Часть сартанов (валсартан, ирбесартан, телмисартан, эпросартан) являются активными лекарствами. Другие препараты (кандесартан, лозартан, олмесартан, азилсартан) метаболизируются в стенке желудочно-кишечного тракта и в печени, превращаясь из пролекарств в активные метаболиты [10, 12]. 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]. Кандесартан цилексетил (неактивное пролекарство), имея еще большую биодоступность при приеме внутрь (42%, без влияния пищи на этот показатель), все-таки теряет 20–30% активности при прохождении через печень и образовании активного метаболита кандесартана.

Однако кандесартан имеет очень высокую липофильность и благодаря этому большой объем распределения – 0,13 л на 1 кг массы тела, что позволяет ему больше, чем многие сартаны, влиять на разные органы и системы, оказывая максимальные плейотропные эффекты [6].

Сартаны имеют разную степень связывания с АТ<sub>1</sub>-рецепторами. По способности связываться с рецепторами БРА разделяются на конкурентные и неконкурентные (необратимые) [14]. Эпросартан, лозартан и валсартан являются конкурентными антагонистами АТ<sub>1</sub>-рецепторов. Это значит, что данные препараты легко вытесняются АТ II из связи с рецептором и быстро перестают выполнять свою задачу. Кандесартан, олмесартан, телмисартан и активный метаболит лозартана EXP3174 являются необратимыми ингибиторами АТ<sub>1</sub>-рецепторов, причем сила связывания с рецептором уменьшается 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 [5, 7, 10, 14]. В результате при однократном приеме кандесартан блокирует АТ<sub>1</sub>-рецепторы практически на 100 ч [16].

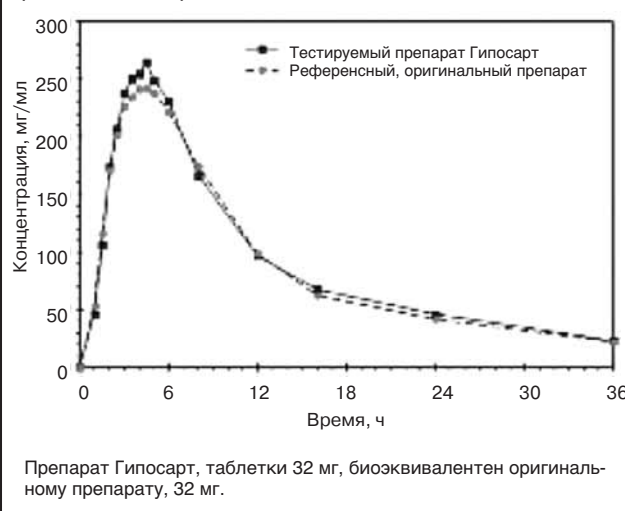
Клинически этот феномен обеспечивает сверхдлительность действия препарата. А значит, профилактику утреннего повышения артериального давления (АД), которое в высокой степени коррелирует с разными нежелательными сердечно-сосудистыми событиями (инфаркт, инсульт и др.) и повреждением органов-мишеней. Так, риск инсульта у лиц с утренним повышением АД выше в 6,1 раза, чем у лиц с нормальным утренним АД, и при увеличении разницы между утренним и вечерним АД на 10 мм рт. ст. риск инсульта увеличивается на 24% [17].

Кандесартан изучали в открытом исследовании DON-SAM: большим, имеющим артериальную гипертензию (АГ), кандесартан или амлодипин назначался впервые или при переходе от валсартана, лозартана, телмисартана и олмесартана. В результате было получено достоверное снижение утреннего подъема АД у пациентов в группе кандесартана (4 мг/сут) по сравнению с группой амлодипина (2,5 мг/сут) через 9 и 12 мес наблюдения. Переход от других БРА (кроме олмесартана) позволил добиться значительно снижения утренних цифр АД через 3, 6, 9 и 12 мес лечения, при этом существенно снижалась и частота сердечных сокращений, что также положительно влияет на прогноз пациентов с сердечно-сосудистой патологией [17, 18].

Кроме того, длительность действия важна для случаев непреднамеренного пропуска приема лекарственного препарата. Это особенно важно для лечения людей молодого и среднего возраста с высоким темпом жизни или пожилых пациентов с нарушением памяти. 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 [9, 19].

Антигипертензивная эффективность кандесартана изучена в многочисленных исследованиях, подкрепленных систематическим обзором и метаанализом с участием более 3500 пациентов продолжительностью от 4 до 12 нед [9, 17, 20, 21]. В этих исследованиях кандесартан назначался в «низких» и «высоких» дозах (от 2 до 32 мг) в основном в виде монотерапии, реже – в комбинированной терапии, и продемонстрировал хороший дозозависимый (в отличие от многих других БРА) антигипертензивный эффект, начало которого отмечалось уже через 2 нед. К 4-й неделе наступал максимум интенсивности действия препарата. Антигипертензивный эффект не зависел от пола и расовой

Профиль «концентрация в плазме–время» кандесартана у 18 добровольцев на фоне однократного приема препарата и препарата сравнения в виде графиков для средних значений (линейная шкала).



принадлежности больного. Не было отмечено и гипотензии первой дозы, даже при назначении пожилым пациентам [9, 22, 23].

Кроме того, проводились исследования по сравнительной эффективности антигипертензивных препаратов других групп (амлодипин, эналаприл) и кандесартана, в которых последний превзошел препараты сравнения по снижению систолического и диастолического АД [9, 22, 23]. Если говорить о сравнении антигипертензивного эффекта кандесартана и других БРА, то в ряде исследований [17, 21, 24–26] было показано небольшое (в среднем около 3 мм рт. ст.), но достоверное преимущество кандесартана по сравнению с лозартаном, олмесартаном и другими препаратами этой же группы. При этом препарат хорошо переносился в том числе и в высокой дозе 32 мг/сут, вызывая меньше побочных эффектов по сравнению с другими антигипертензивными препаратами, в том числе с другими БРА, в частности с лозартаном [9, 22, 23].

Антигипертензивное действие – это только один из аспектов применения кандесартана. Положительное влияние этого препарата хорошо изучено и при других сердечно-сосудистых заболеваниях.

Так, в проспективных многоцентровых исследованиях SATHC и CASE-J показано, что при одинаково эффективном контроле АД в течение 24–48 нед кандесартан вызывал достоверно более выраженное снижение массы миокарда ЛЖ, чем эналаприл или амлодипин [27, 28]. Подобный эффект, но уже у больных с метаболическим синдромом, был доказан в исследовании SARA [29].

А в исследовании CROSS показано выраженное снижение инсулинорезистентности как основного патогенетического механизма метаболического синдрома у пациентов, принимающих кандесартан, по сравнению с пациентами, принимающими гидрохлоротиазид в дозе, не превышающей 50 мг/сут [30].

Кроме того, кандесартан показал свою способность снижать степень гипертрофии ЛЖ у больных необструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Этот эффект оказался максимальным у носителей отдельных видов мутаций генов ss-миозина и сердечного миозинсвязывающего протеина C [28].

Снижение частоты случаев нефатального инсульта у пожилых больных при приеме кандесартана было доказано в исследовании SCOPE (The Study of Cognition and Prognosis in Elderly Hypertensives) [31].

При хронической болезни почек (ХБП) IV–V стадий кандесартан способен достоверно уменьшать протеин-

урию, креатининемии, а так же гиперкалиемию. Степень снижения данных показателей зависела от дозы кандесартана [32–34]. При его применении у больных с АГ и ХБП I–V стадий отмечалось достоверное снижение сердечно-сосудистых осложнений и смерти, в том числе и у пациентов, находящихся на гемодиализе [35]. В исследовании SECRET показана эффективность и безопасность кандесартана у больных с пересаженной почкой [9].

В исследованиях CHARM (CHARM-Added, CHARM--Alternative, CHARM-Preserved, CHARM-Overall) выявлено, что кандесартан достоверно уменьшает риск наступления сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций при хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной систолической функцией ЛЖ, а при ХСН с сохраненной функцией ЛЖ по меньшей мере снижает частоту госпитализаций, особенно у пациентов, не переносящих ИАПФ [8, 34, 36].

В обоих случаях применение кандесартана приводило к снижению частоты возникновения фибрилляции предсердий на 17,7–22% [8, 34, 36].

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 пероксисимальных пролифератор-активированных рецепторов (PPAR) БРА способны повышать чувствительность периферических тканей к инсулину и оказывать благоприятное действие на показатели липидного обмена [5, 30, 38, 39]. Причем оба эффекта сопоставимы с эффектом пероральных гипогликемических и холестеринснижающих 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 [8, 30, 38, 39].

В настоящее время имеются интересные данные об антиатеросклеротическом потенциале кандесартана: в двухгодичном исследовании показано снижение площади атеросклеротического поражения коронарных артерий и аорты у пациентов с ишемической болезнью сердца при приеме комбинированной терапии кандесартаном со статином по сравнению с монотерапией тем же статином. В обоих случаях достигались целевые уровни липидного спектра [40].

Интересны данные, полученные в исследовании HOPE-3. Прием комби-

нации 2 антигипертензивных препаратов – кандесартана и гидрохлоротиазида – приводил к значительному снижению риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с АГ, а вот сочетанный прием комбинации 3 лекарственных препаратов – розувастатина, кандесартана и гидрохлоротиазида – сопровождался менее высокой частотой развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у тех больных, у которых при включении в исследование сердечно-сосудистые заболевания отсутствовали [41].

Таким образом, кандесартан, являясь современным лекарственным средством, эффективен и безопасен для лечения больных АГ, ХСН и другой сердечно-сосудистой патологией.

Оригинальный препарат, к сожалению, оказался малодоступен широкому кругу пациентов из-за своей высо-

кой стоимости. Ситуация меняется к лучшему с появлением генерических препаратов.

Один из таких генериков – препарат Гипосарт (производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша) с доказанной биоэквивалентностью относительно оригинального препарата (см. рисунок) [42]. Последний факт дает нам основание экстраполировать те доказанные эффекты, которые получены при изучении оригинального препарата, на Гипосарт. А значит, качественное лечение сердечно-сосудистой патологии становится более доступным.

#### Литература/References

1. Гиляревский С.Р. Современные возможности блокады ренин-ангиотензиновой системы: остаются ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента препаратами первого ряда? Consilium Medicum. 2010; 12 (5): 18–23. / Gilyarevsky SR. Modern possibilities of blockade of the renin-angiotensin system: stay

- whether ACE inhibitors first-line drugs? *Consilium Medicum*. 2010; 12 (5): 18–23. [in Russian]
2. Остроумова О.Д., Хорьков С.А., Копченев И.И. Возможности антагонистов рецепторов к ангиотензину II в органопротекции у больных с артериальной гипертензией. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 29–37. / Ostroumova OD, Khorkov SA, Kopchenov II. Features receptor antagonists of angiotensin II in the organo in patients with hypertension. *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. академика И.П.Павлова* 2008; 4: 73–79. / Smirnova E.A., Liferov R.A., Yakushin S.S. Rasprostranennost i otsenka effektivnosti medikamentoznoi terapii arterialnoi gipertonii v Riazanskoj oblasti. *Ros. med.-biol. vestn. im. akademika I.P.Pavlova* 2008; 4: 73–79. [in Russian]
  4. Захарова Н.В., Кузьмина-Крутецкая С.Р. Клиническая фармакология сартанов: класс-эффект и фармакодинамические особенности препаратов. *Системные гипертензии*. 2011; 8 (3): 12–7. / Zakharova NV, Kuzmina-Krutetskaya SR. Clinical pharmacology sartans: their class-effect and pharmacodynamics features. *Systemic Hypertension*. 2011; 8 (3): 12–7. [in Russian]
  5. Добрынина Н.В. Что мы знаем о кандесартане: возможности клинического применения. *Consilium Medicum*. 2016; 5: 67–9. / Dobrynina N. What do we know about candesartane: clinical applications. *Consilium Medicum*. 2016; 5: 67–9. [in Russian]
  6. Abrahamsson T, Karp L, Brabdl-Eliasson II et al. Candesartan causes long-last antagonism of angiotensin II receptor-mediated contractile effects in isolated vascular preparations: a comparison with irbesartan, losartan and its active metabolite (EXP-3174). *Blood Pressure* 2000; 9: 1–52.
  7. Burnier M. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. *Circulation* 2001; 103: 904–12.
  8. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 68–73. / Evdokimova AG, Lozhkina MV, Kovalenko EV. Key features of candesartan application in clinical practice. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 68–73. [in Russian]
  9. Остроумова О.Д., Бондарев О.В., Гусева Т.Ф. Преимущества кандесартана в лечении артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2014; 11 (2): 42–6. / Ostroumova OD, Bondarev OV, Guseva TF. The benefits of candesartan usage in the treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2014; 11 (2): 42–6. [in Russian]
  10. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: с. 392–6. / *Klinicheskaja farmakologija*. Pod red. V.G.Kukesa. 4-e izd. M.: GEOTAR-Media, 2008: s. 392–6. [in Russian]
  11. Морозова Т.Е. Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана. *Системные гипертензии*. 2013; 10 (2): 34–9. / Morozova TE. Sartans in the treatment of patients with arterial hypertension at high risk: the possibility of candesartan. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (2): 34–9. [in Russian]
  12. Гиляревский 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'naia istoriia kandesartana: proshloe, budushchee i nastoiashchee. *Serdchnaia nedostatochnost'*. 2015; 16 (5): 303–10. [in Russian]
  13. Israili ZH. Clinical of angiotensin II (AT I) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14 (Suppl. 1): 73–86.
  14. Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens* 2000; 13 (1 pt 2): 188–248.
  15. 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.
  16. Van Liefde, Vauquelin G. Sartan AT receptorinteractions: evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302 (2): 237.
  17. Кравченко Е.В. Врачу-практику: место кандесартана (Кандесартан – НАН) в современной терапии артериальной гипертензии. *Cardiology in Belarus* 2016; 8 (2): 286–95. / Kravchenko E.V. Vrachu-praktiku: mesto kandesartana (Kandesartan – NAN) v sovremennoi terapii arterial'noi gipertenzii. *Cardiology in Belarus* 2016; 8 (2): 286–95. [in Russian]
  18. Minatoguchi S, Aoyama T, Kawai N et al. Comparative effect 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.
  19. 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.
  20. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Таралата Н.П. Обоснование, опыт и перспектива применения кандесартана цилексетила. *Клин. фармакология и терапия*. 2001; 1: 92–6. / Kobalava Zh.D, Sklizkova L.A., Taralata N.P. Obosnovanie, opyt i perspektiva primeneniia kandesartana tsileksetila. *Klin. farmakologija i terapija*. 2001; 1: 92–6. [in Russian]
  21. Zheng Z, Shi H, Jia J. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2011; 12 (3): 365–74.
  22. Lee HY, Hong BK, Chung WJ et al. Phase IV, 8-week, multicenteral, randomized, active treatment- controlled, parallel grope, efficacy and tolerability of candesartan cilexetil combined with hydrochlorothiazide in Korean adults with stage II hypertension. *Clin Ther* 2011; 33 (8): 1043–56.
  23. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil in update of its use in essential hypertension. *Drugs* 2002; 62: 1253–87.
  24. 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.
  25. 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.
  26. Hasegawa H, Takano H, Kameda E et al. Effect of swiching from telmisartan, valsartan, olmesartan or losartan, to candesartan on morning hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 86–91.
  27. 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.
  28. Penick 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.
  29. 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.
  30. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.М. и др. Особенности антигипертензивной терапии. *Мед. совет*. 2014; 17: 42–9. / Nedogoda S.V., Salasiuk A.S., Barykina I.M. i dr. Osobennosti antigipertenzivnoi terapii. *Med. совет*. 2014; 17: 42–9. [in Russian]
  31. 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.
  32. De Rosa MJ. Angiotensin II receptor blockers and cardioprotection. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 1047–63.
  33. 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.
  34. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved leftventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–81.
  35. Шулькин А.В., Филимонова А.А., Трунина Т.П. Фармакотерапия артериальной гипертензии у пациентов на гемодиализе. *Наука молодых*. 2016; 3: 28–34. / Shchul'kin A.V., Filimonova A.A., Trunina T.P. Farmakoterapija arterial'noi gipertenzii u patsientov na gemodialize. *Nauka molodykh*. 2016; 3: 28–34. [in Russian]
  36. Бубнова М.Г. Прикладные аспекты клинического применения. *Мед. совет*. 2014; 12: 70–8. / Bubnova M.G. Prikladnye aspekty klinicheskogo primeneniia. *Med. совет*. 2014; 12: 70–8. [in Russian]
  37. 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.
  38. 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.
  39. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based 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 (10): 1203–12.
  40. 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.
  41. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. и др. «Новейшая история» лекарственной терапии больных артериальной гипертензией: только ли антигипертензивная терапия? *Consilium Medicum*. 2016; 8 (5): 36–42. / Gilyarevskiy RS, Goldshmid MV, Kuzmina IM et al. «The recent history» of drug therapy of patients with arterial hypertension: is it only antihypertensive therapy? *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 36–42. [in Russian]
  42. Отчет о клиническом исследовании 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, «АстраЗенка АБ» (Швеция), с участием здоровых добровольцев. М., 2013. / Otchet o klinicheskome issledovanii CNDN-01. Otkrytoe, randomizirovannoe, perekrestnoe issledovanie sravnitel'noi farmakokinetiki i bioekvivalentnosti preparatov Giposart, tabletki 32 mg, Farmatsevicheskii zavod «Pol'farma» AO (Pol'sha), i Atakand®, tabletki 32 mg, «AstraZeneka AB» (Shvetsiia), s uchastiem zdorovykh dobrovol'tsev. M., 2013. [in Russian]



# Терапия хронической сердечной недостаточности: возможности эплеренона

А.Л.Верткин✉, А.У.Абдуллаева, Г.Ю.Кнорринг

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉kafedrakf@mail.ru

Развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) непосредственно сопряжено с высоким риском развития неблагоприятных исходов у пациентов, включая внезапную сердечную смерть. Медикаментозная коррекция ХСН представляет собой важную медицинскую и социальную проблему. Статья посвящена вопросам применения у больных с ХСН антагонистов минералокортикоидных рецепторов (МКР), в частности селективного антагониста МКР эплеренона, имеющего наиболее убедительную доказательную базу.

**Ключевые слова:** блокаторы минералокортикоидных рецепторов, альдостерон, спиронолактон, эплеренон, хроническая сердечная недостаточность.

**Для цитирования:** Верткин А.Л., Абдуллаева А.У., Кнорринг Г.Ю. Терапия хронической сердечной недостаточности: возможности эплеренона. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 73–80.

## Review

### Therapy for chronic heart failure: the possibilities of eplerenone

A.L.Vertkin✉, A.U.Abdullaeva, G.Yu.Knorrning

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

✉kafedrakf@mail.ru

#### Abstract

The development of chronic heart failure (CHF) is directly associated with a high risk of adverse outcomes in patients, including such case as sudden cardiac death. Medication management in CHF is a major health and social problem. The article deals with the use of mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) in patients with CHF. The selective MRA – eplerenone plays the main role in this treatment, because of statistically significant evidence-based data.

**Key words:** mineralocorticoid receptor blockers, aldosterone, spironolactone, eplerenone, chronic heart failure.

**For citation:** Vertkin A.L., Abdullaeva A.U., Knorrning G.Yu. Therapy for chronic heart failure: the possibilities of eplerenone. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 73–80.

Длительное время альдостерон рассматривали преимущественно как регулятор гомеостаза натрия, калия и воды [1]. Однако данные последних лет в корне изменили представление о влиянии этого гормона на организм как здорового, так и больного человека [2]. Определено, что длительное повышение концентрации альдостерона в крови, независимо от влияния на уровень артериального давления (АД), приводит к развитию осложнений сосудистых заболеваний, патологических изменений сердца и почек, а также к метаболическим нарушениям.

Воздействуя на рецепторы в эпителиальных и неэпителиальных тканях, альдостерон вызывает повышение АД, увеличивает реабсорбцию натрия и задержку жидкости в организме и снижает уровень калия [3]. В свою очередь, секрецию альдостерона увеличивают активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и усиление синтеза ангиотензина II (АТ II) либо повышение уровня калия плазмы крови. Кроме того, существует и местный синтез альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, в сердечной мышце, также регулируемый АТ II и изменениями водно-электролитного баланса. Предположительно, именно локальный синтез альдостерона в сердце может играть негативную роль в процессах постинфарктного ремоделирования [4].

За физиологические эффекты альдостерона ответственны рецепторы минералокортикоидных рецепторов (МКР), которые обнаружены во многих тканях: в эпителии почечных канальцев, кишечнике, эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, сердце, легких и нервной системе. Высокое сродство к МКР присуще не только альдостерону, но и другому гормону – кортизолу. К классическим прояв-

лениям активации МКР относятся изменения водно-электролитного баланса: усиление реабсорбции натрия и воды, а также экскреции калия. Эти эффекты опосредованы ядерными МКР. Процесс активации МКР при воздействии альдостерона включает две фазы: первую – экспрессию сигнальных пептидов (раннюю фазу) и вторую – экспрессию непосредственно ионных каналов (позднюю фазу). Продолжительность ранней фазы составляет 1–6 ч, поздней – 6–24 ч [5].

Однако при инфузии альдостерона эффект развивается значительно быстрее – повышение периферического сосудистого сопротивления и увеличение сердечного выброса наблюдаются уже через 3–6 мин. Такой быстрый эффект связывают с существованием мембранных (неядерных) МКР. Воздействие альдостерона на этот тип рецепторов приводит к активации «быстрых» кальциевых каналов и экспрессии протеинкиназы С [6].

При этом именно локально синтезированный альдостерон, связываясь с мембранными рецепторами, играет ведущую роль в развитии патологии сердца и сосудов. Одним из механизмов влияния альдостерона на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является формирование эндотелиальной дисфункции. Доказано, что повышение уровня альдостерона сопряжено с повышением жесткости артерий у больных артериальной гипертензией (АГ) [7]. Воздействие альдостерона на функцию эндотелия не ограничено участием в регуляции тонуса сосудов. Усиленный синтез альдостерона приводит также к росту продукции ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1) [8, 9]. Влиянием альдостерона на синтез РАI-1 объясняют, в частности, формирование гипертонической нефропатии. Избыток РАI-1 ассоциирован с коагулопа-

тиями, развитием микротромбоза и последующего фиброза почечных артериол [9].

Другие неблагоприятные воздействия альдостерона на сердечно-сосудистую систему:

- стимуляция локального интраваскулярного воспаления;
- увеличение синтеза коллагена фибробластами миокарда;
- увеличение зоны ишемии и некроза миокарда (показано в экспериментальных моделях);
- возникновение апоптоза миокардиоцитов (продемонстрировано в экспериментальных моделях на животных);
- снижение барорефлекторной чувствительности;
- блокирование захвата норадреналина миокардом (продемонстрировано в экспериментальных моделях), ухудшение параметров variability сердечного ритма, повышение риска катехоламининдуцированных аритмий;
- увеличение электрического ремоделирования миокарда (при сердечной недостаточности и после инфаркта миокарда – ИМ).

В настоящее время альдостерон рассматривают как важнейший нейрогуморальный фактор развития так называемого электрического ремоделирования миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и пациентов, перенесших ИМ [10]. В частности, доказано, что альдостерон способствует развитию нарушений реполяризации и изменений функции ионных каналов мембраны кардиомиоцитов у таких больных. У пациентов с острым ИМ (ОИМ) этот процесс развивается уже на ранних этапах, предшествуя изменениям структуры и функции камеры левого желудочка (ЛЖ), и служит предиктором возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (рис. 1).

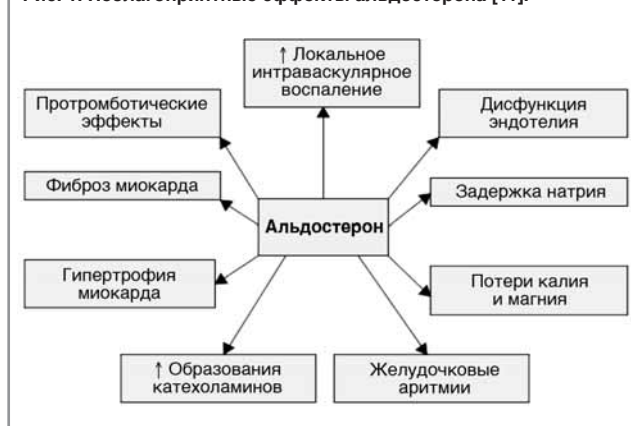
### Роль альдостерона в патогенезе ХСН

В настоящее время четко доказана значимость нейрогормональной регуляции в развитии и прогрессировании ХСН. Особенно важна роль РААС и симпатoadренальной системы (САС), увеличение активности которых признано патогномичным и прогностически неблагоприятным состоянием для больных с ХСН. Доказательством обоснованности данной концепции, помимо прочего, служит способность таких классов препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА),  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) и антагонисты МКР (АМКР), моделировать активность нейрогуморальных систем и устранять их чрезмерную активацию на уровне основных органов-мишеней с сохранением положительных компенсаторных механизмов у больных с ХСН [12].

Активизация РААС при сердечной недостаточности происходит вследствие гипоперфузии почек: синтезируется ренин, под воздействием которого из ангиотензиногена образуется АТ I. В свою очередь, АТ I под воздействием АПФ превращается в АТ II, а затем АТ II и повышение уровня калия в плазме стимулируют синтез альдостерона [13].

Негативная роль вторичного альдостеронизма при ХСН известна достаточно давно. Долгое время высокий уровень минералокортикоидного гормона альдостерона связывали с задержкой жидкости в организме и электролитным дисбалансом (задержкой натрия и потерей калия). Однако исследования последних 20 лет доказали, что отрицательное влияние гиперальдостеронизма при ХСН также ассоциировано с развитием фиброза миокарда, периваскулярным воспалением, дисфункцией эндотелия и васкулопатией, процессах ремоделирования, индукцией окислительного стресса, стимуляцией апоптоза кардиомиоцитов, прогрессирующим ухудшением функции сердца, риском развития жизнеугрожающих аритмий, провоцированием коронарной недостаточности и сердечной недостаточности [14–17].

Рис. 1. Неблагоприятные эффекты альдостерона [11].



Следует отметить, что стойкое повышение концентрации альдостерона в крови обнаруживают уже на ранних этапах развития ХСН, и этот процесс ассоциирован с высоким риском неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН при любом функциональном классе (ФК).

Одним из наиболее распространенных факторов риска развития ХСН является перенесенный ИМ, который приводит к необратимым изменениям сердечной мышцы, нарушению систолической функции ЛЖ. Процесс постинфарктного ремоделирования сердца, включающий расширение камер сердца, изменение геометрии ЛЖ (он становится более сферичным) и нарушение сократимости ЛЖ со снижением фракции выброса (ФВ), начинается с первых часов ИМ и завершается к 2–6-му месяцу заболевания.

Постинфарктное ремоделирование сердца сопряжено с активацией нейрогуморальных систем (САС и РААС) и нарастанием дисфункции эндотелия. У больных с ОИМ повышаются уровни норадреналина, эндотелина, цитокинов, АТ II, вазопрессина и альдостерона. Активация синтеза альдостерона в миокарде больного с ИМ увеличивается посредством стимуляции рецепторов к АТ II 1-го типа (в 3,7 раза), роста кардиального уровня АТ II (в 1,9 раза) и активности матричной РНК альдостеронсинтазы (в 2 раза). Высокие уровни альдостерона в моче и плазме крови пациентов с ОИМ выявляют уже в первые часы; они достигают максимума к 3-му дню и у 58% больных остаются высокими при выписке из стационара [18].

«Быстрые эффекты» альдостерона играют важнейшую роль в процессе постинфарктного ремоделирования. Высокие уровни альдостерона рассматривают как предикторы выживаемости пациентов после ОИМ. Так, у больных с высокой концентрацией альдостерона в крови ( $\geq 141$  пг/мл) риск смерти в течение 5 лет после ИМ в 2 раза выше, чем у лиц с низкой концентрацией этого гормона ( $< 83,2$  пг/мл). При этом риск развития летального исхода напрямую коррелирует с уровнем альдостерона в сыворотке, даже при отсутствии отклонений от референсных значений [19].

Таким образом, больным после ИМ показано раннее назначение не только ИАПФ, БРА и  $\beta$ -АБ, но и антагонистов МКР.

### Антагонисты альдостерона

В настоящее время к классу антагонистов МКР относят три основных препарата: спиронолактон, эплеренон и канренон. Каждый из них имеет определенные фармакологические особенности. Спиронолактон представляет собой неселективный конкурентный антагонист МКР, который структурно сходен с прогестероном и метаболизируется в печени в активные метаболиты. Кроме того, спиронолактон действует и как антагонист андрогеновых рецепторов, слабый антагонист кортикостероидных рецепторов и агонист прогестероновых рецепторов. Такое дей-

ствие спиронолактона на рецепторы определяет его побочные эффекты, включая гиперкалиемию, гипонатриемию, гинекомастию, импотенцию, нарушение менструального цикла, гирсутизм и снижение либидо. Канренон – активный метаболит спиронолактона; он характеризуется длительным периодом полувыведения, но в настоящее время недоступен в России.

Эплеренон – производное спиронолактона, отличающийся селективностью и ограниченной перекрестной реактивностью для андрогенных и прогестероновых рецепторов, поэтому не вызывает многих клинически значимых побочных эффектов, связанных с влиянием на половую сферу, которые отмечают при использовании спиронолактона. Эплеренон связывает МКР более длительно и сильнее, чем их естественный агонист альдостерон, и блокирует их. При этом наблюдается увеличение плазменной концентрации альдостерона, особенно в начале применения препарата, впоследствии синтез альдостерона по механизму отрицательной обратной связи подавляется. Преимущество эплеренона состоит в его высокой селективности к рецепторам альдостерона. Сродство к рецепторам прогестерона при этом составляет менее 1%, а к андрогеновым рецепторам – менее 0,1%. Этим объясняется лучшая переносимость эплеренона и меньшая частота развития побочных эффектов, чем при приеме спиронолактона [20, 21].

Однако среди множества побочных эффектов антагонистов МКР наибольшее беспокойство клиницистов вызывает гиперкалиемия. Частота развития гиперкалиемии в ходе крупных клинических исследований и в общей практике варьирует от 2 до 12% [22–24].

Первые данные о положительном влиянии антагониста МКР I поколения спиронолактона на течение тяжелой сердечной недостаточности опубликованы в 1999 г. после завершения многоцентрового плацебо-контролируемого исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [25]. Применение спиронолактона (в средней дозе около 25 мг/сут) в дополнение к стандартной терапии ХСН (ИАПФ + диуретик ± β-АБ ± дигоксин) у больных с тяжелой ХСН (III–IV ФК по NYHA) ишемической и неишемической этиологии (ФВ ЛЖ ≤ 35%) снижало риск серьезных осложнений и увеличивало выживаемость пациентов. Согласно результатам данного исследования, несмотря на менее благоприятный прогноз заболевания у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации,

положительные эффекты спиронолактона у таких больных были наиболее выражены.

На современном этапе показанием к применению спиронолактона в высоких дозах (максимальные дозы – до 250–300 мг/сут) служит острая декомпенсация тяжелой ХСН. Длительный прием малых доз спиронолактона (25–50 мг, при гиперкалиемии или выраженной почечной дисфункции – 12,5 мг) дополнительно к ИАПФ и β-АБ можно рассматривать в качестве нейрогуморального модулятора у больных с выраженной ХСН III–IV ФК [26].

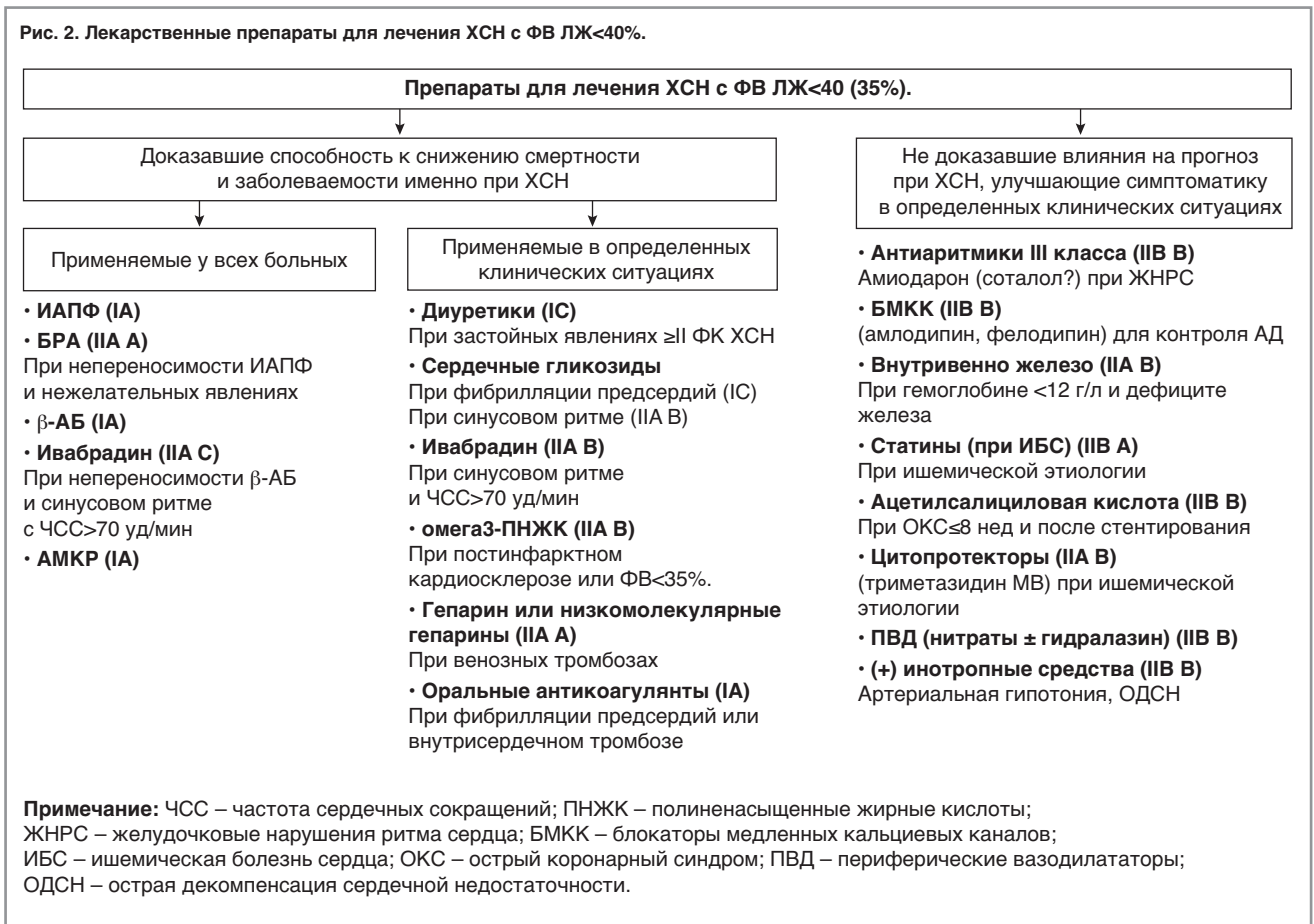
Согласно современным рекомендациям по лечению ХСН, начиная со II ФК показано применение именно тройной нейрогормональной блокады – комбинации блокатора РААС

(ИАПФ или БРА) с β-АБ и АМКР (рис. 2, табл. 1) [12].

Такая схема ведения пациентов с ХСН (включая назначение по показаниям диуретиков и сердечных гликозидов) позволяет существенно улучшить не только качество жизни тяжелых больных, но и реально продлить ее.

### **Преимущества применения эплеренона в терапии ХСН**

Вслед за оптимистичными результатами исследования RALES последовало бесконтрольное применение спиронолактона в комбинации с ИАПФ, что привело к увеличению частоты случаев гиперкалиемии вплоть до летальных исходов [27]. Кроме того, спиронолактон, будучи неселек-



тивным антагонистом альдостерона, блокировал андрогеновые и стимулировал прогестероновые рецепторы, что закономерно приводило к таким характерным нежелательным явлениям, как гинекомастия и импотенция у мужчин, а также боли в молочных железах и нарушения менструального цикла у женщин, встречавшимся у 10% больных в исследовании RALES [25].

Частота побочных эффектов эплеренона, как правило, не превышает таковой при приеме плацебо. Такие побочные эффекты, как гинекомастия у мужчин и вагинальные кровотечения у женщин, при приеме эплеренона встречаются менее чем в 1% случаев. Нарастание уровня калия в крови больных с сохранной функцией почек наблюдают только при приеме высоких доз (свыше 200 мг/сут). При лечении эплереноном возможно увеличение уровней триглицеридов, общего холестерина, креатинина. Все эти эффекты дозозависимы. Случаев передозировки препарата не описано.

### Применение эплеренона у пациентов с ХСН II ФК

В соответствии с рекомендациями Европейского и Всероссийского научных обществ кардиологов по ведению

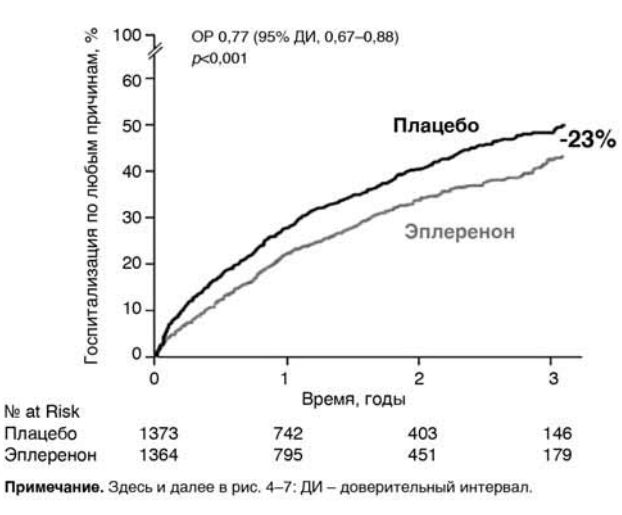
пациентов с сердечной недостаточностью, основным показанием для назначения антагонистов альдостерона служат ХСН III и IV ФК.

Как убедительно показали результаты исследования EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) в 2010 г., добавление эплеренона к стандартной терапии пациентов старше 55 лет с умеренными симптомами ХСН (II ФК по NYHA) любого генеза или систолической дисфункцией ЛЖ с ФВ ЛЖ<30% или 30–35% при QRS>130 мс на электрокардиограмме приводило к снижению общей смертности, смертности из-за ХСН и числа госпитализаций из-за обострения сердечной недостаточности [28]. В целом на фоне приема эплеренона риск появления основного комбинированного показателя неблагоприятных клинических исходов – смерти от ССЗ/госпитализации по причине сердечной недостаточности – уменьшился на 37% ( $p<0,001$ ), а госпитализации по любой причине – на 23% ( $p<0,001$ ); рис. 3, 4.

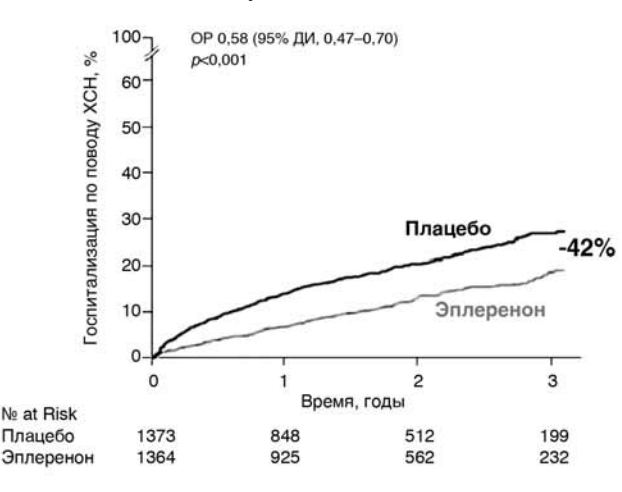
Как убедительно продемонстрировали результаты исследования EMPHASIS-HF, добавление эплеренона к базовой терапии больных с ХСН II–IV ФК:

Препарат	Показания	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
ИАПФ	У всех больных с ХСН I–IV ФК и ФВ ЛЖ<40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния; при II–IV ФК вместе с β-АБ и АМКР	I	A
БРА	У больных с ХСН I–IV ФК для снижения риска суммы смертей и госпитализаций из-за ХСН при непереносимости ИАПФ	IIA	A
β-АБ	У всех больных с ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ<40% для снижения риска смерти и повторных госпитализаций и вместе с ИАПФ (БРА) и АМКР	I	A
Ивабрадин	У больных с ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ<40% для снижения риска суммы смертей и госпитализаций из-за ХСН с синусовым ритмом, ЧСС>70 в минуту при непереносимости β-АБ	IIA	C
АМКР	У всех больных с ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ<40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния вместе с ИАПФ (БРА) и β-АБ	I	A

**Рис. 3. Влияние терапии эплереноном на количество госпитализаций по поводу любых причин.**



**Рис. 4. Влияние терапии эплереноном на количество госпитализаций по поводу ХСН.**



- уменьшает количество смертельных исходов в результате ССЗ и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 37% ( $p < 0,001$ );
- снижает общую смертность на 24% ( $p < 0,008$ );
- снижает частоту госпитализаций на 23% ( $p < 0,001$ );
- снижает частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 42% ( $p < 0,001$ ).

Влияние эплеренона на первичные конечные точки выражено во всех подгруппах. Number Needed to Treat (NNT): для предотвращения любых исходов – 19 в год; для предотвращения смертельного исхода – 51 в год.

Таким образом, наличие у больного с ХСН II–IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$  служат абсолютными показаниями к назначению высокоселективного АМКР эплеренона в дозах 25–50 мг/сут (табл. 2). Назначение спиронолактона больным с ХСН II ФК по NYHA не может быть строго рекомендовано ввиду отсутствия надежных доказательств.

**Применение эплеренона в терапии ХСН после перенесенного ИМ**

Возможность применения АМКР у больных с клиническими признаками сердечной недостаточности и сниженной ФВ ЛЖ (систолической дисфункцией ЛЖ) или сахарным диабетом (СД) после перенесенного ИМ изучена только для эплеренона в крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EPHEBUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [29]. У больных СД и с дисфункцией ЛЖ присутствие симптомов сердечной недостаточности считалось необязательным, так как в этих случаях риск развития ССЗ повышен и соответствует таковому у больных с симптомами сердечной недостаточности, но без СД.

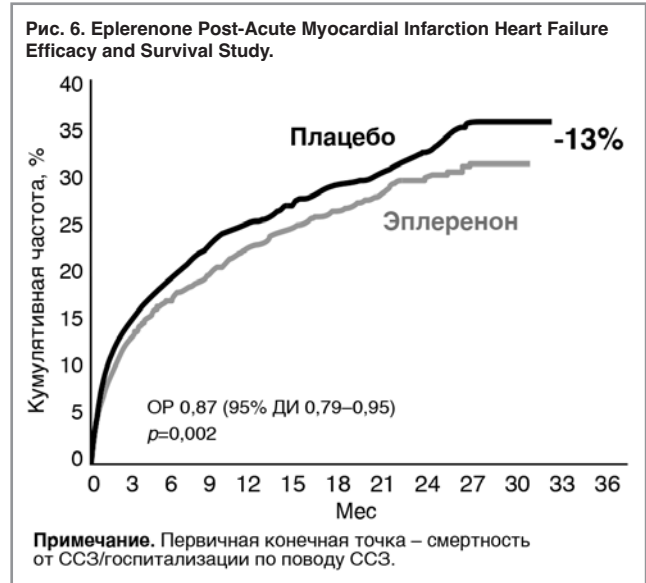
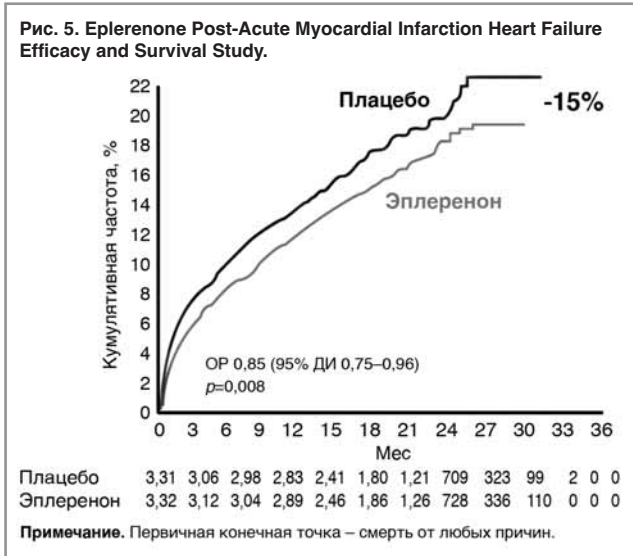
В исследование были включены 6632 пациента с давностью перенесенного ИМ от 3 до 14 сут (в среднем 7,3 сут) с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  (средняя ФВ ЛЖ – 33%) и/или клиническими признаками сердечной недостаточности I–IV ФК по NYHA (у 90% участников) или СД на фоне оптимальной медикаментозной и реперфузионной терапии (около 45% больных проведены тромболизис и чрескожное коронарное вмешательство). Прием эплеренона в комбинации со стандартной терапией у пациентов с ХСН

**Таблица 2. Рекомендации по назначению АМКР в клинической практике**

Рекомендации	Комментарий	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
<i>Больные с систолической ХСН и дисфункцией ЛЖ</i>			
Европейского общества кардиологов, по диагностике и лечению острой и ХСН, 2012 г.	АМКР рекомендованы всем пациентам с устойчивыми симптомами (II–IV ФК) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ , несмотря на лечение ИАПФ (или БРА) и $\beta$ -АБ	I	A
Американских обществ American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACC/AHA), по ведению больных с сердечной недостаточностью, 2013 г.	АМКР рекомендованы всем пациентам с ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$	I	A
<i>Больные с ОКС (ИМ) без подъема сегмента ST (включая нестабильную стенокардию)</i>			
Американских обществ ACCF/AHA, по ведению больных с нестабильной стенокардией и ИМ без подъема сегмента ST, 2011 г.	АМКР назначают больным, получающим терапевтические дозы ИАПФ, с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и любой симптоматической сердечной недостаточностью или СД при отсутствии почечной дисфункции (клиренсе креатинина $> 30$ мл/мин) и гиперкалиемии (концентрации калия в крови $< 5$ мЭкв/л)	I	A
Европейского общества кардиологов, по ведению больных с ОКС без подъема сегмента ST, 2011 г.	Блокада альдостерона посредством эплеренона показана больным, получающим ИАПФ и $\beta$ -АБ, с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и сердечной недостаточностью или СД без почечной дисфункции и без гиперкалиемии	I	A
<i>Пациенты с ОКС (ИМ) с подъемом сегмента ST</i>			
Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, 2012 г.	АМКР, предпочтительно эплеренон, назначают больным с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и сердечной недостаточностью или СД при отсутствии почечной недостаточности и гиперкалиемии	I	B
Американских обществ ACCF/AHA, по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, 2013	АМКР необходимо назначать пациентам, принимающим ИАПФ и $\beta$ -АБ, с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ и любой симптоматической сердечной недостаточностью или СД	I	B

**Таблица 3. Клинические события у пациентов с ОИМ и ХСН в зависимости от сроков начала терапии эплереноном (исследование EPHEBUS) [29]**

Показатели (Cox-модель)	Инициация в течение 3–7 дней (n=1369) vs плацебо (n=1388), ОР (95% ДИ)	Инициация в течение 8–14 дней (n=1950) vs плацебо (n=1925), ОР (95% ДИ)	Ранняя инициация vs поздняя инициация
Все случаи смерти	0,69 (0,57–0,85), p=0,001	0,94 (0,80–1,10), p=0,45	0,74 (0,60–0,90), p=0,02
Смерть от ССЗ/госпитализация по поводу ССЗ	0,76 (0,66–0,88), p<0,0001	0,94 (0,84–1,05), p=0,30	0,82 (0,71–0,94), p=0,006
Внезапная сердечная смерть	0,66 (0,55–0,80), p<0,0001	1,02 (0,78–1,33), p=0,85	0,71 (0,51–0,99), p=0,04

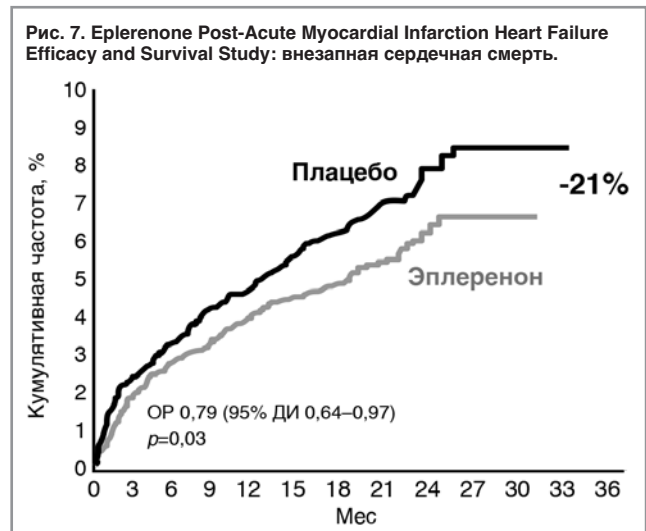


после ИМ к концу исследования сопровождался снижением риска комбинированного показателя – смертности от ССЗ/частоты первой госпитализации по поводу ССЗ – на 13% ( $p=0,002$ ), а общей смертности – на 15% ( $p=0,008$ ).

Анализ эффективности эплеренона был проведен с учетом сроков назначения препарата больному: менее 7 дней (раннее назначение) или 7 и более дней (позднее назначение) [30]. Так, более раннее начало приема эплеренона (от 3 до 7 дней) при сравнении с плацебо сопровождалось статистически значимым снижением риска смерти от всех причин (на 31%), смерти от ССЗ/госпитализации по поводу ССЗ (на 24%) и внезапной сердечной смерти (на 34%); табл. 3. Преимущество ранней инициации терапии эплереноном, оцениваемое после коррекции по разным факторам риска, выражалось в уменьшении риска смерти от всех причин на 36%, смерти от ССЗ/госпитализации по поводу ССЗ – на 18% и внезапной смерти – на 26% (см. табл. 3).

Отмечена способность эплеренона снижать риск внезапной смерти у пациентов с ОИМ: в целом в исследовании через 30 дней от начала лечения – на 37% ( $p=0,051$ ) и через 16 мес – на 21% ( $p=0,03$ ), а при инициации терапии в первые 3–7 дней – на 34% ( $p<0,0001$ ) [30, 31]. Очевидно, данный протективный эффект эплеренона связан с его способностью активно устранять электрическую нестабильность сердца, что особенно важно на ранних этапах развития ОИМ. Например, в исследовании EMPHASIS-HF у больных с ХСН выше II ФК, как ишемического, так и неишемического происхождения, терапия эплереноном статистически значимо уменьшала риск аритмогенной смерти, даже у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором [28].

Длительное лечение эплереноном в дозе от 12,5 мг до 50 мг/сут под контролем уровня калия, начатое в первые 3–14 сут ИМ, у больных с низкой ФВ ЛЖ (<40%) и клиническими признаками недостаточности кровообращения и/или СД в добавление к стандартному лечению (ацетилсалициловой кислоте,  $\beta$ -АБ, ИАПФ) оказалось эффектив-



ным для снижения смертности от всех причин и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений (рис. 5–7).

По результатам исследования EPHEBUS, прием эплеренона в средней дозе 43 мг 1 раз в день снижает:

- общую смертность на 15% ( $p=0,008$ ), смертность от ССЗ – на 17% ( $p=0,005$ );
- смертность/число госпитализаций по причине ССЗ – на 13% ( $p=0,002$ );
- число случаев внезапной смерти от ССЗ – на 21% ( $p=0,03$ );
- число госпитализаций по поводу прогрессирования сердечной недостаточности – на 15% ( $p=0,03$ ).

**Лечение ХСН при СД**

Больным СД с симптомами ХСН (II–IV ФК) и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ , сохраняющимися несмотря на лечение ИАПФ

Рис. 8. Профиль «концентрация в плазме крови–время» эплеренона у 18 добровольцев на фоне однократного приема исследуемого препарата и препарата сравнения в виде графиков для средних значений (линейная шкала).

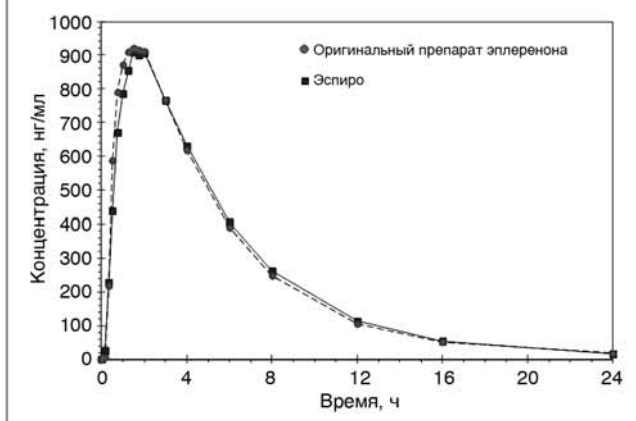
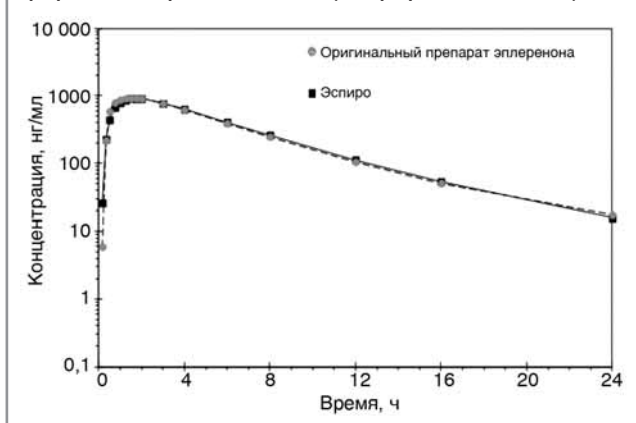


Рис. 9. Профиль «концентрация в плазме крови–время» эплеренона у 18 добровольцев на фоне однократного приема исследуемого препарата и препарата сравнения в виде графиков для средних значений (логарифмическая шкала).



или БРА и  $\beta$ -АБ, показано назначение АМКР для снижения риска госпитализации в связи с обострением сердечной недостаточности и преждевременной смерти (класс рекомендаций I, уровень доказанности В) – рекомендации European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes по диабету, преддиабету и ССЗ, 2013 г. [32, 33].

Эффективность спиронолактона и эплеренона в снижении смертности не отличается у пациентов с СД типа 2 и без него. В то же время показано, что спиронолактон у больных СД типа 2 может нарушать функциональную активность эндотелия сосудов, ухудшать гликемический контроль (наблюдается рост уровня гликированного гемоглобина), увеличивать содержание АТ II и кортизола в крови, а также снижать концентрацию адипонектина – маркера прогноза сердечной недостаточности [34, 35]. Эплеренон, напротив, улучшает коронарное кровообращение и эндотелиальную функцию сосудов у больных СД, получающих ИАПФ [36]. Очевидно, назначение эплеренона больным СД, страдающим ХСН, более предпочтительно, чем спиронолактона [37].

Больным СД, перенесшим ОИМ, с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  или симптомами СН рекомендовано назначение АМКР (препарат выбора – эплеренон, по данным исследования EPHEBUS и международным рекомендациям) для снижения риска осложнений и летального исхода (класс рекомендаций I, уровень доказанности В при ИМ с подъемом сегмента ST и уровень А при ИМ без подъема сегмента ST). При назначении АМКР больным СД обязателен тщательный мониторинг функции почек и содержания калия в крови ввиду высокого риска нефропатии при СД.

Один из генериков эплеренона – препарат Эспири производства компании «Польфарма». В ходе исследования биоэквивалентности продемонстрировано полное соответствие фармакологических эффектов Эспири оригинальному эплеренону (рис. 8, 9), что позволяет активно использовать данный препарат в повседневной клинической практике.

Показания к применению Эспири: 1) ИМ (в дополнение к стандартной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией ЛЖ (ФВ  $< 40\%$ ) и клиническими признаками СН после перенесенного ИМ) у пациентов с ФВ ЛЖ  $< 40\%$  и клиническими признаками СН; ХСН II ФК (ФВ ЛЖ  $< 35\%$ ); 2) ХСН (в дополнение к стандартной терапии с целью снижения сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с ХСН II ФК при ФВ ЛЖ  $< 35\%$ ). При ИМ начальная доза – 25 мг 1 раз в сутки, ее увеличивают до 50 мг 1 раз в сутки через 4 нед; поддерживающая доза – 50 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза 50 мг.

## Заключение

Проблема терапии ХСН была и остается одной из актуальнейших в медицине. Прежде всего, это обусловлено высокой смертностью пациентов с сердечной недостаточностью. Обоснованный поиск новых лекарственных препаратов с улучшенным профилем безопасности и эффективности дает надежду многим миллионам больных. Одним из препаратов, относящихся к классу АМКР, является эплеренон. Современная доказательная база показывает, что эплеренон превосходит свой предшественник – спиронолактон, как по эффективности, так в отношении риска развития побочных действий.

## Литература/References

- Guichard JL, Clark D3rd, Calhoun DA, Ahmed MI. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9: 321–31.
- Funder JW. Minireview: aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. *Endocrinol* 2010; 151 (11): 5098–02.
- McMachon E. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1 (2): 190–6.
- Silvestre J-S, Heymes C, Oubenaissa A et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 1999; 99 (20): 2694–701.
- Helman SI, Liu X, Baldwin K et al. Time-dependent stimulation by aldosterone of blocker-sensitive ENaCs in A6 epithelia. *Am J Physiol Cell Physiol* 1998; 274 (4): C947–C957.
- Booth E, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 2002; 26 (1–4): 8–20.
- Blacher J, Amah G, Girerd X et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10 (12): 1326–334.
- Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH et al. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998; 32 (6): 965–71.
- Brown NJ, Nakamura S, Ma L et al. Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney Int* 2000; 58 (3): 1219–27.
- Schunkert H, Hense HW, Muscholl M et al. Association between circulating components of the renin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass. *Br Heart J* 1997; 77 (1): 24–31.
- McMachon E. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1 (2): 190–6.
- Верткин А.Л., Абдуллаева А.У., Шевцова В.А. Новый друг лучше старых двух. Возможности применения эплеренона в терапии хронической сердечной недостаточности. *Амбулаторный прием*. 2016; 2 (2): 14–23. / Vertkin A.L., Abdullaeva A.U., Shevtsova V.A. Novyi drug luchshe starykh dvukh. Vozmozhnosti primeneniia eplerenona v terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *Ambulatory priem*. 2016; 2 (2): 14–23. [in Russian]
- Connell J. Aldosterone – the future challenge in cardiovascular disease? *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004; 4 (6): 370–6.
- Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel ER et al. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2 (3): 327–34.
- Mano A, Tatsumi T, Shiraishi J et al. Aldosterone directly induces myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathways. *Circulation* 2004; 110 (3): 317–23.

16. Rocha R, Stier CT Jr, Kifor I et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141 (10): 3871–8.
17. Rude MK, Duhaney TAS, Kuster G et al. Aldosterone stimulates matrix metalloproteinases and reactive oxygen species in adult rat ventricular cardiomyocytes. *Hypertension* 2005; 46 (3): 555–61.
18. Сытник Н.В., Кокорин В.А., Люсов В.А. и др. Активность РААС и САС у больных в отдаленные сроки после первичного инфаркта миокарда. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 4: 17–22. / Sytnik N.V., Kokorin V.A., Liusov V.A. i dr. Aktivnost' RAAS i SAS u bol'nykh v otdalennyye stroki posle pervichnogo infarkta miokarda. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2009; 4: 17–22. [in Russian]
19. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология.* 2009; 7–8: 4–12. / Erlich A.D., Gratsianskii N.A. Registr ostrykh koronarnykh sindromov REKORD. Kharakteristika bol'nykh i lechenie do vypiski iz stacionara. *Kardiologiya.* 2009; 7–8: 4–12. [in Russian]
20. De Gasparo M, Joss U, Ramjoue HP et al. Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240 (2): 650–6.
21. Delyani J, Myles K, Funder J. Eplerenone (SC 66110), a highly selective aldosteron antagonist. *Am J Hypertens* 1998; 11: 94A
22. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351 (6): 543–551.
23. Witham MD, Gillespie ND, Struthers AD. Hyperkalemia after the publication of RALES. *N Engl J Med* 2004; 351 (23): 2448–50.
24. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J* 2012; 33 (22): 2782–95.
25. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341 (10): 709–17.
26. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. / Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. Izbrannyye lektsii po kardiologii. M.: GEOTAR-Media, 2006. [in Russian]
27. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351 (6): 543–51.
28. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364 (1): 11–21.
29. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348 (14): 1309–21.
30. Adamopoulos C, Ahmed A, Fay R et al. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHESUS trial. *Eur J Heart Failure* 2009; 11 (11): 1099–105.
31. Pitt B, White H, Nicolau J et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (3): 425–31.
32. Денисова А.Г., Татарченко И.П., Позднякова Н.В. Структурно-геометрические показатели левого желудочка в оценке электрического ремоделирования сердца при сахарном диабете. *Доктор.Ру.* 2016; 11 (128): 36–41. / Denisova A.G., Tatarchenko I.P., Pozdnyakova N.V. Strukturno-geometricheskie pokazateli levogo zheludochka v otsenke elektricheskogo remodelirovaniya serdtsa pri sakharnom diabete. *Doktor.Ru.* 2016; 11 (128): 36–41. [in Russian]
33. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and caducular disease developed in collaboration with the EASD: the task force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC) and collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34 (39): 3035–87.
34. Davies JI, Band M, Morris A, Struthers AD. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47 (10): 1687–94.
35. Yamaji M, Tsutomoto T, Kawahara C et al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin A(1) (c) levels in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2010; 160 (5): 915–21.
36. Joffe HV, Kwong RY, Gerhard-Herman MD et al. Beneficial effects of eplerenone versus hydrochlorothiazide on coronary circulatory function in patients with diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; 92 (7): 2552–8.
37. Iqbal J, Parviz Y, Pitt B et al. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure. *Eur J Heart Failure* 2014; 16 (2): 143–50.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Верткин Аркадий Львович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: kafedrakt@mail.ru  
**Абдуллаева Асият Умаровна** – ассистент каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: kafedrakt@mail.ru  
**Кнорринг Герман Юрьевич** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: knorring@mail.ru



# Рациональная антиаритмическая терапия в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен с учетом ее эффективности и безопасности для профилактики ранних рецидивов предсердных тахиаритмий

А.В.Тарасов<sup>✉1</sup>, К.В.Давтян<sup>1</sup>, О.Н.Миллер<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, Россия, Новосибирск, ул. Красный пр-т, д. 52  
✉52a730tv@yandex.ru

Исследование PROOF является проспективным сравнительным открытым рандомизированным с использованием группы контроля. Цель исследования – изучить комплексный подход в наблюдении и медикаментозной терапии с оценкой эффективности и безопасности в монотерапии антиаритмическими препаратами (ААП): пропafenон, соталолом и верапамиллом – в сравнении с группой контроля без ААП для предупреждения рецидивов предсердных тахиаритмий (ПТ) в раннем и последующем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен (ЛВ).

**Материалы и методы исследования:** дневник пациента, электрокардиография, холтеровское мониторирование; для выявления асимптомных аритмий была имплантирована система подкожного кардиомонитора Reveal<sup>®</sup> (Medtronic). В соответствии с рандомизацией путем конвертов и дизайна исследования были включены 243 пациента (средний возраст 56,09±10,14 года), которые разделены на 4 равнозначные группы: 1-й группе (n=61) был назначен Верапамил ретард 240 мг/сут, 2-й (n=62) – пропafenон 450 мг/сут, 3-й – (n=60) соталол 160 мг/сут; 4-я – группа контроля (n=60) без ААП.

**Результаты.** Общая эффективность изоляции устья ЛВ после одного вмешательства составила 66,6%: 67,2% на фоне протекторной антиаритмической терапии (ААТ) и 65% без ААТ (p=0,75). У 81 (33,4%) пациента эффект достигнут не был, из них 62 (25,5%) были направлены на повторную операцию. Общая эффективность инвазивного лечения после двух вмешательств составила 88,5%: на фоне ААТ – 88,55% и без ААТ – 88,33% (p=0,83). В 1-й группе среднее количество электрических кардиоверсий за 3 мес наблюдения составило 1,016±1,74 (p=0,607), во 2-й – 0,40±1,03 (p=0,0096), что являлось статистически значимым отличием, и в 3-й – 1,033±1,52 (p=0,152). Среднее количество госпитализаций за 3 мес составило 0,654±0,74 случая. В 1-й группе 0,684±0,73 (p=0,178), во 2-й (пропafenон) – 0,447±0,57 vs группа контроля без ААП 0,894±0,88 (p=0,0016), в 3-й (соталол) – 0,592±0,67 (p=0,044). Пропafenон и верапамил показали удовлетворительный профиль безопасности ААТ в раннем послеоперационном периоде, который не отличался от группы контроля, однако у соталолола достоверно чаще (p<0,05) возникал проаритмический эффект – нарушение автоматизма с значимыми паузами ритма.

**Заключение.** ААТ в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ не влияет на исходы инвазивного лечения после одной или двух операций, однако влияет на клиническое течение постоперационного периода, уменьшив количество медикаментозных и электрических кардиоверсий и достоверно снизив количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма сердца. Рациональным ААП в данном периоде с учетом эффективности и безопасности для профилактики ранних рецидивов ПТ является ААП IC-класса – пропafenон.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция устья легочных вен, ранний послеоперационный период, верапамил, пропafenон, соталол, исследование ПРУФ.

**Для цитирования:** Тарасов А.В., Давтян К.В., Миллер О.Н. Рациональная антиаритмическая терапия в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен с учетом ее эффективности и безопасности для профилактики ранних рецидивов предсердных тахиаритмий. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 81–87.

## Original Research

### Rational antiarrhythmic therapy in postoperative period of pulmonary vein ostia catheter isolation according to the efficacy and safety, for prevention of early recurrences of atrial tachyarrhythmias

A.V.Tarasov<sup>✉1</sup>, K.V.Davtyan<sup>1</sup>, O.N.Miller<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3;

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University. 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasnyi pr-t, d. 52  
✉a730tv@yandex.ru

#### Abstract

The PROOF study is a randomized, prospective, open, comparative trial with the control group. The aim of the study is to investigate the complex approach in management and treatment and to estimate the efficacy and safety of antiarrhythmic drugs (AAD) monotherapy: propafenone, sotalol and verapamil in comparison with the control group of patients without AAD application for prevention of recurrences of atrial tachyarrhythmias (ATA) in the early and following postoperative periods of pulmonary vein (PV) ostia catheter isolation (LV).

**Material and methods:** Patients' diary, electrocardiography, 24-hour Holter ECG monitoring and percutaneous heart monitor – Reveal (Medtronic) were used to detect asymptomatic arrhythmias. 243 patients (mean age 56.09±10.14 years) were included according to the design of a randomized study. They are divided into 4 groups. Patients of Group 1 (n=61) received verapamil retard 240 mg/day, Group 2 (n=62) – propafenone 450 mg/day, Group 3 (n=60) – sotalol 160 mg/day, Group 4 – control group (n = 60) without AAD application.

**Results.** The overall effectiveness of PV ostia isolation after one surgery was 66.6%: 67.2% – on applying protective antiarrhythmic drugs (AAD) and 65% – without AAD ( $p=0.75$ ). The treatment was ineffective in 81 (33.4%) patients and 62 (25.5%) patients among them were offered repeat surgery. The overall effectiveness of invasive treatment after two manipulations was 88.5%: 88.55% – on applying AAD and 88.33% – without AAD ( $r = 0.83$ ). During the first 3 months of the observation we registered  $1.016 \pm 1.74$  median number of electrical cardioversions in Group 1 ( $p=0.607$ ),  $0.40 \pm 1.03$  – in Group 2 ( $p=0.0096$ ) (statistically significant difference) and  $1.033 \pm 1.52$  – in Group 3 ( $p=0.152$ ). The median number of hospitalizations during 3 months was  $0.654 \pm 0.74$  cases. The number of hospitalizations was  $0.684 \pm 0.73$  in Group 1 ( $p=0.178$ ),  $0.447 \pm 0.57$  – in Group 2 (propafenone),  $0.592 \pm 0.67$  – in Group 3 (sotalol) ( $p=0.044$ ) and  $0.894 \pm 0.88$  – in control group (without AAD) ( $p=0.0016$ ). Propafenone and verapamil showed satisfactory safety profile of AAD application in the early postoperative period, but the result did not differ from the control group, however, in sotalol Grope we registered statistically significant increase of number of proarrhythmic effects – disorders of automatism associated with significant pauses in rhythm.

**Conclusion.** AAD in postoperative period of PV ostia catheter isolation do not effect on the outcomes of invasive treatment after one or two surgeries, but can effect on the clinical course of postoperative period, by reducing the number of medication and electrical cardioversions and the number of hospitalizations, associated with irregular heart rhythm. We showed that propafenone was the rational AAD IC-class during that period, according to the efficiency and safety for prevention of early recurrence of ATA.

**Key words:** atrial fibrillation, radiofrequency ablation of pulmonary veins, the early postoperative period, verapamil, propafenone, sotalol, PROOF study.

**For citation:** Tarasov A.V., Davtyan K.V., Miller O.N. Rational antiarrhythmic therapy in postoperative period of pulmonary vein ostia catheter isolation according to the efficacy and safety, for prevention of early recurrences of atrial tachyarrhythmias. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 81–87.

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной наджелудочковой тахикардией, для которой характерно хаотическое сокращение предсердий, что ведет к нарушению механической и физиологической функции последних, прогрессу диастолической, а затем и систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), в связи с чем обусловлен высокий риск тромбоэмболических осложнений и развитие или усугубление сердечной недостаточности [1]. Лечение ФП в клинической практике считается сложной задачей, врачу приходится постоянно сталкиваться с решением выбора стратегии, методов лечения ФП, использованием одного или сочетания нескольких антиаритмических препаратов (ААП) с нередко «ускользающим» эффектом и рисками получить различные экстракардиальные и проаритмические осложнения антиаритмической терапии (ААТ) [1, 2].

После того как появились доказательства основной роли легочных вен (ЛВ) в индукции и поддержании ФП, одним из рекомендованных радикальных подходов инвазивного лечения пароксизмальной формы ФП стала катетерная абляция устьев ЛВ [3], которая позволяет изолировать основной пусковой механизм патогенеза ФП – эктопическую активность из муфт устьев ЛВ. Если данный механизм доминирующий и предсердная эктопия находится в пределах устьев ЛВ, операция будет эффективной [4]. Последние проспективные рандомизированные исследования подтвердили эффективность инвазивного лечения пароксизмальной формы ФП и превосходство данного метода над ААТ в поддержании синусового ритма в ближайшей и среднесрочной перспективе с лучшими результатами для пациентов без структурных заболеваний сердца или дилатации ЛП [5, 6]. В метаанализе, включающем 63 исследования, где изучались результаты эффективности и безопасности катетерной радиочастотной абляции (РЧА) устьев ЛВ и ААТ, эффективность 1 процедуры без ААТ составила 57% (95% доверительный интервал – ДИ 50–64%), эффективность после 2 операций без ААТ составила 71% (95% ДИ 65–77%), эффективность повторных РЧА на фоне ААТ – 77% (95% ДИ 73–81%) и в группе ААТ – 52% (95% ДИ 47–57%) [7]. Однако вследствие воспалительной реакции, обусловленной термическим повреждением предсердной ткани, нарушения функции автономной нервной системы сердца и/или «прорыва» проведения в зоне изоляции устья ЛВ ранний послеоперационный период осложняется частыми рецидивами предсердных тахикардий (ПТ), вне зависимости от методики абляции и используемых технологий. В связи с чем как минимум в раннем послеоперационном периоде в большинстве случаев применяется ААТ [8]. Использование ААП в послеоперационном периоде РЧА направлено на

предупреждение ранних рецидивов ПТ – нередко симптомных, гемодинамически значимых для стабилизации электрического ремоделирования ЛП. С учетом развития новых патогенетических факторов аритмии в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ на сегодняшний день известны ограниченные данные о рациональной ААТ для эффективной и безопасной профилактики ПТ в данном периоде. Отсутствует и единое мнение по вопросу выбора и длительности применения ААТ [5].

**Цель исследования** – изучить комплексный подход в наблюдении и медикаментозной терапии с оценкой эффективности и безопасности в монотерапии ААП: IC-класса – пропafenона (Пропанорм, ПРО. МЕД ЦС Прага), III класса – соталола и IV класса – верапамила, в сравнении с группой контроля без ААП для предупреждения рецидивов ФП и/или развития новых ПТ в раннем и позднем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ.

## Материал и методы

Исследование ПРУФ (PROOF) – Профилактика Рецидивов предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции Устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой Фибрилляции предсердий – является проспективным сравнительным открытым рандомизированным с использованием группы контроля. Для участия в исследовании пациенты должны были подписать форму «Добровольное информированное согласие» на участие в нем и соответствовать всем перечисленным ниже критериям включения, и не иметь критериев исключения.

Основной критерий включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте  $\geq 25$  лет, страдающие симптоматической пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца, резистентной как минимум к одному ААП и с достижением конечной точки катетерной изоляции устьев ЛВ, создание полного двунаправленного блока проведения в зоне воздействия.

Критериями исключения из исследования являлись: перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) или другая выраженная органическая патология сердца, выполненные РЧА и криобаллонная абляция (КБА) устьев ЛВ ранее вне данного протокола и непереносимость исследуемых препаратов.

Материал, методы и дизайн исследования ПРУФ подробно освещались в предыдущих публикациях [9].

## Методы исследования

1. Дневник пациента с контролем симптоматических нарушений ритма, количеством госпитализаций и методов купирования (заполняется больным).
2. Опросник пациента (заполняется врачом).

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование ПРУФ											
Характеристика	1-я группа (n=61)		2-я группа (n=62)		3-я группа (n=60)		4-я группа (n=60)		p <sub>1-4</sub>	p <sub>2-4</sub>	p <sub>3-4</sub>
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
После РЧА	43	70,49	42	67,74	40	66,67	38	63,33	0,4	0,59	0,67
После КБА	18	25,51	20	32,26	20	33,33	22	36,67	0,4	0,59	0,67
Возраст, лет	55,77±11,23		56,25±10,31		55,60±9,25		56,73±9,85		0,96	0,99	0,94
Мужчины	36	59,02	35	56,45	35	58,33	36	60,0	0,91	0,7	0,82
Женщины	25	40,98	27	43,55	25	41,67	24	40,0	0,91	0,7	0,82
Аритмологический анамнез (длительность ФП), годы	4,59±2,34		4,38±2,47		4,36±2,59		4,48±2,99		0,99	0,98	0,97
Сочетание ФП и трепетания предсердий	15	24,59	17	27,42	14	23,33	15	25,0	0,96	0,76	0,8
<i>Коморбидность</i>											
Гипертоническая болезнь	51	83,6	51	82,26	49	81,67	46	76,67	0,33	0,49	0,5
ИБС (без ИМ)	4	6,56	4	6,45	4	6,67	3	5,00	0,64	0,73	0,7
ОНМК/ТИА	6	9,84	7	11,29	6	10,00	5	8,33	0,77	0,61	0,70
Сахарный диабет	7	11,48	9	14,52	8	13,33	6	10,0	0,71	0,68	0,61
<i>ХСН (класс NYHA)</i>											
I	10	16,39	11	17,74	9	15,00	7	11,67	0,53	0,35	0,63
II	1	1,64	2	3,23	2	3,33	4	6,67	0,18	0,38	0,39
<i>ЭхоКГ, параметры</i>											
Размер ЛП, мм	41,5±2,8		41,7±2,9		41,3±2,7		41,8±2,8		0,96	0,99	0,80
ФВ, %	60,13±4,64		59,8±6,56		59,78±6,18		58,55±5,96		0,53	0,70	0,72
<i>CHADS<sub>2</sub>VASc, баллы</i>											
I	27	44,26	22	35,48	21	36,67	27	45,0	0,91	0,28	0,37
II	21	34,43	22	35,48	23	38,33	13	21,67	0,14	0,1	0,06
III и более	5	8,2	7	11,29	5	8,33	8	13,33	0,37	0,73	0,38
<i>Сопутствующая терапия</i>											
ИАПФ	16	26,23	14	22,58	15	25,00	15	25,0	0,88	0,76	1,0
Сартаны	34	55,74	37	59,68	33	55,00	35	58,33	0,77	0,88	0,74
Антагонисты кальция (амлодипины)	16	26,23	13	20,97	15	25,00	14	23,33	0,71	0,79	0,8
β-Блокаторы	3	4,92	5	8,06	2	3,33	9	15,00	0,063	0,22	0,06
Статины	17	27,87	17	27,42	14	23,33	18	30,00	0,8	0,75	0,39
<i>ОАК</i>											
Варфарин	11	18,03	13	20,97	11	18,33	9	15,00	0,66	0,39	0,63
Дабигатран	3	4,92	3	4,84	3	5,00	3	5,00	0,98	0,97	1,0
Ривароксабан	45	73,77	46	74,19	46	76,67	47	78,33	0,56	0,61	0,9
Апиксабан	2	3,28	0	0,00	0	0,00	1	1,67	0,59	0,5	0,5

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК/ТИА – острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторные ишемические атаки, ОАК – оральная антикоагулянт, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

3. Электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях во время нарушения ритма для определения типа ПТ и ЭКГ после восстановления ритма.
4. Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) 24 ч на визитах 1–3, 6 и 12-й мес.
5. Для выявления асимптомных ПТ и непрерывного мониторирования нарушений ритма и проводимости сердца в ходе операции катетерной изоляции устья ЛВ 1/2 больных была имплантирована система подкожного кардиомонитора (ИКМ) Reveal® (Medtronic).

#### Дизайн исследования

Если пациент соответствовал критериям включения и отсутствовали критерии исключения, рандомизация происходила в день проведения катетерной РЧА или КБА устьев ЛВ после эффективно проведенной процедуры.

В соответствии с рандомизацией путем конвертов и дизайна исследования пациенты были разделены на 4 равнозначные группы: 1-й группе был назначен ААП IV класса по классификации Vaughan Williams – Верапамил ретард 240 мг/сут, 2-й – ААП IC-класса – пропafenон 450 мг/сут, 3-й – ААП III класса – соталол 160 мг/сут и 4-я группа контроля – без ААП. Наблюдение за больными осуществлялось минимально 365 сут (±10 сут) после одной или двух (для пациентов, направленных на повторную РЧА по данному протоколу исследования) операций.

На 3-м месяце наблюдения определялись эффективность инвазивного лечения и целесообразность повторной абляции устьев ЛВ, продолжение или отмена ААТ при условии отсутствия рецидивов ФП. Если больному была рекомендована повторная операция, все визиты повторялись снова и пациент продолжал принимать ис-

следуемый ААП минимум до 3 мес после повторной операции.

Все пациенты получали базисную медикаментозную терапию по поводу основного и/или сопутствующих заболеваний, антикоагулянтную терапию до и после изоляции устьев ЛВ под контролем целевого значения международного нормализованного отношения для больных, принимающих варфарин.

При статистической обработке результатов исследования использовали программу Statistica 10.0. Количественные признаки будут описаны в виде  $m \pm SD$ . Статистическую значимость отличий, полученных в ходе исследования, оценивали с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни,  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера. Статистически значимыми будут считаться отличия, для которых значение  $p < 0,05$ .

### Первичные и вторичные конечные точки

Для оценки эффективности и безопасности исследуемых ААП после катетерной изоляции устья ЛВ конечными первичными точками считали:

- развитие рецидивов ПТ (ФП, трепетания предсердий и предсердных тахикардий) продолжительностью более 30 с, зафиксированных на ИКМ, ХМ-ЭКГ или ЭКГ в течение 1 года мониторинга;
  - повторную РЧА устья ЛВ.
- Вторичными конечными точками считали:
- количество медикаментозных кардиоверсий (МК) и ЭК;
  - количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца;
  - развитие проаритмических или других побочных эффектов исследуемых ААП.

За период с ноября 2012 по октябрь 2015 г. из 793 пациентов, направленных на инвазивное лечение пароксизмальной формы ФП – катетерную абляцию устьев ЛВ в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, 251 пациент был рандомизирован путем конвертов после скрининга с учетом критериев включения и исключения, 8 больных выбыли из исследования досрочно: 3 – отозвали свое информированное согласие по семейным обстоятельствам (переезд в другой город и др.) и 5 – не соблюдали визиты и методы исследования, поэтому были исключены из протокола. 243 пациента прошли наблюдение согласно протоколу исследования – 164 (67,49%) была проведена антральная РЧА устья ЛВ и 79 (32,51%) – КБА устья ЛВ, т.е. 2:1 соответственно. Из них: 142 (58,44%) мужчины и 101 (41,56%) женщина в возрасте 25–79 лет (средний возраст –  $56,09 \pm 10,14$  года) с аритмическим анамнезом  $4,48 \pm 2,6$  года. В 1-ю группу (верапамил) был рандомизирован 61 больной: 36 (59,02%) мужчин и 25 (40,98%) женщин, средний возраст –  $55,77 \pm 11,24$  года, которым был рекомендован Верапамил ретард 240 мг/сут. Во 2-ю группу (пропафенон) были включены 62 больных: 35 (56,45%) мужчин и 27 (43,55%) женщин, средний возраст –  $56,25 \pm 10,32$  года, которым был назначен пропафенон 450–600 мг/сут. В 3-ю группу включены 60 пациентов: 35 (58,33%) мужчин и 25 (41,67%) женщин, средний возраст –  $55,60 \pm 9,25$  года, был рекомендован соталол 80–160 мг/сут. В 4-ю группу – контрольную, без назначения ААП – включены 60 пациентов: 36 (60,00%) мужчин и 24 (40,00%) женщины, средний возраст –  $56,73 \pm 9,8$  года. Значимых различий в базовых характеристиках (пол, возраст, длительность ФП, сочетание ФП и ТП, основная или сопутствующая патология, риск тромбоемболических осложнений по шкале CHADS<sub>2</sub>VASc, параметры ЭхоКГ и сопутствующая терапия) между группами не было.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице.

Рис. 1. Фрагмент ЭКГ на ИКМ Reveal®.

а – начало пароксизма тахикардии с широкими комплексами QRS с частотой сердечных сокращений – ЧСС 222 в минуту. б – устойчивый пароксизм тахикардии с широкими комплексами QRS с ЧСС 207 в минуту и продолжительностью 1 мин 38 с.



### Результаты и обсуждение

Согласно протоколу исследования ПРУФ 243 пациента прошли наблюдение в полном объеме. Были получены следующие результаты: общая эффективность изоляции устья ЛВ после одного вмешательства составила 66,6% ( $n=162$ , 95% ДИ 61–72%), 67,2% ( $n=123$ , 95% ДИ 60–74%) на фоне ААП и 65% ( $n=39$ , 95% ДИ 52–76%) без ААП ( $p=0,75$ ). У 81 (33,4%) пациента эффект не отмечен, из них 62 (25,5%) были направлены на повторную операцию: 15 (25,59%) из 1-й группы, 14 (22,58%) – из 2-й, 17 (28,33%) – 3-й и 16 (26,66%) из 4-й – без ААП. Достоверных статистических отличий в группах больных, направленных на повторную операцию, получено не было: 1 vs 4 ( $p=0,893$ ), 2 vs 4 ( $p=0,892$ ) и 3 vs 4 ( $p=0,837$ ). Эффективность в 1-й группе (верапамил) составила 65,5% ( $n=40$ , 95% ДИ 53–76%), во 2-й (пропафенон) – 70,96% ( $n=44$ , 95% ДИ 59–81%) и в 3-й (соталол) – 65% ( $n=39$ , 95% ДИ 52–76%) соответственно. Данный анализ эффективности проведен у больных после одной процедуры катетерной изоляции устья ЛВ; под эффективностью определялось отсутствие рецидивов ПТ, за исключением «слепого» периода (первые 3 мес), но после раннего послеоперационного периода по дневнику, на ХМ-ЭКГ и ИКМ пароксизмы ПТ должны отсутствовать: после отмены ААП на 3-м месяце наблюдения – абсолютная эффективность, на фоне продолжения приема ААП – клиническая эффективность. С учетом того, что 62 пациента были направлены на повторную операцию и проходили все визиты заново, было оценено в общем 305 ранних послеоперационных периодов (первые 3 мес) на 243 больных, это позволило оценить эффективность инвазивного лечения после одной и двух операций и на более широкой выборке определить безопасность исследуемых ААП в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ, так как пациенты после по-

вторной операции продолжали принимать тот же ААП, который был выбран на рандомизации.

Общая эффективность инвазивного лечения больных с пароксизмальной формой ФП после двух вмешательств составила 88,5% (n=215, 95% ДИ 84–92%), на фоне ААТ – 88,55% (n=183, 95% ДИ 83–92%) и без ААТ – 88,33% (n=53, 95% ДИ 78–94%),  $p=0,83$ .

За 3 мес наблюдения во всех группах в среднем проводилось  $11,52 \pm 10,905$  МК (n=243). В 1-й группе (верапамил) было проведено  $13,24 \pm 10,77$  МК, в группе контроля (без ААП) –  $12,35 \pm 11,04$  МК соответственно ( $p=0,511$ ), во 2-й (пропафенон)  $8,62 \pm 9,37$  МК в сравнении с группой контроля (без ААП) –  $12,35 \pm 11,04$  МК ( $p=0,075$ ), в 3-й (соталол) –  $11,93 \pm 12,02$  МК в сравнении с группой контроля (без ААП) –  $12,35 \pm 11,04$  МК ( $p=0,665$ ). Наименьшее среднее количество МК составило у больных, принимающих пропафенон ( $8,62 \pm 9,37$  МК), однако полученные отличия с группой контроля были статистически незначимыми ( $p=0,075$ ).

За 3 мес наблюдения во всех группах было проведено в среднем  $0,839 \pm 1,44$  ЭК, к 3-му месяцу количество ЭК уменьшалось и составило  $0,127 \pm 0,42$  (за 1-й месяц наблюдения ЭК  $0,44 \pm 0,992$ ,  $p=0,003$ ). В 1-й группе (верапамил) среднее количество ЭК за 3 мес наблюдения составило  $1,016 \pm 1,74$  и в группе контроля (без ААП)  $0,91 \pm 1,31$  соответственно ( $p=0,607$ ), во 2-й (пропафенон) –  $0,40 \pm 1,03$  vs группа контроля  $0,91 \pm 1,31$  соответственно ( $p=0,0096$ ), что являлось статистически значимым отличием, и в 3-й (соталол) –  $1,033 \pm 1,52$  vs группа контроля  $0,91 \pm 1,31$  ( $p=0,152$ ).

Среднее количество госпитализаций за 3 мес составило  $0,654 \pm 0,74$  случая. В 1-й группе (верапамил)  $0,684 \pm 0,73$  vs группа контроля без ААП  $0,894 \pm 0,88$  ( $p=0,178$ ), во 2-й (пропафенон)  $0,447 \pm 0,57$  vs группа контроля без ААП  $0,894 \pm 0,88$  ( $p=0,0016$ ), в 3-й (соталол) –  $0,592 \pm 0,67$  vs группа контроля без ААП  $0,894 \pm 0,88$  соответственно ( $p=0,044$ ). Статистически значимые отличия по среднему количеству госпитализаций были получены в группе, получающей пропафенон и соталол, в сравнении с группой контроля. Подробное описание оценки эффективности ААП, полученное в исследовании ПРУФ, было представлено в предыдущих публикациях [10].

Безопасность ААТ оценивалась по рискам развития побочных эффектов на фоне приема ААП. Побочные эффекты ААТ были разделены на экстракардиальные (переносимость ААП, негативное влияние препаратов на функции

других систем организма человека) и проаритмические (отрицательное влияние ААП на проводящую систему сердца или индукцию новых аритмий).

Экстракардиальные эффекты: в 1-й группе (верапамил) по анализу дневников 4 (5,2%) пациента предъявляли жалобы на запоры, 3 (3,94%) – на диспепсические расстройства, которые не привели к отмене исследуемого ААП, во 2-й (пропафенон) – 2 (2,63%) пациента жаловались на «металлический» привкус после приема лекарственного средства и 4 (5,2%) – на диспепсические расстройства, которые также не привели к отмене исследуемого ААП, в 3-й (соталол) – 2 (2,59%) пациента жаловались на бессонницу, связанную с приемом препарата, и 3 (3,89%) – на обострение хронической обструктивной болезни легких, и только 1 (1,29%) больному из них на визите (2-й месяц) был отменен исследуемый ААП в связи с экстракардиальным побочным эффектом.

Проаритмические эффекты исследуемых ААП оценивались с помощью следующих методов обследования: ЭКГ, ХМ-ЭКГ и ИКМ Reveal®. Проаритмическими эффектами считались:

- развитие пауз ритма, обусловленных синоатриальной или атриовентрикулярной блокадой;
- удлинение интервалов Q–T более 450 мс и расширение комплекса QRS более чем на 25% от исходного значения QRS;
- развитие устойчивых пароксизмов тахикардии с широкими комплексами QRS. Данные проаритмические эффекты и экстракардиальные осложнения мониторировались с учетом возможных вариантов их развития на определенных классах ААП [11].

В ходе оценки 305 послеоперационных периодов на фоне приема исследуемых препаратов по анализу ЭКГ значимого расширения комплекса QRS и удлинения корригированного интервала Q–T зафиксировано не было. При анализе результатов ИКМ (n=143) на визите в 1-й месяц у 15 (10,49%) больных были выявлены устойчивые пароксизмы тахикардии с широкими комплексами QRS (рис. 1, а, б): в 1-й группе (верапамил) – 6 (17,14%), во 2-й (пропафенон) – 3 (8,33%), в 3-й (соталол) – 5 (14,29%), в 4-й (без ААТ) – 1 (2,7%),  $p=0,14$ . На визите во 2-й месяц 14 (9,8%) больных имели устойчивые пароксизмы тахикардии с широкими комплексами QRS, при сравнении по группам  $p=0,28$ . На визите в 3-й месяц у 24 (16,78%) пациентов определялись устойчивые пароксизмы тахикардии

с широкими комплексами QRS: в 1-й группе – 5 (14,29%), во 2-й – 2 (5,56%), в 3-й – 8 (22,86%) и 4-й – 9 (24,32%) при сравнении по группам  $p=0,087$ . На визите в 6-й месяц у 12 (11%),  $p=0,40$  и визите в 12-й месяц у 13 (11,92%) при сравнении по группам  $p=0,79$ . Значимых отличий по развитию тахикардий с широкими комплексами QRS в группах исследуемых ААП в сравнении с контрольной группой без ААТ получено не было. Также и при проведении ХМ-ЭКГ разницы по выявлению устойчивых пароксизмов тахикардии с широкими комплексами QRS получено не было.

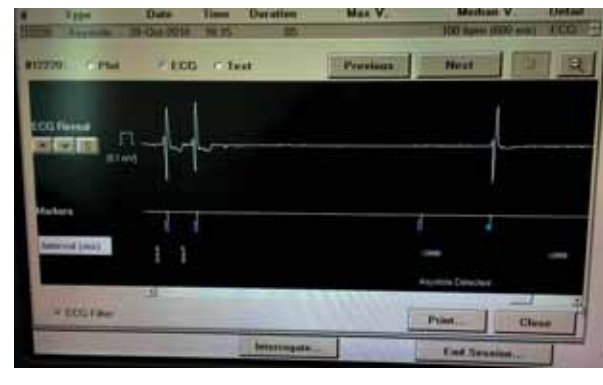
Однако статистическая разница была получена по выявлению пауз ритма на фоне исследуемого ААП (соталол). При оценки результатов ИКМ на 1-м месяце наблюдения ( $n=143$ ) в 1-й группе у 9 (25,71%) пациентов были выявлены паузы ритма более 3 с, во 2-й – у 5 (13,89%), в 3-й – у 17 (48,57%) и в группе без ААТ – 7 (18,92%) соответственно ( $p=0,00515$ ). На 2-м месяце также в группе соталола было выявлено 12 (34,29%)  $p=0,05$ , на 3-м месяце – 17 (48,57%),  $p=0,007$  значимо больше пауз ритма по сравнению с другими группами. Полученные данные показывают отсутствие разницы по развитию проаритмического эффекта, такого как усугубление реинтри тахикардий и прежде всего развитию реинтри желудочковых тахикардий (пароксизмов тахикардии с широкими комплексами QRS) в раннем послеоперационном периоде, но определяют наличие статистической разницы между ААП по развитию нарушения автоматизма (синоатриальные блокады и синус-арест) на фоне приема соталола в раннем послеоперационном периоде изоляции устья ЛВ (рис. 2).

Данные нашей работы по эффективности инвазивного лечения на фоне ААТ или без ААТ сопоставимы с данными метаанализа 8 проведенных рандомизированных контролируемых исследований по применению ААТ (I и III класса по классификации Vaughan Williams) в послеоперационном периоде одной РЧА устья ЛВ: рецидивы ПТ происходили в течение года наблюдения в группе с ААП в среднем до 30,7% и в группе без ААП до 33,8% (отношение шансов 0,86, 95% ДИ 0,71–1,06,  $p=0,15$ ) [12]. Данные исследования проводились с применением различных классов ААП, но в основном IC- и III класса, однако сравнения между ААП не проводилось. В исследованиях P.Turco [13] и G.Wu [14] применяли различные ААП IC-класса и III класса, в исследовании S.Darkner (AMIO-CAT trial) назначался амиодарон [15], в исследовании M.Nayashi [16] только флекаинид. В самом большом исследовании –  $n=2038$  – K.Kaitani (EAST-AF) были рекомендованы различные ААП, в 73,8% ААП IC-класса и только 5,2% амиодарон для больных со сниженной систолической функцией ЛЖ или после перенесенного ИМ [17]. В других представленных исследованиях амиодарон назначался только больным с персистирующей формой ФП [12]. Нужно учитывать высокие риски осложнений, как экстракардиальные, так и проаритмические побочные эффекты, которые нередко развиваются на фоне приема амиодарона [11], из-за чего он не является препаратом выбора для сохранения синусового ритма у больных с пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца [1]. Поэтому данный ААП обоснован в раннем послеоперационном периоде только для больных с органической патологией сердца и/или с затяжными персистирующими рецидивами ПТ.

## Заключение

Как видно из полученных результатов, ААТ не повлияла на исходы катетерной изоляции устьев ЛВ после одного и двух вмешательств, и статистической разницы по эффективности операции на фоне ААТ или без ААТ получено не было. Однако в исследовании ПРУФ были выявлены отличия в группах в раннем послеоперационном периоде по количеству МК и ЭК, а также количеству госпитализаций,

Рис 2. Фрагмент ЭКГ на ИКМ Reveal® (синус-арест с паузой ритма 5 с).



связанных с нарушениями ритма и проводимости сердца, что доказывает клиническую значимость ААП в раннем послеоперационном периоде.

Из полученных нами данных ААП IV класса верапамил не повлиял на клиническое течение раннего послеоперационного периода катетерной изоляции устьев ЛВ (ни на количество МК, ЭК и госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца в сравнении с группой контроля), несмотря на удовлетворительный профиль безопасности. ААП III класса соталол достоверно снизил количество госпитализаций, связанных с рецидивами аритмии, без уменьшения количества МК и ЭК, однако на данном ААП чаще возникал проаритмический эффект – подавление автоматизма синусового узла с образованием значимых пауз ритма, что снижает его профиль безопасности в раннем послеоперационном периоде. ААП IC-класса пропранолон показал лучшую клиническую эффективность для профилактики рецидивов ПТ в раннем послеоперационном периоде, уменьшив МК, достоверно снизив ЭК и госпитализации больных с хорошим профилем безопасности.

## Выводы

ААТ в послеоперационном периоде катетерной изоляции устья ЛВ не влияет на исходы инвазивного лечения после одной или двух операций. Эффективность после одной операции – 67,2% (95% ДИ 60–74%) на фоне ААТ и 65% (95% ДИ 52–76%) без ААТ ( $p=0,75$ ) и после двух вмешательств на фоне ААТ – 88,55% (95% ДИ 83–92%), и без ААТ – 88,33% (95% ДИ 78–94%),  $p=0,83$ .

Прием ААТ улучшает клиническую картину раннего послеоперационного периода катетерной аблации устьев ЛВ, и из исследуемых ААП достоверно повлиял на клиническое течение только пропранолон, снизив среднее количество ЭК ( $p<0,05$ ), МК ( $p=0,075$ ) и количество госпитализаций ( $p<0,05$ ), связанных с рецидивами аритмии. Соталол достоверно уменьшил среднее количество госпитализаций ( $p<0,05$ ), не снижая ЭК и МК в раннем послеоперационном периоде инвазивного лечения ФП.

Пропранолон и верапамил показали удовлетворительный профиль безопасности ААТ в раннем послеоперационном периоде, который не отличался от группы контроля, однако у соталола достоверно чаще ( $p<0,05$ ) возник проаритмический эффект – нарушение автоматизма с значимыми паузами ритма.

Рациональным ААП в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев ЛВ с учетом эффективности и безопасности для профилактики ранних рецидивов ПТ является ААП IC-класса – пропранолон (Пропанорм, ПРО, МЕД ЦС Прага).

## Литература/References

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of

- atrial fibrillation of the ESC. Developed with the special contribution of the EHRA of the ESC. Endorsed by the ESO. Eur Heart J DOI:10.1093/eurheartj/ehw210
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО и ВНОА, 2012. Рос. кардиол. журн. 2013; 4 (102), прил. 3: 6–7, 61–76. / Diagnostics and management of atrial fibrillation. RSC and RNSA guidelines, 2012. Russian Cardiological Journal 2013; 4 (102), app. 3: 6–7, 61–76. [in Russian]
  3. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation – a translational appraisal. Physiol Rev 2010.
  4. Pappone E, Rosanio S, Oreto G et al. Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia A New Anatomic Approach for Curing Atrial Fibrillation Carlo. Circulation 2000; 102: 2619–28.
  5. Calkins H, Kuck KH, Cappato R et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. Europace 2012; 14 (4): 528–606.
  6. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 303 (4): 333–40.
  7. Bonanno C, Paccanaro M, La Vecchia L et al. Efficacy and safety of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2010; 11 (6): 408–18.
  8. Bertaglia E, Stabile G, Senatore G et al. Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. Pacing Clin Electrophysiol 2005; 28 (5): 366–71.
  9. Тарасов А.В., Давтян К.В., Марцевич С.Ю., Шатахцян В.С. Профилактика предсердных тахикардий в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15 (5): 43–9. / Tarasov A.V., Davtyan K.V., Martsevich S.Yu., Shatakhtsyan V.S. Prevention of atrial tachyarrhythmia in post-operation period of pulmonary veins ostia catheter isolation in paroxysmal atrial fibrillation. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016; 15 (5): 43–9 [in Russian]
  10. Тарасов А.В., Давтян К.В., Миллер О.Н., Шатахцян В.С. Эффективность антиаритмической терапии в раннем послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен для лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 49–54. / Tarasov A.V., Davtian K.V., Miller O.N., Shatakhtsian V.S. Effektivnost' antiaritmicheskoi terapii v rannem posleoperatsionnom periode kateternoi izoliatsii ust'ev legochnykh dlia lecheniia paroksizmal'noi formy fibrillatsii predserdii. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 49–54. [in Russian]
  11. Тарасов А.В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 44–9. / Tarasov A.V. Voprosy bezopasnosti antiaritmicheskoi terapii. Consilium Medicum. 2014; 16 (10): 44–9. [in Russian]
  12. Goldenberg GR, Burd D, Lodzinski P et al. Antiarrhythmic therapy as an adjuvant to promote post pulmonary vein isolation success – a meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol 2016; 21: 98–109.
  13. Turco P, De Simone A, La Rocca V et al. Antiarrhythmic drug therapy after radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2007; 30: S112–115.
  14. Gang Wu, Hong Jiang, Cong-xin Huang et al. Effects of early postoperative antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation recurrence in the circumferential ablation of pulmonary vein. Chin J Caniol 2008; 36: 7.
  15. Darcner S, Chen X, Hansen J et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATHeter ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). Eur Heart J 2014; 35: 3356–64.
  16. Hayashi M, Miyauchi Y, Iwasaki YK et al. Three-month lower-dose flecainide after catheter ablation of atrial fibrillation. Europace 2014; 16: 1160–7.
  17. Kaitani K, Inoue K, Kobori A et al. EAST-AF trial investigators. Efficacy of antiarrhythmic drugs short-term use after catheter ablation for atrial fibrillation (EAST-EF) trial. Eur Heart J 2016; 37 (7): 610–8.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Тарасов Алексей Владимирович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: a730tv@yandex.ru

**Давтян Карапет Владимирович** – д-р мед. наук, зав. лаб. рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца ФГБУ ГНИЦ ПМ

**Миллер Ольга Николаевна** – д-р мед. наук, проф. каф. неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО НГМУ

# Поражение сердца при артериальной гипертензии. Методы воздействия на гипертензию и сократительную дисфункцию

М.А.Гуревич<sup>✉</sup>, Н.А.Кузьменко

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского». 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2  
<sup>✉</sup>magurevich@mail.ru

В обзоре на основании данных литературы и многолетних собственных представлений подробно описаны современные сведения о поражении сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. Обоснованы клиническое и прогностическое значение гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии (АГ) на основании данных эхокардиографии и электрокардиографии. Прогрессирование АГ у пожилых значительно осложняется сопутствующими заболеваниями – ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, гипертрофией левого желудочка и др. Терапия больных АГ, кроме снижения артериального давления, требует уменьшения массы миокарда левого желудочка, профилактики хронической сердечной недостаточности. Патогенетическое значение имеют препараты, снижающие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны, антагонисты кальция. Кандесартан отличается прочностью связывания с АТ<sub>1</sub>-рецепторами, медленная диссоциация из связи с ними и повторное связывание, что клинически проявляется выраженным и длительным антигипертензивным действием и, среди прочего, обеспечивает контроль утреннего систолического и диастолического артериального давления.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, дисфункция миокарда, сердечная недостаточность, ИАПФ, сартаны, диуретики, антагонисты кальция, кандесартан.

**Для цитирования:** Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. Поражение сердца при артериальной гипертензии. Методы воздействия на гипертензию и сократительную дисфункцию. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 88–92.

## Review

### Heart damage in arterial hypertension.

### Management of hypertension and contractile dysfunction

М.А.Гуревич<sup>✉</sup>, Н.А.Кузьменко

M.F.Vladimirskiy Moscow regional research clinical institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2  
<sup>✉</sup>magurevich@mail.ru

#### Abstract

The review, based on the data of literature and long-term own studies, shows modern data, concerning the CVS damage in patients with hypertensive disease. The authors demonstrate the clinical and prognostic factors of left ventricle myocardial hypertrophy (LVH) in patients with arterial hypertension (AH) according to the data of echocardiography and electrocardiography. The progression of AH in the elderly is significantly complicated by concomitant diseases: ischaemic heart disease, diabetes mellitus, LVH, etc. The treatment of patients with AH is not associated only with lowering blood pressure but also call for left ventricular mass reduction as a prevention of chronic heart failure. Such drugs as angiotensin-converting enzyme inhibitors, sartans and calcium channel blockers have pathogenetic significance, associated with inhibition of the activity of the renin–angiotensin–aldosterone system. Candesartan is distinguished by the strength of AT<sub>1</sub> receptor binding, slow dissociation and rebinding and has a clinically stable long-term antihypertensive effect. Candesartan helps controlling both morning systolic and diastolic BP.

**Key words:** arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, myocardial dysfunction, heart failure, angiotensin-converting enzyme inhibitors, sartans, diuretics, calcium channel blockers.

**For citation:** Gurevich M.A., Kuzmenko N.A. Heart damage in arterial hypertension. Management of hypertension and contractile dysfunction. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 88–92.

Ремоделирование сердечно-сосудистой системы является одним из ведущих функциональных и органических изменений при артериальной гипертензии (АГ). Основой изменений сердца при АГ является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), которая возникает в ответ на повышенную гемодинамическую нагрузку и хроническую нейрогормональную активацию. Исследование NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) продемонстрировало, что частота ГЛЖ в популяции в среднем составляла 13,3 на 1 тыс. При уровне распространенности АГ около 30%, ГЛЖ у больных АГ (гипертонической болезнью – ГБ) выявляется в 5 раз чаще, чем у лиц с нормальным уровнем артериального давления – АД (29,9 против 6,4 на 1 тыс.) [1].

Медицинская и социальная значимость ГЛЖ связана с тем, что она является независимым и сильным предиктором сердечно-сосудистой смертности [2, 3]. По материа-

лам исследования NHANES II, лица с ГЛЖ имеют в 2 раза более высокий риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и от других болезней сердца. ГЛЖ у лиц с нормальным АД, по-видимому, может способствовать риску смерти (послеинфарктное ремоделирование сердца, ревматические и склеротические поражения створок клапана, гипертрофическая кардиомиопатия).

Данными исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) [4] достаточно убедительно подтверждено, что степень ГЛЖ у больных ГБ имеет большее прогностическое значение, чем выраженность уровня АД, т.е. гипертензивного синдрома. Предполагают, что степень ГЛЖ в большей мере коррелирует с уровнем активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и выраженностью ремоделирования артерий в некоторых сосудистых бассейнах, чем с уровнем АД, сам же



уровень АД имеет менее значимую связь с описанными ранее параметрами [5].

Следовательно, существует довольно убедительное мнение о том, что степень ГЛЖ в большей мере обуславливает вероятность тяжелых осложнений АГ – мозгового инсульта (МИ), острого коронарного синдрома (ОКС), инфаркта миокарда (ИМ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Относительно повышения риска разных проявлений ИБС следует учитывать известное положение о том, что повышение потребности миокарда в кислороде возрастает при гипертрофии кардиомиоцитов. Исследование LIFE показало, что при одинаковой степени снижения АД препарат, блокирующий эффекты РААС в большей степени, чем  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), снижает сердечно-сосудистый риск. Степень ГЛЖ в большей мере уменьшилась при приеме блокаторов рецепторов ангиотензина – БРА (сартанов).

Клиническое значение ГЛЖ определяется еще и тем, что она является одним из существенных критериев определения стадии ГБ. ГБ I стадии предполагает отсутствие поражения органов-мишеней, ГБ II стадии – наличие изменений одного или нескольких органов-мишеней (в первую очередь ГЛЖ). Диагноз ГБ III стадии устанавливается по факту наличия или отсутствия связанных с ней клинических проявлений (осложнений).

Выраженность повышения АД играет также большую роль в развитии ГЛЖ. Так, при АГ 1-й степени ГЛЖ обнаруживается у 37,8%, 2-й степени – 61,3%, 3-й степени – 92,3% больных [6]. Имеются и другие сведения, выявлена лишь умеренная связь между уровнем АД и массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ) [7]; было показано, что результаты суточного мониторирования АД теснее коррелируют с величиной ММЛЖ, причем более закономерная корреляция с ММЛЖ отмечалась у систолического АД (САД), чем у диастолического АД (ДАД).

ГЛЖ является одним из ведущих факторов риска развития недостаточности миокарда как у больных АГ, так и при других заболеваниях сердца. Повышение АД способствует формированию ХСН, особенно при отсутствии адекватного лечения АГ [10].

Эхокардиография (ЭхоКГ) – метод, позволяющий, кроме самого наличия ГЛЖ, определять тип ремоделирования ЛЖ. Различают концентрическую и эксцентрическую ГЛЖ. При концентрической ГЛЖ отмечаются увеличенные индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) и индекс относительной толщины стенки (ИОТС ЛЖ), при эксцентрической – увеличенный ИММЛЖ и нормальный ИОТС ЛЖ. Больные с концентрической ГЛЖ имеют самый высокий сердечно-сосудистый риск (включая смерть); больные с эксцентрической ГЛЖ имеют промежуточный риск – 2,1 [2, 8]. Распространенность нормальной, концентрической и эксцентрической ГЛЖ приблизительно одинаковая и составляет по 30%; у мужчин чаще встречается концентрическая ГЛЖ, у женщин, особенно в период постменопаузы, преобладает эксцентрическая ГЛЖ. С возрастом распределение вариантов ремоделирования увеличивается в сторону концентрической ГЛЖ, так же, как и у больных тяжелой АГ.

Признаками гипертрофии при ЭхоКГ в М-режиме служит утолщение задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и/или межжелудочковой перегородки (МЖП) до величины более 10–11 мм. Масса мышцы ЛЖ в норме у мужчин не превышает 134 г/м<sup>2</sup>, у женщин – 110 г/м<sup>2</sup> [9].

Типы ГЛЖ у больных АГ:

1. Концентрическая ГЛЖ (утолщение стенок 45% и более без расширения полости ЛЖ);

2. Диспропорциональная септальная гипертрофия (отношение толщина МЖП/толщина ЗСЛЖ $\geq$ 1,3).
3. Эксцентрическая недилатационная гипертрофия (утолщение ЗСЛЖ $<$ 45% без расширения полости ЛЖ).
4. Эксцентрическая дилатационная гипертрофия ЗСЛЖ $<$ 45% вместе с расширением полости ЛЖ.

Несомненное значение для диагностики ГЛЖ имеет метод электрокардиографии (ЭКГ). М.С.Кушаковским и соавт. (1995 г.) предложено различать 5 основных типов ЭКГ при АГ [11]:

- 1-й тип ЭКГ с высокоамплитудными симметричными зубцами *T* в левых грудных отведениях, в отведениях I, avL. У больных выявляются признаки гиперфункции ЛЖ, увеличение минутного объема, относительное повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).
- 2-й тип – изометрическая гиперфункция ЛЖ. Увеличение амплитуды *Q* в левых грудных отведениях, двухфазные зубцы *T* (-/+), инверсия зубца *T* в avL, уменьшение амплитуды зубца *T* в  $V_6$ , синдром  $T_{V1} > T_{V6}$ .
- 3-й тип – признаки ГЛЖ с возрастанием амплитуды комплекса *QRS* и отклонения его влево, уплощение или двухфазность (-/+) зубцов *T* в отведениях I, avL,  $V_{5-6}$ . Понижение САД коррелирует с уменьшением вольтажа зубца *R* в отведении avL.
- 4-й тип – высокоамплитудные *QRS* в левых грудных отведениях, увеличение их продолжительности более 0,10–0,11 с, более резкое отклонение электрической оси *QRS* влево. Исчезновение зубца *r* в отведениях  $V_{1-2}$  с образованием глубоких комплексов *QS*. В отведениях I, avL,  $V_{5-6}$  сегменты *ST* смещены книзу от изоэлектрической линии. В отведениях III, avF, avR,  $V_{1-3}$  сегменты *ST* смещаются кверху от изолинии с вогнутостью вниз. Инверсия *T* в отведениях I, avL,  $V_{5-6}$ , зубцы *T* нередко двухфазные (-/+). Изменения реполяризации возникают вторично по отношению к уширенному и увеличенному комплексу *QRS*.
- 5-й тип – уменьшение амплитуды комплексов *QRS*, разные нарушения внутрижелудочковой проводимости, возможные проявления перенесенных коронарных эпизодов (ИМ и т.д.). Отклонение электрической оси *QRS* левее  $-30^\circ$  обусловлено блокадой левой ножки пучка Гиса, нарастанием смещения сегмента *ST* книзу, инвертированные зубцы *T* становятся заостренными и симметричными, смещение переходной зоны в грудных отведениях вправо.

Наши практические данные и результаты фундаментальных исследований М.С.Кушаковского и его школы (1995 г.) убедительно продемонстрировали значение динамического ЭКГ-наблюдения и типов подобных нарушений при АГ. Нам представляется, что не следует избегать и недооценивать подобной ЭКГ-информации. Особенно она важна на первых этапах обследования больных практикующими врачами. Совершенно естественно, что должны использоваться и самые современные инструментальные исследования (разные варианты ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография – МРТ, коронарография и др.).

АГ является одним из основных факторов, способствующих развитию ХСН. При многофакторном анализе риск развития сердечной недостаточности в случаях наличия АГ составляет 2,07 для мужчин и 3,35 для женщин при популяционном риске 39 и 59% соответственно [12].

Длительно существующее неконтролируемое повышение АД приводит к перегрузке левых отделов сердца, гипертрофии миокарда, дисфункции ЛЖ и, как результирующее, возникновению ХСН. Развитие АГ прогрессивно усоряется при ее сочетании с ИБС, сахарным диабетом (СД), ожирением, повышенной активностью РААС и симпатoadrenalовой системы. Известно, что указанные заболевания и состояния встречаются часто у пациентов с АГ;

поражения сердца, приводящие к ХСН у пациентов с АГ, носят смешанный характер.

Признаки декомпенсации кровообращения проявлялись в 6 раз чаще при повышенном АД, чем при нормальном. Отечественное эпидемиологическое исследование ЭПОХА (Эпидемиологическое обследование больных в Европейской части России, 2004) показало, что 75,4% мужчин и 83,1% женщин с разными стадиями ХСН имели АГ [3]. Повышение уровня САД тесно коррелирует с нарушением насосной функции ЛЖ.

Развитие, течение и прогрессирование АГ у пожилых значительно осложняется сопутствующими ИБС, СД, ГЛЖ и нередким потреблением повышенного количества алкоголя.

Длительное воздействие на сердце АД, сочетающееся при АГ с СД, ожирением, курением, дислипидемией и другим, приводит к нарастанию гипертрофии миокарда ЛЖ, диастолической дисфункции, которые способствуют развитию признаков декомпенсации гемодинамики. Реализация декомпенсации кровообращения происходит через развитие коронарного атеросклероза, ИБС. Данный процесс при наличии повышенного АД способствует развитию ИМ, систолической дисфункции и, сочетаясь с диастолической дисфункцией, ускоряет развитие симптомов ХСН.

Диагностика гипертрофии миокарда у пациентов АГ имеет несомненное значение для рациональной терапии и определения прогноза заболевания. Достаточно информативными диагностическими методами являются ЭКГ, разные варианты ЭхоКГ, МРТ, томография и др.

Определенные особенности развития ХСН при АГ имеются у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью. Это больные чаще более старшей возрастной группы, с удовлетворительной фракцией выброса ЛЖ 50% и более. Развитие концентрической гипертрофии и фиброза стенки ЛЖ у этих больных приводит к нарушению его наполнения, синдрому малого выброса.

Подобные пациенты жалуются на утомляемость, одышку в покое, отмечаются расширение югулярных вен, влажные хрипы в легких, разлитой верхушечный толчок, протодиастолический ритм галопа.

Нарушение систолической функции ЛЖ при АГ развивается вследствие длительного наличия гипертрофии миокарда, гибели или апоптоза кардиомиоцитов и формирования фиброза.

Присоединение ИБС к АГ существенно увеличивает сопротивление миокардиальному кровотоку, возрастает ишемия миокарда вплоть до ИМ. Развитие острого ИМ гипертрофированного сердца приводит к изменению в ремоделировании. Фактором ухудшения прогноза больных АГ является СД. Функция сердца этих пациентов снижается за счет нарушения метаболизма миокарда, нарастания оксидативного стресса, диастолической дисфункции сердца. Одним из существенных критериев эффективности терапии больных АГ, кроме снижения АД, является снижение ММЛЖ.

Применение  $\beta$ -АБ в лечении АГ у больных с ХСН требует учета ряда особенностей.  $\beta$ -АБ, используемые для лечения ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ в качестве антигипертензивных препаратов, – карведилол, бисопролол и небиволол.

Карведилол как блокатор  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергических рецепторов оказывает более выраженное антигипертензивное действие, чем другие  $\beta$ -АБ. Препарат улучшает чувствительность тканей к действию инсулина и уменьшает экскрецию альбуминов с мочой. Благодаря этому карведилол полезен при лечении АГ у больных метаболическим синдромом и СД типа 2.

Бисопролол и небиволол как  $\beta$ -АБ с наибольшей селективностью являются препаратами выбора при лечении АГ

у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Биспролол и небиволол, в отличие от карведилола, эффективны при приеме 1 раз в день, что усиливает приверженность больных этим  $\beta$ -АБ.

У больных СД и изолированной систолической АГ адекватная антигипертензивная терапия диуретиками снижала частоту возникновения основных сердечно-сосудистых осложнений на 34%, МИ – на 22%, фатальных и нефатальных коронарных осложнений – на 54% и общую смертность – на 26% (исследование Systolic Hypertension in the Elderly Program – SHEP) [13].

Заслуживает внимания петлевой диуретик торасемид, имеющий дополнительные свойства, обусловленные блокадой активации РААС. По своим фармакокинетическим свойствам торасемид превосходит фуросемид. В низких дозах (2,5–5 мг/сут) достоверно снижает АД, при приеме препарата в дозе 10–20 мг/сут используется у больных с ХСН и периферическими отеками. Длительный антигипертензивный эффект препарата обусловлен снижением ОПСС.

На фоне применения торасемида не наблюдается существенной ортостатической гипотензивной реакции, что особенно важно для лечения лиц пожилого возраста с АГ; тиазидные диуретики могут вызывать подобные негативные реакции. Следовательно, торасемид является высокоэффективным гипотензивным средством у пациентов с сопутствующими СД, гиперурикемией, атерогенной дислипидемией, превосходя по ряду существенных показателей тиазидные диуретики.

В многоцентровом исследовании Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) применение антагонистов кальция – АК (при возможном сочетании их с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ или  $\beta$ -АБ) привело к снижению риска развития МИ на 69% и снижению частоты всех сердечно-сосудистых осложнений на 57% [14].

Следовательно, повышенное АД является одним из ведущих факторов риска формирования ХСН у больных как с сохранной, так и сниженной систолической функцией ЛЖ. Особенно неблагоприятен прогноз в отношении развития декомпенсации при сочетании АГ, ИБС и СД.

Эффективным методом профилактики развития ХСН у пациентов с АГ является более раннее выявление и эффективное лечение повышенного АД, а также защита органов-мишеней.

Принципиально новые данные по вопросам лечения ГВ изложены в исследовании LIFE. Применение лозартана в сравнении с действием ателолола привело к достоверно большему снижению общей, сердечно-сосудистой смертности на 19% и частоты возникновения МИ – на 34%. Степень уменьшения выраженности ГЛЖ была гораздо большей также при лечении лозартаном [15].

Клинический эффект лозартана зависит не только от степени снижения АД, а и от возможности влияния лозартана на активность РААС.

Уменьшение ММЛЖ происходит под воздействием комбинированной терапии. Существенно, что высокоэффективной являлась и низкодозовая комбинированная терапия – периндоприлом и индапамидом (2 и 0,625 мг соответственно). Подобная терапия оказалась более эффективной, чем полнородовая терапия ателололом (50 мг) [16]. Эффективность лечения больных АГ помимо снижения АД обусловлена уменьшением ММЛЖ. В ряде исследований снижение повышенной ММЛЖ у больных АГ приводило к достоверному уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе ХСН. Способность в разной степени снижать повышенную массу миокарда была выявлена у разных классов лекарственных средств: мочегонных препаратов,  $\beta$ -АБ, ИАПФ, БРА. Наиболее предпочтительным в этом отношении являются препараты, воздействующие на РААС. Они уменьшают гипертрофию миоцитов, снижают степень фиброза миокарда.

БРА эффективно уменьшают выраженность ГЛЖ, фиброза миокарда за счет снижения синтеза коллагена. Кандесартан – представитель БРА – отличается высокой селективностью в отношении  $AT_1$ -рецепторов. Прочность связывания кандесартана с  $AT_1$ -рецепторами, его медленная диссоциация из связи с ними и повторное связывание обеспечивают выраженное и длительное антигипертензивное действие [19]. Основное показание к назначению кандесартана – АГ и сердечная недостаточность. Используемые дозы – от 8 до 32 мг/сут. Кандесартан эффективнее, чем другие БРА и АК (амлодипин), предотвращает раннее повышение АД, способствует уменьшению частоты сердечных сокращений. Проспективное рандомизированное открытое исследование DOHSAM [19] было проведено с целью оценки влияния кандесартана на уровень раннего утреннего АД у пациентов с АГ в сравнении с АК амлодипином и другими БРА. Согласно полученным результатам уровень утреннего АД в группе кандесартана по сравнению с группой амлодипина статистически значимо снизился через 9 и 12 мес наблюдения. При переводе пациентов, ранее принимавших валсартан в дозе 80 мг/сут, лозартан в дозе 50 мг/сут, телмисартан в дозе 40 мг/сут и олмесартан в дозе 20 мг/сут, на терапию кандесартаном в дозе 8 мг/сут отмечалось (за исключением олмесартана) статистически значимое снижение утреннего САД и ДАД через 3, 6, 9 и 12 мес лечения [20]. У больных АГ в возрасте старше 70 лет терапия БРА кандесартаном в дозе 8–16 мг/сут достоверно снижала риск нефатальных инсультов, особенно у больных с изолированной систолической АГ [17].

В многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) изучали способность кандесартана (8–16 мг 1 раз в сутки) и ИАПФ эналаприла (10–20 мг 1 раз в сутки) уменьшать массу миокарда у пациентов с АГ и эхокардиографическими признаками ГЛЖ. В обеих группах достигнуты целевые уровни САД и ДАД, при этом нормализация ММЛЖ отмечена у большего числа пациентов в группе кандесартана по сравнению с группой эналаприла (36,3 и 28,6% соответственно) [21].

Результаты исследования CHARM показали, что применение кандесартана в виде монотерапии высокоэффективно при сердечной недостаточности с систолической дисфункцией ЛЖ [22].

Важной характеристикой действия кандесартана у пожилых является отсутствие нежелательного эффекта ортостатической гипотонии, к которой склонны пациенты этой возрастной группы и которой могут способствовать некоторые другие антигипертензивные препараты. Все исследования, проводившиеся с применением кандесартана, показали профиль безопасности, аналогичный плацебо, при применении у пациентов с мягкой и умеренной АГ [23].

К числу наиболее рациональных комбинаций относят сочетание БРА с тиазидными диуретиками или АК.

Адекватная антигипертензивная терапия значимо снижает риск развития ХСН как при снижении САД (изолированная систолическая АГ), так и ДАД. Комбинация ИАПФ периндоприла с диуретиком индапамидом показала себя значительно более эффективной (исследование PISCHEL) у больных АГ с ГЛЖ [18]. ИММЛЖ снизился на 13,6% г/м<sup>2</sup>, тогда как у больных, получавших терапию эналаприлом, только на 3,9 г/м<sup>2</sup>.

## Заключение

ГЛЖ является сильным предиктором развития МИ, ИМ и ХСН. ГЛЖ в настоящее время расценивается как последнее повышение нагрузки и степени активации РААС (РААС – важнейший фактор ремоделирования сердечно-сосудистой системы, вызывающий фатальные осложнения).

Следовательно, снижение активности РААС, уменьшение выраженности ГЛЖ, достижение целевого уровня АД – важнейшие оставляющие проведения антигипертензивной терапии. Пример препарата, позволяющего успешно контролировать АД, в том числе утренние его подъемы, и в ряде случаев приводить к нормализации ММЛЖ, – кандесартан.

#### Литература/References

1. Brown DW, Giles WH, Croft JB. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am Heart J* 2000; 140 (6): 848–56.
2. Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1989; 110 (2): 101–7.
3. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104 (17): 2039–44.
4. Danlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
5. Olsen MH, Wachtell K, Hermann KL et al. Is cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? A LIFE substudy. *Losartan Intervention For Endpoint-Reduction in Hypertension. Am Heart J* 2002; 144 (3): 530–7.
6. Post WS, Larson MG, Levy D. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90 (1): 179–85.
7. Appel LJ, Stason WB. Ambulatory blood pressure monitoring and blood pressure self-measurement in the diagnosis and management of hypertension. *Ann Intern Med* 1993; 118 (11): 867–82.
8. Wachtell K, Dahlöf B, Rokkedal J et al. Change of left ventricular geometric pattern after 1 year of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Am Heart J* 2002; 144 (6): 1057–64.
9. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiology* 1986; 57: 450–8.
10. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121 (3 Pt 1): 951–7.
11. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь. СПб.: Гиппократ, 1995. / Kushakovskii M.S. Gipertonicheskaia bolezni'. SPb.: Gippokrat, 1995. [in Russian]
12. Levy D, Larson MG, Vasan RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275 (20): 1557–62.
13. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь. М., 1997. / Gogin E.E. Gipertonicheskaia bolezni'. M., 1997. [in Russian]
14. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (6): 1011–53.
15. Sica DA, Weber M. The Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) trial-have angiotensin-receptor blockers come of age? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4 (4): 301–5.
16. De Luca N, Safar ME. Efficacy of a very-low-dose perindopril 2 mg/ indapamide 0,625 mg on cardiac hypertrophy in hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20 (4).
17. Spratt J, Shiels A, Williams B et al. On behalf of the LVH study group. Effects of candesartan cilexetil on left ventricular and arterial structure and function in hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl. 2): S188.
18. Dahlöf B. The PICXEL study benefits of a low dose combination on left ventricular hypertrophy reduction. XIV European Meeting on Hypertension, Paris, 2004.
19. McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension. *Drugs* 1998; 56: 847–69.
20. Minatoguchi 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 (1): 29–37.
21. Cuspidi C, Muesan ML, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293–300.
22. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
23. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. *Drugs* 2002; 62: 1253–87.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гуревич Михаил Александрович – д-р мед. наук, проф., каф. терапии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: magurevich@mail.ru,  
Кузьменко Надежда Алексеевна – ординатор, каф. терапии ФУВ «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского»



## Инновационное развитие повышает доверие к клиническому применению антикоагулянтов

### Innovative development increases the trust towards the clinical use of anticoagulants

Вена. 2016 г. стал знаковым: в арсенале врачей появился антидот для антикоагулянта – не антагониста витамина К. Благодаря получению всех необходимых одобрений со стороны регуляторных органов некоторых стран Прадакса (дабигатрана этексилат) стал первым новым оральным антикоагулянтом (НОАК) с разрешенным к применению нейтрализующим агентом – Праксбайнд (идаруцизумаб\*) [1–5]. Пациенты впервые получили препарат, способный в считанные минуты нейтрализовать эффект препарата Прадакса [6, 7]. Сегодня, спустя год с того момента, как случилось это важнейшее достижение в мировой медицине, ведущие эксперты собрались на Научном заседании Антикоагулянтной академии. Они обсудили положительный эффект для клинической медицины, который за 12 мес оказала всеобщая доступность нейтрализующего агента данного НОАК.

С 26 по 27 января в Вене ведущие эксперты из Центральной и Восточной Европы, а также специалисты со всего мира приняли участие в ежегодном Научном заседании Антикоагулянтной академии. На этом междисциплинарном мероприятии обсуждались следующие вопросы: инновации в области применения оральных антикоагулянтов для повышения качества лечения пациентов, изучение эффективности применения НОАК для снижения риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и венозной тромбозомболией, а также значительное повышение безопасности применения дабигатрана за счет доступности идаруцизумаба. Научное заседание посетили более 300 специалистов из 18 стран, представляющих разные направления медицины, в том числе эксперты по фибрилляции предсердий регионального и международного уровня.

Джон Эйкельбум, профессор кафедры медицины Университета Макмастера (Канада), один из ключевых докладчиков заседания: «Антикоагулянтное лечение за последние 10 лет претерпело значительные изменения: внедрение НОАК коренным образом изменило лечение тромбозомболии,



решив актуальные проблемы традиционной терапии. В то же время, несмотря на очевидные преимущества НОАК перед антагонистами витамина К, массовое использование НОАК ограничивало отсутствие нейтрализатора их эффекта. Врачи были серьезно обеспокоены: в редких экстренных случаях (авария, срочная операция или сильное кровотечение) у них не было эффективного способа оперативно нейтрализовать действие анти-

коагулянта. Именно по этой причине появление идаруцизумаба – специфического нейтрализующего агента для дабигатрана, имеющего устойчивый благоприятный профиль безопасности, позволило не только полностью раскрыть потенциал применения НОАК, но и ознаменовало собой новую эру в сфере антикоагулянтного лечения».

Также в заседании приняли участие такие специалисты, как Ганс-Христоф Динер, врач, доктор медицинских наук, профессор неврологии, заведующий кафедрой неврологии Университета Гессена (Германия) и Анна Томашук-Казберук, профессор, лектор и консультант отделения кардиологии Университетской клинической больницы Белостока (Польша).

Профессор Г.-Х.Динер рассказал о том, как оценивают важность применения антидота специалисты-неврологи: «Данные реальной клинической практики, полученные на основании результатов недавнего ретроспективного анализа страховой базы US Medicare, подтвердили благоприятный профиль безопасности дабигатрана. Результаты анализа были опубликованы в издании JAMA Internal Medicine. В рамках исследования изучалась эффективность применения дабигатрана 150 мг 2 раза в день по сравнению с ривароксабаном 20 мг

Важно! Идаруцизумаб не зарегистрирован к применению в Российской Федерации.



1 раз в день. Исследование продемонстрировало значительное статистически значимое снижение риска внематочного, желудочно-кишечного и внутричерепного кровоизлияния, которое дает дабигатран по сравнению с ривароксабаном [8]. Однако, несмотря на то, что доказательства его эффективности очевидны, доступность идаруцизумаба позволяет врачам обеспечить еще большую безопасность его применения, гарантируя оперативное введение антидота в редких, критических ситуациях, например: внутричерепное кровоизлияние, тяжелый ишемический инсульт».

Профессор А.Томашук-Казберук выступила на заседании и в качестве специалиста-кардиолога, и в качестве практикующего врача, выписывающего рецепты: «Для меня как для консультирующего кардиолога и практикующего врача, выписывающего антикоагулянты своим пациентам, безопасность лечения всегда остается главным приоритетом. Кроме того,

именно безопасность препарата является главным вопросом, который задают пациенты. Дабигатран имеет

Подробнее о «Берингер Ингельхайм»

«Берингер Ингельхайм» – одна из 20 лидирующих мировых фармацевтических компаний. Штаб-квартира расположена в городе Ингельхайм, Германия. Штат компании насчитывает почти 50 тыс. сотрудников.

«Берингер Ингельхайм» – семейная компания, основанная в 1885 г., ориентированная на разработку и производство эффективных лекарственных препаратов для людей и животных.

Корпоративная социальная ответственность – важный элемент деятельности «Берингер Ингельхайм». Компания участвует во многих социальных проектах по всему миру, в частности, в инициативе «Сделаем мир здоровее», уделяя также должное внимание заботе о своих сотрудниках. Уважение, равные возможности для всех, баланс между карьерой и семейной жизнью – залог взаимовыгодного сотрудничества. Компания также заботится об охране окружающей среды и устойчивом развитии всех своих направлений деятельности.

В 2015 г. объем продаж «Берингер Ингельхайм» достиг 14,8 млрд евро. Расходы на научно-исследовательскую деятельность составляют 20,3% от объема продаж.

Для получения более подробной информации посетите наш сайт: [www.boehringer-ingelheim.ru](http://www.boehringer-ingelheim.ru)

благоприятный профиль безопасности, подтвержденный в ходе независимого анализа результатов реальной клинической практики. Кроме того,

была подтверждена его эффективность в сравнении с другими НОАК. Сегодня же, с появлением идаруцизумаба, мы получили мировой стандарт качественного лечения. Более того, наши пациенты получили 100% гарантию того, что в крайне редких критических ситуациях антикоагулянтное действие дабигатрана может быть оперативно и эффективно нейтрализовано. Я считаю, что мы должны сообщать о возможности подобных редких критических ситуаций и о наличии нейтрализующего агента для таких случаев каждому новому пациенту, у которого диагностируют фибрилляцию предсердий».

Праксбайнд – это специфический нейтрализующий агент с благоприятным профилем безопасности [4, 6, 9–11]. Препарат точно связывается с молекулой дабигатрана, нейтрализуя его антикоагулянтное действие, не оказывая воздействия на процесс свертывания крови в целом [5, 10, 12].

Ряд других нейтрализующих агентов для НОАК в данный момент находятся в стадии клинической разработки, сейчас же Праксбайнд остается единственным общедоступным специфическим нейтрализующим агентом для НОАК. Прадакса является эффективным препаратом для антикоагулянтного лечения. Препарат имеет благоприятный профиль безопасности, подтвержденный реальной клинической практикой на реальных пациентах. С появлением нейтрализующего агента Праксбайнд врачи и пациенты смогли в полной мере оценить принципиально новый уровень эффективности и безопасности антикоагулянтного лечения.

#### Литература/References

1. Идаруцизумаб, Европейская инструкция по применению лекарственного препарата, 2016. / Idarutsizumab, Europeiskaia instruksia po primeneniiu lekarstvennogo preparata, 2016. [in Russian]
2. Идаруцизумаб, инструкция по применению лекарственного препарата, США, 2015. / Idarutsizumab, in-



- struktsiia po primeneniui lekarstvennogo preparata, SShA, 2015. [in Russian]
3. Дабигатрана этексилат, Европейская инструкция по применению лекарственного препарата, 2016. / Dabigatрана eteksilat, Evropeiskaia instrukttsiia po primeneniui lekarstvennogo preparata, 2016. [in Russian]
  4. Дабигатрана этексилат, инструкция клинического применения, США, 2015. / Dabigatрана eteksilat, instrukttsiia klinicheskogo primeneniia, SShA, 2015. [in Russian]
  5. Поллак К.В. и др. Создание и обоснование необходимости обратимости эффекта активного дабигатрана: результат третьей стадии клинического исследования идаруцизумаба – специфического нейтализующего агента для дабигатрана. *Thromb Haemost* 2015; 114: 198–205. / Pollak K.V. i dr. Sozdanie i obosnovanie neobkhodimosti obratimosti efekta aktivnogo dabigatрана: rezul'tat tret'ei stadii klinicheskogo issledovaniia idarutsizumaba – spetsificheskogo neitralizuiushchego agenta dlia dabigatрана. *Thromb Haemost* 2015; 114: 198–205. [in Russian]
  6. Поллак К.В. и др. Идаруцизумаб для нейтрализации Дабигатрана. *NEJM* 2015; 373: 511–20. / Pollak K.V. i dr. Idarutsizumab dlia neitralizatsii Dabigatрана. *NEJM* 2015; 373: 511–20. [in Russian]
  7. Глунд С. и др. Безопасность, переносимость и эффективность идаруцизумаба как нейтализующего агента антикоагулянтного действия дабигатрана среди взрослых пациентов-добровольцев: рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое однофазное исследование. *Lancet* 2015; 386: 680–90. / Glund S. i dr. Bezopasnost', perenosimost' i effektivnost' idarutsizumaba kak neitralizuiushchego agenta antikoagulyantnogo deistviia dabigatрана sredi vzroslykh patsientov-dobrovol'tsev: randomizirovannoe platsebo-kontroliruiemoe dvoinoe slepoe pervoi odnofaznoe issledovanie. *Lancet* 2015; 386: 680–90. [in Russian]
  8. Грэм Д.Ж. и др. Риски инсульта, кровоизлияний и летального исхода у пожилых пациентов – участников программы, принимающих дабигатран или ривароксабан для лечения неклапанной ФП. *JAMA Intern Med* 2016. 10.1001/jamainternmed.2016.5954 <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2560376> / Grem D.Zh. i dr. Riski insult'a, krovoizliianii i letal'nogo iskhoda u pozhihlykh patsientov – uchastnikov programmy, primimaiushchikh dabigatран ili rivaroksaban dlia lecheniia neklapannoi FP. *JAMA Intern Med* 2016. 10.1001/jamainternmed.2016.5954 <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2560376> [in Russian]
  9. Глунд С. и др. Идаруцизумаб для нейтрализации дабигатрана: быстрый, полный и обратимый нейтализатор для дабигатрана, применяемый в рамках антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов и пациентов с повреждением почек. Устная презентация на 56-й ежегодной Конференции и выставке Американской ассоциации гематологов, 8 декабря 2014 г., Сан-Франциско, США. Опубликовано: *Blood* 2014; 124: доклад 344. / Glund S. i dr. Idarutsizumab dlia neitralizatsii dabigatрана: bystryi, polnyi i obratimyi neitralizator dlia dabigatрана, primeniaemyi v ramkakh antikoagulyantnoi terapii u pozhihlykh patsientov i patsientov s povrezhdeniem pochk. Ustnaia prezentatsiia na 56-i ezhegodnoi Konferentsii i vystavke Amerikanskoi assotsiat-sii gematologov, 8 dekabria 2014 g., San-Frantsisko, SShA. Opublikovano: *Blood* 2014; 124: доклад 344. [in Russian]
  10. Глунд С. и др. Рандомизированное исследование среди здоровых добровольцев-участников с целью определить безопасность, переносимость и фармакокинетику идаруцизумаба – специфического нейтализующего агента для дабигатрана. *Thromb Haemost* 2015; 113: 943–51. / Glund S. i dr. Randomizirovannoe issledovanie sredi zdorovykh dobrovol'tsev-uchastnikov s целью opredelit' bezopasnost', perenosimost' i farmakokinetiku idarutsizumaba – spetsificheskogo neitralizuiushchego agenta dlia dabigatрана. *Thromb Haemost* 2015; 113: 943–51. [in Russian]
  11. Шиле Ф. и др. Специфический нейтализующий агент для дабигатрана: функциональная и структурная характеристика. *Blood* 2013; 121: 3554–62. / Shile F. i dr. Spetsificheskii neitralizuiushchii agent dlia dabigatрана: funktsional'naia i strukturnaia kharakteristika. *Blood* 2013; 121: 3554–62. [in Russian]
  12. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® РУ: 75мг/110 мг – ЛСР-007065/09; 150 мг – ЛП 000872. / Instrukttsiia po primeneniui lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Pradaksa® RU: 75mg/110 mg – LSR-007065/09; 150 mg – LP 000872. [in Russian]

Более подробная информация:  
Подробную информацию вы можете  
найти по адресу:  
<http://boehringer-ingenelheim.com/>





## Ривароксабан продемонстрировал преимущество в сравнении с ацетилсалициловой кислотой в отношении профилактики рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений в исследовании EINSTEIN CHOICE

### Bayer's Rivaroxaban Demonstrated Superior Protection Against Recurrent Venous Thromboembolism Compared with Aspirin in EINSTEIN CHOICE Study

- В исследовании, включившем более 3 тыс. пациентов, изучалась эффективность и безопасность ривароксабана в дозах 20 мг 1 раз в день, 10 мг 1 раз в день\* и ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 100 мг при длительной профилактике рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).
- В обеих группах пациентов, получавших ривароксабан, результаты лечения оказались лучше в отношении профилактики повторных эпизодов венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), при этом была продемонстрирована сопоставимая с АСК очень низкая частота больших кровотечений ( $\leq 0,5\%$ ).
- Данные были представлены на сессии передовых клинических исследований конгресса Американского общества кардиологов (ACC, 2017 г.) и одновременно опубликованы в журнале «The New England Journal of Medicine».

Компания Bayer AG и ее партнер, Janssen Research & Development, LLC объявили результаты исследования EINSTEIN CHOICE, которое продемонстрировало, что пероральный ингибитор Ха-фактора ривароксабан в дозах 10 и 20 мг 1 раз в сутки значительно снижает риск повторного эпизода ВТЭО по сравнению с АСК у пациентов, завершивших основной курс антикоагулянтной терапии ТГВ или ТЭЛА в течение 6–12 мес. Важно отметить, что пациенты с четкими показаниями к продолжению антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах сверх срока 6–12 мес в данное исследование не включались. При режиме дозирования ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки (режим, утвержденный инструкцией по применению препарата 20 мг для вторичной профилактики ТГВ и ТЭЛА) относительный риск (ОР) повторного эпизода ВТЭО снижался на 66% по сравнению с АСК. В то же время при использовании ривароксабана 10 мг 1 раз в сутки риск рецидива ВТЭО также значительно снижался (снижение ОР на 74%) по сравнению с АСК. Во всех группах терапии наблюдалась очень низкая частота развития больших кровотечений (главная конечная точка безопасности). Результаты исследования EINSTEIN CHOICE были представлены 18 марта на ежегодном 66-м конгрессе ACC в Вашингтоне, Колумбия, как передовое клиническое исследование, и одновременно данные были опубликованы в журнале «The New England Journal of Medicine» [1]. О результатах EINSTEIN CHOICE было оповещено Европейское медицинское агентство, и его результаты будут поданы в другие регулирующие организации здравоохранения в течение первой половины 2017 г.

ВТЭО, включающие в себя ТЭЛА и ТГВ, – третья из наиболее частых причин сердечно-сосудистой смертности

после инфаркта миокарда и инсульта. Пациентам, перенесшим ВТЭО, рекомендуют принимать антикоагулянты в течение как минимум 3 мес или дольше, в зависимости от соотношения рисков повторного эпизода ВТЭО и кровотечения [2].

«У пациентов, пролечившихся антикоагулянтами в течение 3, 6, 12 мес, в случае наличия сохраняющихся факторов риска или при неспровоцированном эпизоде ВТЭО риск рецидива в первый год при отмене антикоагулянтов составляет до 10%. Тем не менее многие врачи, не уверенные в соотношении пользы и риска для конкретного пациента, неохотно продолжают антикоагулянтную терапию в течение более длительного срока, – отметил Джеффри Вейтц, профессор медицины, биохимии и биомедицинских наук Университета Макмастера и исполнительный директор Исследовательского института тромбоза и атеросклероза (Гамильтон, Канада), сопредседатель исследования EINSTEIN CHOICE. – Результаты исследования EINSTEIN CHOICE позволяют предположить, что суточная доза ривароксабана 10 мг, наряду с суточной дозой 20 мг, может стать для врачей дополнительной опцией в борьбе против рецидивов ВТЭО в случае получения одобрения. Такая гибкость выбора доз ривароксабана может стать основой для использования врачами персонализированного подхода в выборе подходящей схемы пролонгированной терапии на основании оценки индивидуальных характеристик пациентов».

«EINSTEIN CHOICE – еще один пример стремления компании Bayer AG помочь ответить на важные медицинские вопросы, ежедневно возникающие в клинической практике, – отметил доктор Йорг Меллер, член Исполнительного комитета фармацевтического отдела Bayer AG и руководи-

\*Ривароксабан в дозе 20 мг зарегистрирован в России для лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

тель отдела разработок. – Программа клинических исследований EINSTEIN включает не только EINSTEIN CHOICE, но и EINSTEIN PE, EINSTEIN DVT и EINSTEIN EXTENSION. Программа продемонстрировала клиническую эффективность ривароксабана в лечении и вторичной профилактике ВТЭО. Новые данные из EINSTEIN CHOICE добавляют важные моменты к пониманию того, как оптимизировать длительную терапию пациентов с ВТЭО».

Кроме того, в рамках той же сессии АСС 2017 и в журнале «The Lancet» были опубликованы результаты исследования GEMINI ACS 1 – двойного слепого исследования II фазы, которое включило 3037 пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) из 21 страны. Исследование показало, что ривароксабан в дозировке 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с клопидогрелом или тикагрелором приводит к сопоставимой частоте клинически значимых кровотечений по сравнению с двойной антиагрегантной терапией (АСК + клопидогрел или АСК + тикагрелор соответственно). Хотя показатели первичной конечной точки эффективности были одинаковыми во всех группах лечения, мощность исследования GEMINI ACS 1 была недостаточной для оценки воздействия терапии на частоту ишемических событий. Однако на данный момент согласно инструкции по медицинскому применению ривароксабан 2,5 мг может применяться только в комбинации с АСК или с АСК и тиенопиридинами – клопидогрелом или тиклопидином у пациентов после ОКС с повышением кардиоспецифических биомаркеров. Совместное применение ривароксабана в дозе 2,5 мг с тикагрелором или клопидогрелом (без АСК) не зарегистрировано.

Исследования EINSTEIN CHOICE и GEMINI ACS 1 вносят весомый вклад в продолжающуюся масштабную программу исследований ривароксабана, которая, как ожидается, к моменту завершения будет включать более 275 тыс. пациентов, как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике.

## Об EINSTEIN CHOICE

EINSTEIN CHOICE – двойное слепое рандомизированное исследование превосходства, в котором сравнивали эффективность и безопасность 2 доз ривароксабана (10 мг 1 раз в сутки и 20 мг 1 раз в сутки) и АСК (100 мг 1 раз в сутки) в профилактике рецидивов ВТЭО длительностью до 1 года у пациентов с объективно подтвержденным эпизодом ТЭЛА или симптомным ТГВ, ранее уже прошедших 6–12-месячный основной курс антикоагулянтной терапии. АСК была выбрана в качестве препарата сравнения ввиду того, что, как ранее было показано, доза АСК 100 мг/сут позволяет снизить риск рецидива ВТЭО примерно на 32% без значимого повышения риска больших кровотечений по сравнению с плацебо (этот факт стал поводом для включения АСК в современный текст рекомендаций АССР 2016 [2]).

Всего были рандомизированы 3396 пациентов из 244 центров в 31 стране (из России был включен 371 пациент). Важно отметить, что пациенты, нуждавшиеся в длительной терапии антикоагулянтами в полной терапевтической дозе, в данное исследование не включались, поскольку целью являлось изучение группы пациентов, лечащие врачи которых не были уверены в необходимости продолжения антикоагулянтной терапии.

Главным исходом, характеризующим эффективность, стал фатальный или нефатальный повторный эпизод ВТЭО (комбинация симптомного эпизода ТГВ или ТЭЛА, смерть, связанная с эпизодом ВТЭО, и смерть при невозможности исключить ТЭЛА). Первичным исходом, характеризующим безопасность, было большое кровотечение. Мощность исследования была достаточной для оценки эффективности применения доз ривароксабана 20 мг и 10 мг в сравнении с АСК.

В EINSTEIN CHOICE показано, что ривароксабан в суточной дозе 20 мг значительно снижал риск повторного эпизода ВТЭО на 66% (снижение ОР) по сравнению с АСК (1,5% и 4,4%, ОР 0,34, 95% доверительный интервал – ДИ 0,20–0,59;  $p < 0,001$ ). Ривароксабан в суточной дозе 10 мг также значительно снижал риск повторного эпизода ВТЭО на 74% (снижение ОР) по сравнению с АСК (1,2% и 4,4%, ОР 0,26, 95% ДИ 0,14–0,47;  $p < 0,001$ ). Частота больших кровотечений была сопоставимой и очень низкой во всех трех группах лечения: 0,5% в группе ривароксабана 20 мг, 0,4% – в группе ривароксабана 10 мг и 0,3% – в группе АСК; у 99,6% пациентов не было выявлено случаев больших кровотечений.

## О препарате ривароксабан

Ривароксабан – новый пероральный антикоагулянт, зарегистрированный в России и Европейском союзе по следующим показаниям:

- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.
- Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика их рецидивов.
- Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях.
- Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с АСК или АСК и тиенопиридинами – клопидогрелом или тиклопидином.

## Примечание

Пресс-релиз содержит информацию о рецептурных лекарственных средствах, а также о дозах и режимах приема лекарственных средств, в настоящее время не зарегистрированных в Российской Федерации. Ривароксабан в дозе 10 мг не зарегистрирован для лечения или вторичной профилактики рецидивов ТГВ и/или ТЭЛА. Также совместное применение ривароксабана в дозе 2,5 мг с тикагрелором или клопидогрелом (без АСК) не зарегистрировано. Использование данной информации для подготовки публикаций должно производиться в соответствии с законодательством РФ о рекламе, включая в том числе ст. 24 Федерального закона от 13.03.2006 №38-ФЗ «О рекламе», согласно которой, в частности, сообщение в рекламе о свойствах и характеристиках, в том числе о способах применения и использования лекарственных препаратов и медицинских изделий допускается только в пределах показаний, содержащихся в утвержденных в установленном порядке инструкциях по применению и использованию таких объектов рекламирования. Кроме того, согласно указанной выше норме ст. 24, реклама лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача, допускается исключительно в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий, а также в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях. Несоблюдение указанных требований влечет административную ответственность.

АО «Байер» рекомендует применять препараты, производимые компанией, только в соответствии с действующей инструкцией по применению.

## Литература/References

1. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2017.
2. Kearon C, Akl EA, Omelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315–52.



