

# КАРДИОЛОГИЯ

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

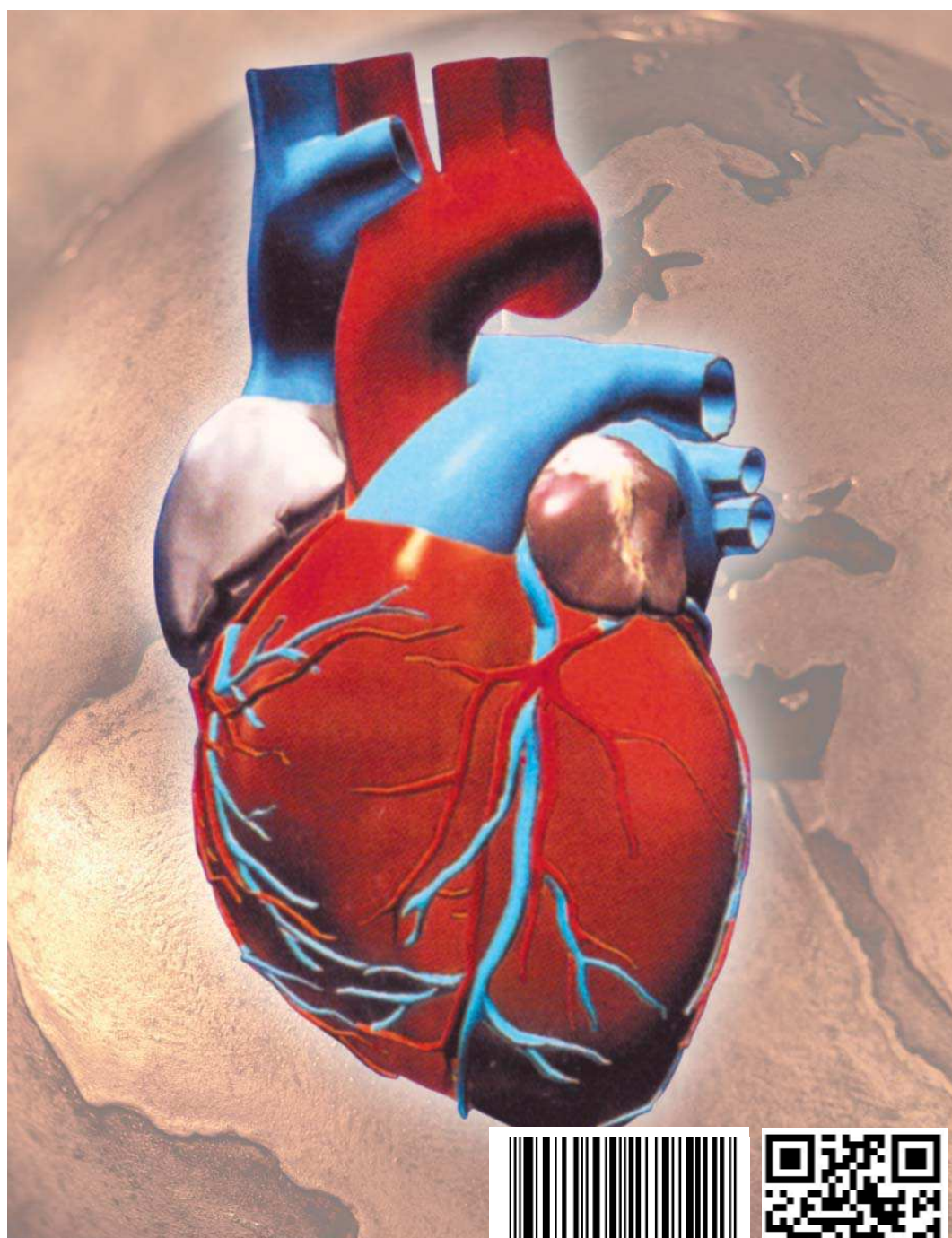
Копептин в верификации некроза миокарда; биомаркеры фосфорно-кальциевого обмена для риск-стратификации больных ИБС; новые технологии для точного измерения АД

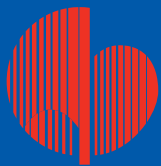
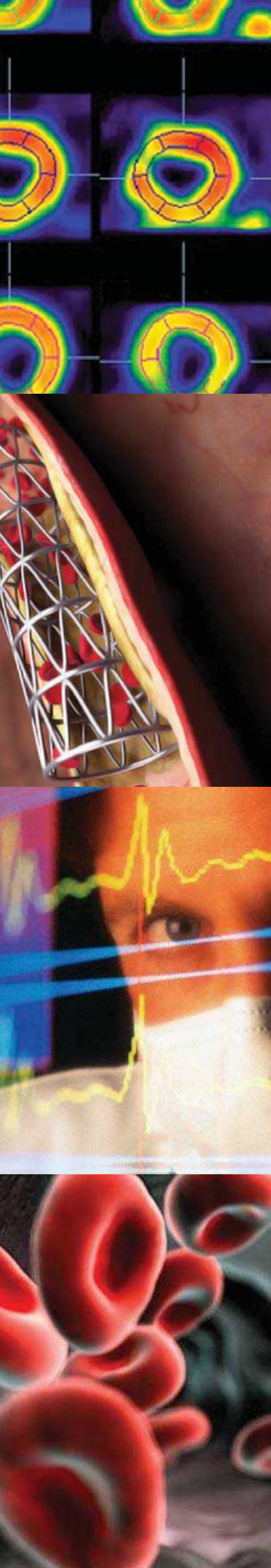
## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

Алгоритм повышения эффективности контроля артериального давления при артериальной гипертензии; современные взгляды на патогенетически обоснованную терапию ХСН

## СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Комплексное лечение сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета второго типа; неалкогольная жировая болезнь печени и вероятность развития нарушений сердечного ритма





Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии



Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

# ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2017

*X Всероссийский форум*

**22-24 ноября 2017 г.  
г. Москва**

*Тезисы принимаются до 1 сентября 2017 г.*

*Место проведения: ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" МЗ РФ*

*Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,  
e-mail: congress-cardio@cardioweb.ru*

*Вся информация на сайте [www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru)*

# Содержание:

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

*Диагностическое значение копептина в верификации некроза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в первые 3 часа от манифестации болевого синдрома*

А.В. Жукова, Г.Г. Арабидзе

1404

*Использование биомаркеров фосфорно-кальциевого обмена для диагностики и риск-стратификации больных ишемической болезнью сердца*

И.А. Шибанова, О.Н. Хрячкова

1409

*Новые технологии для точного измерения АД: преимущества и эффективность тонометра M3 Comfort с манжетой Intelli Wrap*

М.Н. Мамедов

1416

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

*Статины – старые мифы и новые факты*

М.Д. Смирнова, Ф.Т. Агеев

1421

*Алгоритм повышения эффективности контроля артериального давления при артериальной гипертензии*

Н.Ш. Загидуллин, Д.Ф. Гареева,  
Н.Н. Сухарева

1429

*Современные взгляды на патогенетически обоснованную терапию ХСН: у кардиологов есть повод для оптимизма*

Н.В. Дроботя, В.В. Калтыкова,  
А.А. Пироженко

1435

*Актуальные вопросы применения  $\beta$ -адреноблокаторов в клинической практике: все ли известно практическому врачу?*

Д.В. Небиеридзе

1440

*Роль блокаторов ангиотензиновых рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности*

А.Г. Овчинников

1444

*Роль и место торасемида в клинической практике лечения отечного синдрома: все ли возможности исчерпаны?*

1452

Л.Н. Елисеева, А.Ю. Бледнова,  
С.П. Оранский, М.И. Бочарникова

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

*Ацетилсалициловая кислота: позиции во вторичной профилактике сохраняются*

Ю.А. Карпов

1457

*Первый российский дженерик бисопролола с полной терапевтической эквивалентностью: данные, основанные на клинических исследованиях*

М.Н. Мамедов

1463

*Актуальные вопросы клинического применения блокатора рецепторов ангиотензина кандесартана*

М.Л. Максимов, О.В. Дралова,  
Д.О. Кургузова

1466

*Эффективность и безопасность применения L-карнитина при хронической сердечной недостаточности: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (реферат)*

1471

## СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

*Метаболическая терапия в комплексном лечении сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета типа 2*

А.С. Аметов, М.А. Прудникова

1481

*Неалкогольная жировая болезнь печени и вероятность развития нарушений сердечного ритма*

В.А. Ахмедов

1486

*Сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы*

М.А. Гуревич

1490

## Главный редактор

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

## Редакционная коллегия

**Бабанов С.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России  
**Бельская Г.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Древаль А.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

**Дутов В.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

**Заплатников А.Л.**, д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

**Карпов Ю.А.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Москва

**Кириенко А.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор каф. факультетской хирургии №1 ЛФ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Куташов В.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

**Лешенко И.В.**, д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург  
**Логутова Л.С.**, д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

**Маркова Т.П.**, д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

**Минушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

**Олисова О.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Свиштушкин В.М.**, д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Чичасова Н.В.**, д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Яковлев С.В.**, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## Редакционный совет

**Аведисова А.С.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

**Анциферов М.Б.**, д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

**Арутюнов Г.П.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Барбараш О.Л.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

**Геппе Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Игнатова Г.Л.**, д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПиДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Козлов Р.С.**, д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Колобухина Л.В.**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарст-

венных средств Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

**Кривобородов Г.Г.**, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Парфенов А.И.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

**Пирадов М.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, зам. директора ФГБУ Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи Минздрава России по научной и координационной работе

**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

**Фриго Н.В.**, д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по научной работе, Москва

**Шляпников С.А.**, д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

**Шостак Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## PMЖ

№ 20, 2017

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23-41

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

**директор**

В.П. Смирнов

**исполнительный директор**

А.М. Шутая

**шеф-редактор**

Ж.Г. Оганезова

**медицинский редактор**

Ю.Е. Ефремова

**редактор-корректор**

Т.В. Дека

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

**дизайн**

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка**

**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50000 экз. Заказ № 221484

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору

в сфере связи и массовых коммуникаций

*За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет*

*Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции*

*Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов*

*Полная или частичная перепечатка материалов  
без письменного разрешения редакции  
не допускается*

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных  
изданий ВАК и включен в РИНЦ

**Двухлетний импакт-фактор 0,593**

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

18.10.2017

# Депренорм® МВ 70<sub>мг</sub>

## 100%

СУТОЧНАЯ НОРМА



## Добавьте энергию сердцу!



Защищает клетки сердца  
от повреждения при ишемии<sup>2</sup>



Стандартная суточная доза



1 таблетка 1 раз в сутки



<sup>1</sup> Инструкция к применению препарата Депренорм МВ 70

<sup>2</sup> Ж.М. Сизова, С.К. Владириков - Медицинский совет №13 - 2016

Материал предназначен для  
медицинских и фармацевтических  
работников.



**КАНОНФАРМА**  
продакшн

[www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)

Реклама

# Диагностическое значение копептина в верификации некроза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в первые 3 часа от манифестации болевого синдрома

А.В. Жукова, профессор Г.Г. Арабидзе

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

Представлены данные о роли нового биохимического маркера копептина – C-концевой части провазопрессина в диагностике и прогнозировании у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST.

**Материал и методы:** в исследование включены 128 человек (из них в 1-й группе – 52 человека с верифицированным диагнозом «острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST» (ОИМбнST), во 2-й группе – 58 человек с диагнозом «нестабильная стенокардия» (НС), в 3-й группе – 18 человек с неподтвержденным коронарным событием), отобранные по критериям включения и исключения). Все пациенты обследованы согласно стандартам оказания медицинской помощи, дополненным специфическим определением количественного уровня человеческого пептида копептина.

**Результаты:** уровень копептина в первые 3 ч от манифестации болевого синдрома был значительно выше у пациентов 1-й группы с верифицированным диагнозом ОИМбнST в условиях стационара, в сравнении с группой пациентов с диагнозом НС или с неподтвержденным ОКС ( $M \pm \sigma$ ;  $2,6 \pm 1,8$  нг/мл; медиана – 2,1 нг/мл против  $0,7 \pm 0,4$  нг/мл; медиана – 0,70 нг/мл и  $0,2 \pm 0,1$  нг/мл; медиана – 0,2 нг/мл соответственно;  $p < 0,0001$ ).

**Выводы:** копептин, определенный в первые 3 ч от манифестации ОКС, имеет высокую положительную предсказательную ценность в отношении развития острого очагового поражения миокарда при уровне  $>0,94$  нг/мл (95% ДИ 71,38–89,96). Уровень копептина  $<0,5$  нг/мл имел 100% отрицательную прогностическую ценность у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в первые 3 ч от дебюта ОКС (95% ДИ 82,41–100,00). Комбинация двойного тестирования на копептин и тропонин T является высокоспецифичным тестом в диагностике некроза миокарда у пациентов с ОИМбнST в первые 3 ч от дебюта ОКС, а при значениях тропонина T  $<58$  нг/л и копептина  $<0,5$  нг/мл позволяет исключить ОИМ с вероятностью 95,55% (95% ДИ 91,47–98,65).

**Ключевые слова:** копептин, вазопрессин, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, острый инфаркт миокарда, тропонин T.

**Для цитирования:** Жукова А.В., Арабидзе Г.Г. Диагностическое значение копептина в верификации некроза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в первые 3 часа от манифестации болевого синдрома // PMЖ. 2017. № 20. С. 1404–1408.

## ABSTRACT

Diagnostic value of copeptin in verification of myocardial necrosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome at the first 3 hours from pain manifestation

Zhukova A.V., Arabidze G.G.

Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov

The article presents data on the role of the new biochemical marker copeptin - the C-end part of pro-vasopressin, in diagnosis and prognosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome.

**Patients and Methods:** the study included 128 people (52 people with verified diagnosis of non-ST elevation acute myocardial infarction, 58 people with unstable angina (UA), 18 with unconfirmed coronary events), selected according to I/E criteria. All patients were examined according to the standards of medical care, supplemented by a specific definition of the quantitative level of the human copeptin peptide.

**Results:** the level of copeptin in the first 3 hours from the manifestation of the pain syndrome was significantly higher in patients of Group 1, with a verified diagnosis of NSTEMI in hospital, compared to the group of patients with UA or with unconfirmed ACS ( $M \pm \sigma$ ,  $2.6 \pm 1.8$  ng/ml, median - 2.1 ng/ml against  $0.7 \pm 0.4$  ng/ml, median - 0.70 ng/ml and  $0.2 \pm 0.1$  ng/ml, median - 0.2 ng/ml, respectively,  $p < 0.0001$ ).

**Conclusions:** copeptin, determined in the first 3 hours from the manifestation of ACS, has a high positive predictive value for the development of acute myocardial focal damage at a level of  $>0.94$  ng/ml (95% CI, 71.38-89.96). The level of copeptin  $<0.5$  ng/ml had 100% negative prognostic value in patients with NSTEMI for the first 3 hours from the ACS debut (95% CI, 82.41-100.00). The combination of double testing for copeptin and troponin T is a highly specific test in the diagnosis of myocardial necrosis in patients with NSTEMI in the first 3 hours from the ACS debut, while troponin T values less than 58 ng/L and copeptin  $<0.5$  ng/ml allow to exclude AMI with a probability of 95.55% (95% CI 91.47-98.65).

**Key words:** copeptin, vasopressin, non-ST elevation acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, troponin T.

**For citation:** Zhukova A.V., Arabidze G.G. Diagnostic value of copeptin in verification of myocardial necrosis in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome at the first 3 hours from pain manifestation // RMJ. 2017. № 20. P. 1404–1408.

## Введение

Среди пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) важным является выявление групп больных с некрозом миокарда, которые имеют повышенный риск развития осложнений и смерти. У этой группы больных показана наиболее агрессивная тактика лечения, включающая использование чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или аортокоронарного шунтирования (АКШ). В настоящее время «золотым стандартом» в верификации некроза миокарда и, следовательно, инфаркта, является определение повышения (и последующего снижения) уровня тропонина Т или I [1]. Это признано необходимым условием постановки диагноза острого инфаркта миокарда (ОИМ), наряду с одним из следующих факторов: боль в груди ишемического характера, наличие ЭКГ-признаков ишемии, уменьшение массы сократимого миокарда по данным методов визуализации. Однако, несмотря на широкое применение и высокую результативность использования тропонина в диагностике некроза миокарда у пациентов, поступающих с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС), значимыми недостатками измерения уровня тропонина остаются относительно позднее его повышение в крови после начала ОИМ (через 3–6 ч от начала некроза), а также повышение его уровня, не связанное с ишемией миокарда, например, при сепсисе, септическом шоке, тромбоэмболии легочной артерии, субарахноидальных кровоизлияниях, тяжелой сердечной и почечной недостаточности и т. д., в связи с чем возникает необходимость более длительного наблюдения и последовательного тестирования на тропонин в динамике у пациентов с промежуточным или высоким клиническим индексом подозрения на ОКС, что может приводить к отсроченному по времени установлению диагноза и началу лечения, повышению развития осложнений и потенциальной летальности.

В связи с этим продолжается поиск дополнительных диагностических критериев ранних проявлений ИМ с целью оптимизации лечебной тактики и снижения летальных и нелетальных осложнений его течения. Одним из таких маркеров, на которые обращено внимание исследователей в последнее время, является копептин.

Копептин – состоящая из 39 аминокислот гликопептидная кислота, является С-концевой частью провазопрессина (АВП) и выделяется совместно с АВП в эквиволярных концентрациях, отражает уровень эндогенного стресса в организме человека [2, 3]. В настоящее время копептин рассматривается в качестве важного дополнительного диагностического критерия в ранней диагностике ОИМ и представляет ценную прогностическую информацию для стратификации риска и среднесрочного исхода у больных с ОКС [4]. Уровни копептина значительно выше у пациентов с развитием ОИМ по сравнению со здоровыми добровольцами [5]. Использование двойной стратегии определения копептина и тропонина Т у пациентов улучшает диагностику раннего проявления ОИМ у пациентов с ОКСбпST [1, 6]. Такое сочетание позволяет исключить ОИМ с очень высокой чувствительностью и отрицательной прогностической ценностью. Кроме того, повышенный уровень копептина коррелирует с худшим прогнозом и более высоким риском неблагоприятных событий после ОИМ, особенно у пациентов с развитием сердечной недостаточности [7, 8]. Значения уровня копептина могут быть использованы в качестве диагностического маркера у па-

циентов с подозрением на ОИМ в сочетании с другими биомаркерами, но, тем не менее, до настоящего времени потенциальная значимость копептина в ранней диагностике ОИМ остается недостаточно изученной, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований.

**Цель исследования:** оценить уровни плазменного копептина у пациентов с ОКСбпST в диагностике некроза миокарда в ранние часы от момента возникновения болевого синдрома.

## Материал и методы

### Объекты и объем исследования

В исследование были включены пациенты с ОКСбпST в течение первых 3 ч после появления болевого приступа, имеющие факторы риска развития ИБС, давшие письменное информированное согласие на участие, – 128 человек, средний возраст –  $64,4 \pm 10,8$  года. В зависимости от исхода ОКС в ходе исследования пациенты были разделены на 3 основные группы. В 1-ю группу включены 52 человека с верифицированным диагнозом ОИМ без подъема сегмента ST, средний возраст –  $71,8 \pm 6,9$  года (30 мужчин, средний возраст –  $60,9 \pm 11,4$  года; 22 женщины, средний возраст –  $71,8 \pm 6,9$  года). Во 2-ю группу включены 58 пациентов, имеющих окончательный диагноз «нестабильная стенокардия» (НС), средний возраст –  $64,8 \pm 10,7$  года (30 мужчин, средний возраст –  $61,4 \pm 10,5$  года; 20 женщин, средний возраст –  $70,7 \pm 8,9$  года). В 3-ю группу (сравнения) включены пациенты с неподтвержденным коронарным событием в количестве 18 человек, средний возраст –  $58,9 \pm 4,2$  года (12 мужчин, средний возраст –  $59,5 \pm 4,9$  года; 6 женщин, средний возраст –  $57,7 \pm 1,9$  года). Статистически значимых различий между возрастом в группах не обнаружено ( $p > 0,05$ ). Распределение по полу в группах было примерно одинаковым, женщины составили 42,3% в 1-й группе, 51,7% – во 2-й и 33,3% – в 3-й, однако статистически значимых различий между женщинами и мужчинами в группах не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Все группы обследованы по рекомендованным стандартам с определением уровня тропонина Т в момент поступления и повторным тестированием на тропонин Т через 12–72 ч в случаях отрицательных или сомнительных значений. Всем группам дополнительно выполнялось тестирование на копептин в момент поступления. Наблюдение за участниками исследования проводили в течение всего времени госпитализации (табл. 1).

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика всех участников исследования**

Показатели	n	%
Средний возраст, лет	$64,4 \pm 10,8$	–
Мужчины	70	54,7
Женщины	58	45,3
Курение	52	40,6
Артериальная гипертензия 1–3 степени	116	90
Длительность артериальной гипертензии, годы	$10,1 \pm 5,9$	–
Сахарный диабет	34	26,6
Гиперлипидемия	60	66,7
Острые коронарные события в анамнезе	60	46,9
Сердечная недостаточность	64	50,0

### Обследования при поступлении

Всем участникам исследования проводились лечебно-диагностические обследования, лабораторно-диагностические исследования, медикаментозная терапия, предусмотренные стандартами оказания медицинской помощи, включавшие в себя: сбор анамнеза и анализ медицинской документации, регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, Эхо-КГ, суточное мониторирование ЭКГ, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, определение липидного спектра, коагулограммы, определение уровня количественного тропонина Т, оценку левожелудочковой недостаточности по шкале Killip, а также дополнительное специфическое определение количественного уровня человеческого пептида копеппина. Уровни тропонина Т и копеппина определяли всем пациентам при поступлении, с тестированием на тропонин Т в динамике через 12–72 ч при отрицательных или сомнительных значениях при первом измерении. Период наблюдения в среднем составил  $7,5 \pm 3,5$  дня. Для количественного определения уровня сердечного тропонина использовали диагностический набор реагентов TnI и TnT Test Kit с анализатором AQT90 FLEX фирмы RADIOMETR. Забор проб цельной крови проводили путем венопункции в вакуумные пробирки VACUETTE с добавлением ЭДТА или литий-гепарина. Анализ проб крови проводили не позднее 3 ч после забора с соблюдением условий хранения при комнатной температуре 22–25 °С. Чувствительность анализа и диапазон измерения для TnT составили: предел обнаружения – 0,01 мкг/л (10 нг/л), регистрируемый диапазон – 0,010–25 мкг/л (10–25000 нг/л), 99-я перцентиль – 0,017 мкг/л (17 нг/л). Исследование образцов плазмы крови на копеппин проводили с помощью набора реагентов производства Phoenix Pharmaceuticals согласно инструкции и протоколу производителя методом конкурентного иммуноферментного анализа. Образцы цельной крови помещали в вакуумные пробирки VACUETTE с К2 ЭДТА и ингибитором протеолиза аprotинином для получения плазмы и центрифугировали в течение 15 мин на скорости 1500 об./мин. Полученную плазму замораживали при температуре -70 °С, с последующим одномоментным исследованием всех образцов. Диапазон измерения – 0,12–100 нг/мл. Чувствительность – 0,12 нг/мл. Нормальными значениями, определенными производителем набора реагентов, для человеческой плазмы считали уровень копеппина 0,84 нг/мл, для сыворотки крови человека – 0,65 нг/мл.

Диагноз «острый инфаркт миокарда» верифицировался согласно третьему универсальному определению на основании динамики сердечных тропонинов, данных методов визуализации (уменьшение массы сократимого миокарда), данных коронароангиографии, динамики ЭКГ [9].

### Статистический анализ

Для статистического анализа данных использовали программу SPSS, версия 10/11. Количественные переменные выражались как средняя (стандартное отклонение) или в виде медианы, в зависимости от распределения, качественные переменные – как частоты, абсолютные и относительные. Две независимые выборки и определение значимости различий между ними оценивали с помощью критерия Манна – Уитни и Т-теста Стьюдента. Для сравнения двух независимых выборок по качественным признакам использовали критерий хи-квадрат. Анализ взаимосвязи признаков проводили с помощью таблиц сопряжен-

ности с использованием критерия хи-квадрат, корреляционного регрессионного анализа. Корреляционную связь между копеппином и непараметрическими переменными оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена. Анализ функции выживаемости цензурированных данных осуществлялся с применением процедуры Каплана – Мейера. Оценка чувствительности, специфичности, положительной прогностической и отрицательной ценности проводилась путем анализа площади под кривой Receiver Operating Characteristics (AUC ROC); точка отсечения для расчета эффективности в диагностике копеппина определена с помощью AUC ROC при анализе групп с диагностированным ОИМ и неподтвержденным острым коронарным событием. Уровень значимости считался достоверным при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

При исследовании копеппина в комбинации с тропонином Т повышенный уровень регистрировался у пациентов 1-й группы с верифицированным диагнозом ОИМбпST в условиях стационара, в сравнении с группой пациентов с клиническим диагнозом НС или с неподтвержденным ОКС (медиана – 2,1 нг/мл против 0,70 и 0,2 нг/мл соответственно;  $p < 0,0001$ ). Среднее значение копеппина в 1-й группе составило  $2,6 \pm 1,8$  нг/мл, во 2-й и 3-й группах –  $0,7 \pm 0,4$  и  $0,2 \pm 0,1$  нг/мл соответственно (рис. 1).

Не отмечено достоверных различий в уровнях копеппина между мужчинами и женщинами, передней и другой локализацией ИМ, анамнезом ИМ и артериальной гипертензией, количеством пораженных сосудов, выявленных при КАГ, проведенным и не проведенным ЧКВ. Уровень копеппина коррелировал с возрастом, скоростью клубочковой фильтрации, классом сердечной недостаточности по Killip. С помощью ROC-анализа определены пороговые значения копеппина как маркера некроза миокарда для всех 128 пациентов. Получена модель с площадью под кривой AUC, равной  $0,916 \pm 0,015$ . Точкой «cut off» было определено значение копеппина при поступлении (0–3 ч), равное 0,935 (рис. 2).

Показатели тропонина Т были определены у 124 пациентов, у 4 обследуемых, входящих в 1-ю группу, тести-

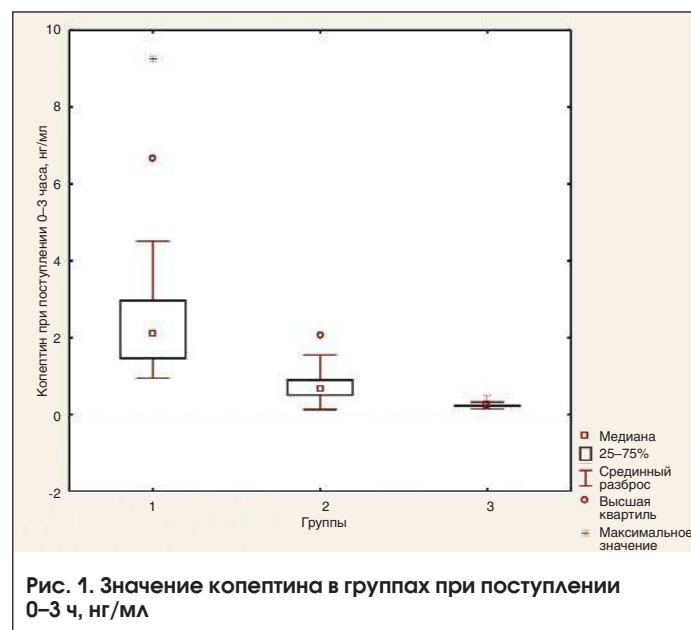
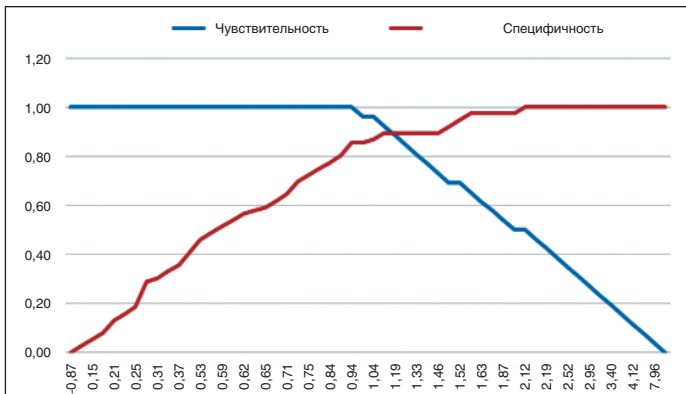


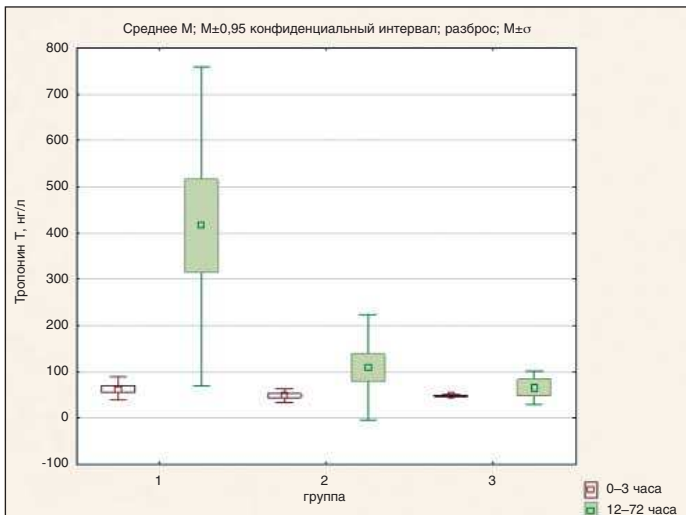
Рис. 1. Значение копеппина в группах при поступлении 0–3 ч, нг/мл



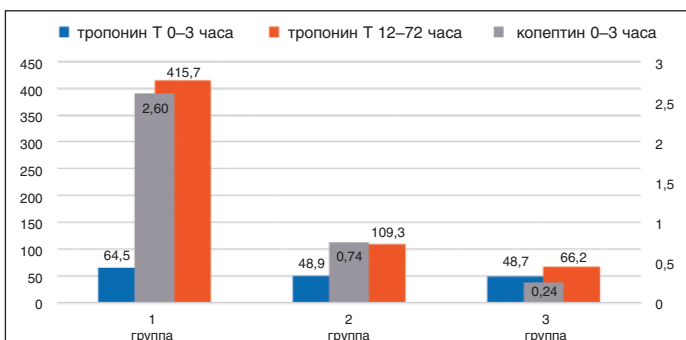
вание не проводилось по техническим причинам. У этих пациентов в качестве диагностического критерия исключения некроза миокарда использовали показатели тропонина I. Значения тропонина T в первые 3 ч достоверно подтверждали развитие ОИМ у 26 (54,2%) из 48 пациентов с подтвержденным ИМ из 1-й группы и ошибочно – у 6 человек из 2-й группы. Ошибочно 22 (45,8%) пациента с подтвержденным ИМ из 1-й группы были расценены как пациенты с НС. Средние значения тропонина T в 1-й группе составили  $64,5 \pm 25,2$  нг/л (медиана 63,5; 50,0–80,0), во 2-й и



**Рис. 2.** Площадь под кривой пороговых значений копептина в первые 0–3 ч (для всех пациентов) – соотношение долей истинно (по оси y) и ложно (по оси x) положительных случаев



**Рис. 3.** Динамика показателей тропонина T в зависимости от времени манифестации болевого синдрома



**Рис. 4.** Динамика показателей уровня тропонина T и копептина в зависимости от времени манифестации ОКС (тропонин T в нг/л, копептин в нг/мл)

3-й группах эти показатели были на уровне  $48,9 \pm 14,5$  нг/л (медиана 50,0; 44,0–50,0) и  $48,7 \pm 2,3$  нг/л (медиана 50,0; 49,0–50,0) соответственно. При повторном тестировании отмечалось повышение диагностической точности тропонина T до 77,42% (95% ДИ 68,10–84,63), чувствительности – до 95,83% (95% ДИ 86,02–98,85). Среднее значение тропонина T в данном временном промежутке в 1-й группе составило  $415,7 \pm 344,2$  нг/л (медиана 264,5; 192,0–559,0), во 2-й группе –  $109,3 \pm 114,2$  нг/л (медиана 68,0; 50,0–112,0), в 3-й группе –  $66,2 \pm 35,4$  нг/л (медиана 50,0; 50,0–70,0) соответственно. В динамике (12–72 ч) зафиксировано достоверное увеличение уровня тропонина T в 1-й группе в 6,4 раза ( $p < 0,0001$ ), во 2-й – в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ), в 3-й – в 1,4 раза ( $p = 0,045$ ). Отмечалось статистически значимое изменение уровня тропонина T по сравнению с таковым в период 0–3 ч ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Таким образом, тропонин T в течение 12–72 ч как маркер ИМ является высокочувствительным и достаточно специфичным, но в целом проигрывает копептину и теряет актуальность в связи с необходимостью повторного тестирования, что приводит к увеличению времени верификации диагноза и отсроченному принятию решения о дальнейшей тактике ведения пациентов (рис. 4).

Считая пороговым значение копептина  $>0,94$  нг/мл, из 128 пациентов диагноз ИМ определили у всех 52 (100%) пациентов с подтвержденным ИМ из 1-й группы [ОШ 6,91 (4,00; 11,93)] и ошибочно – у 11 человек из 2-й группы. Примечательно, что у 2-х из этих 11 пациентов развился ОИМ в первые 2–3 мес. после выписки из стационара.

Таким образом, чувствительность выявления ИМ в первые часы с помощью копептина составила 100,0% (95% ДИ 93,12–100,00), специфичность – 85,53% (95% ДИ 75,91–91,72), положительное прогностическое значение – 82,54% (95% ДИ 71,38–89,96), отрицательное прогностическое значение – 100,0% (95% ДИ 94,42–100,00), точность – 91,41% (95% ДИ 84,92–95,26) (рис. 5).

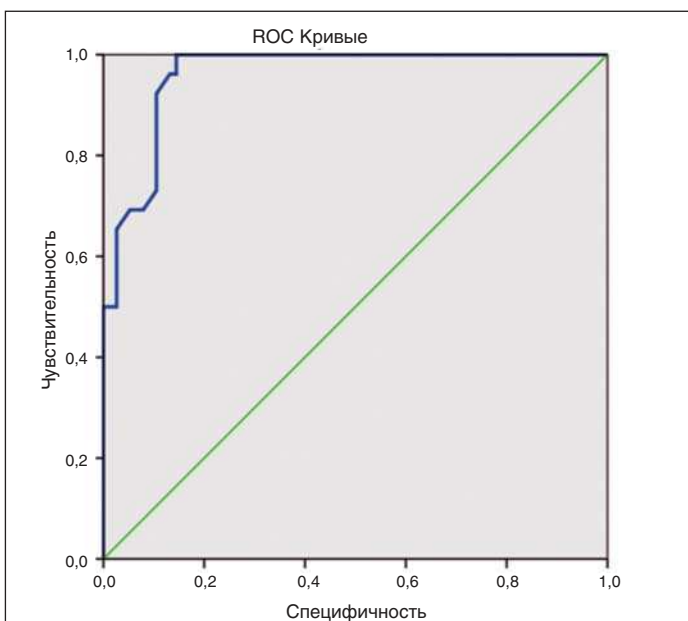
В группе пациентов с исключенной коронарной патологией на основании отсутствия повышения уровня сердечного тропонина при проведении ROC-анализа была получена отличная модель,  $AUC=1,0$ . Точкой «cut off» было определено значение копептина при поступлении (0–3 ч), равное 0,5 нг/мл (рис. 6). Полученные значения были использованы в исследовании в качестве диагностического среза для исключения развития некроза миокарда с обязательным подтверждением с помощью последовательного тестирования на тропонин T в динамике и данных КАГ, а также для стратификации пациентов в группы низкого, среднего и высокого риска развития ОИМ в зависимости от полученных показателей уровня копептина. Тактика комбинированного тестирования показателей копептина и тропонина T в верификации некроза миокарда у пациентов в первые 3 ч от начала болевого синдрома при значениях тропонина T  $<58$  нг/л и копептина  $<0,5$  нг/мл позволяла исключить ОИМ с отрицательной прогностической ценностью, равной 95,55% (95% ДИ 91,47–98,65).

По результатам настоящего исследования, в зависимости от значений копептина в первые 3 ч от начала болевого синдрома, пациенты с ОКСбпST могут быть стратифицированы в группы низкого (показатели копептина ниже порогового значения  $<0,5$  нг/мл), промежуточного (значения копептина варьируют в диапазоне 0,5–0,93 нг/мл) и высокого риска развития некроза миокарда (уровень копептина  $>0,94$  нг/мл, при  $p < 0,0005$ ).

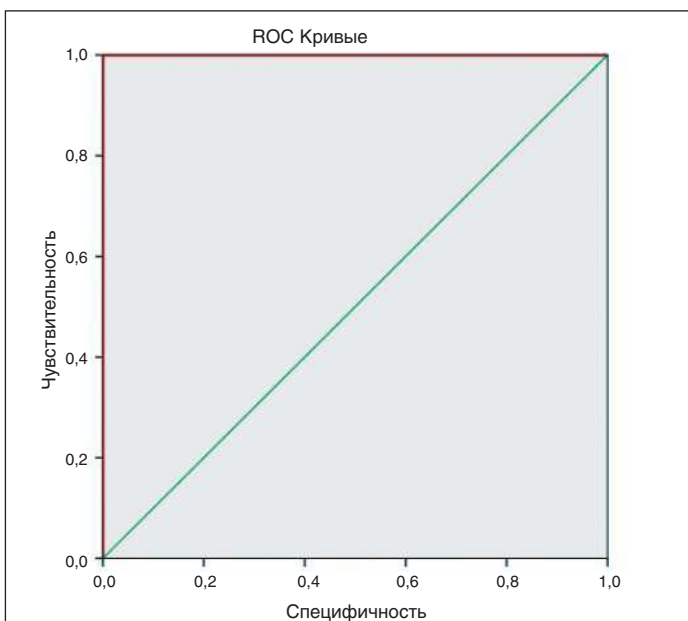
**Обсуждение результатов**

Раннее выявление пациентов с высоким риском в популяции с недифференцированной болью в грудной клетке имеет приоритетное значение, поскольку более агрессивная тактика ведения таких пациентов значительно снижает риски развития повторных неблагоприятных событий и среднесрочной летальности.

Сердечный тропонин Т на основании полученных данных имел низкую чувствительность (54,2%) в выявлении ОИМ у пациентов в течение 3 ч от манифестации ОКС по сравнению с копептином, чувствительность которого в первые 3 ч составила практически 100%. При последовательном тестировании на тропонин Т в динамике отмечалось повышение его диагностической точности до 95,83%, но данная тактика привела к более длительной верификации диагноза во времени и отсроченному применению более агрессивных методов лече-



**Рис. 5. ROC-анализ диагностического значения копептина в верификации некроза миокарда в первые 3 ч от манифестации ОКС**



**Рис. 6. Копептин в первые 0–3 ч (для 1-й и 3-й групп)**

ния, что сопряжено с более высокими рисками развития осложнений и смерти. На основании ROC-анализа общая диагностическая ценность использования копептина в качестве маркера некроза миокарда выше, чем у тропонина Т в течение первых 3 ч, но за счет снижения специфичности. Таким образом, измерение только копептина без комбинации с тропонином Т не способно заменить тропонин Т при окончательном исключении ОИМ, но позволяет повысить диагностическую информативность и стратифицировать пациентов в группы низкого, среднего и высокого риска развития некроза миокарда, что приводит к более раннему принятию решений о выборе тактики ведения пациентов и снижению летальных и нелетальных осложнений ОИМ.

Результаты настоящего исследования позволили продемонстрировать преимущества использования тактики комбинированного тестирования тропонина Т и копептина в первые 3 ч от начала болевого синдрома у пациентов с подозрением на ОКС в верификации некроза миокарда, что позволяет значительно раньше принять решение о выборе тактики лечения и снизить затраты на дополнительное обследование и пребывание пациентов в условиях отделения интенсивной терапии. Концентрация копептина в плазме отражает физиологические гемодинамические реакции на стресс при ишемии миокарда, и его высокая чувствительность в первые 3 ч от начала болевого синдрома в груди у пациентов с ОКС делает его идеальным дополнительным маркером в диагностике некроза миокарда при совместном использовании с тропонином Т для более точного исключения ОИМ, что подтверждается и современными международными рекомендациями [1]. Стратегия комбинированного использования тропонина Т и копептина в качестве метода ранней диагностики ОИМ позволяет минимизировать недостатки использования только одного из маркеров (копептина или тропонина): низкая специфичность копептина нивелируется за счет высокой кардиоспецифичности тропонина, а относительно позднее повышение уровня тропонина Т – за счет высокой чувствительности копептина в ранние часы манифестации болевого синдрома в груди.

**Выводы:**

1. Определение уровня плазменного копептина как маркера некроза миокарда имеет диагностическое значение при значениях >0,94 нг/мл и превосходит по чувствительности обычный тропонин Т в течение первых 3 ч после манифестации болевого синдрома у пациентов с подозрением на ОКС, но не обладает необходимой специфичностью по сравнению с тропонином Т и, тем самым, не может исключить необходимость серийного исследования тропонина Т в динамике для исключения ОИМ при нормальных значениях тропонина при поступлении.

2. Стратегия комбинированного исследования копептина и тропонина Т улучшает диагностические возможности выявления ОИМ по сравнению с единичным измерением тропонина Т при поступлении в первые 3 ч от начала болевого синдрома, а при значениях тропонина Т <58 нг/л и копептина <0,5 нг/мл позволяет исключить ОИМ с отрицательной прогностической ценностью, равной 95,55% (95% ДИ 91,47–98,65).

3. Определенные при помощи ROC-анализа пороговые значения копептина в группе с исключенной коронарной патологией позволяют стратифицировать риски развития некроза миокарда на низкий, промежуточный и высокий в зависимости от уровня копептина.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Использование биомаркеров фосфорно-кальциевого обмена для диагностики и риск-стратификации больных ишемической болезнью сердца

К.м.н. И.А. Шибанова, О.Н. Хрячкова

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

## РЕЗЮМЕ

В обзорной статье на основании результатов отечественных и зарубежных экспериментальных и клинических исследований освещены современные представления о подходах к оценке риска при хронических формах ишемической болезни сердца (ИБС), связи основных биомаркеров метаболизма костной ткани (кальций, фосфор, паратиреоидный гормон, остеокальцин и остеопротегерин) с другими биологическими маркерами (системного воспалительного ответа, миокардиальной дисфункции и ишемического повреждения миокарда), с тяжестью проявлений коронарного атеросклероза и традиционными показателями, характеризующими сердечно-сосудистое здоровье (параметры липидного и углеводного гомеостаза, масса тела). В статье представлены перспективные возможности оценки риска у пациентов с ИБС на основании определения обобщаемых биологических маркеров метаболизма костной ткани. Необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки клинической и прогностической значимости данных показателей. Для обзорной статьи использованы доступные материалы из зарубежных библиотечных баз данных, таких как Library's MEDLINE/PubMed database.

**Ключевые слова:** атеросклероз, факторы риска, биомаркеры, метаболизм костной ткани, коронарная кальцификация, паратиреоидный гормон, остеокальцин, остеопротегерин.

**Для цитирования:** Шибанова И.А., Хрячкова О.Н. Использование биомаркеров фосфорно-кальциевого обмена для диагностики и риск-стратификации больных ишемической болезнью сердца // РМЖ. 2017. № 20. С. 1409–1414.

## ABSTRACT

Use of biomarkers of phosphoric-calcium metabolism for the diagnosis and risk stratification of patients with coronary artery disease  
Shibanova I.A., Hryachkova O.N.

Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

Based on the results of experimental and clinical studies the article reviews the modern insights into the approaches to the risk assessment in chronic forms of coronary artery disease, the relationship between the main biomarkers of bone tissue metabolism (calcium, phosphorus, parathyroid hormone, osteocalcin and osteoprotegerin) and the other biological markers (systemic inflammatory response, myocardial dysfunction and ischemic myocardial damage), the severity of manifestations of coronary atherosclerosis and traditional indicators characterizing the cardiovascular health (parameters of lipid and carbohydrate homeostasis, body weight). The article presents perspectives of risk assessment in patients with coronary heart disease on the basis of determination of the bone tissue metabolism markers. Further clinical studies are needed to assess the clinical and prognostic significance of these indicators. The available materials from foreign library databases, such as Library's MEDLINE/PubMed database, were used in the review.

**Key words:** atherosclerosis, risk factors, biomarkers, bone metabolism, coronary calcification, parathyroid hormone, osteocalcin, osteoprotegerin.

**For citation:** Shibanova I.A., Hryachkova O.N. Use of biomarkers of phosphoric-calcium metabolism for the diagnosis and risk stratification of patients with coronary artery disease // RMJ. 2017. № 20. P. 1409–1414.

## Введение

Высокая распространенность атеросклероза и его острых форм остается основной причиной доминирования сердечно-сосудистых причин в структуре общей смертности в развитых странах [1]. Популяционные (традиционные) факторы риска (ФР) не всегда позволяют объяснить и прогнозировать вероятность развития того или иного патологического процесса. Так, классические ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): курение, артериальная гипертензия, нарушения липидного и углеводного обмена объясняют развитие атеросклероза примерно у половины пациентов с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС) [2].

Термин «биомаркер», позволяющий объективно оценивать норму, патологический процесс или реакцию гомеостаза живого организма на терапевтическое вмешательство,

появился в 1980 г. [3, 4]. Биомаркеры оценивают в биологических средах – различных тканях и выделенных клетках организма, плазме или сыворотке крови. В настоящее время наиболее востребованными биологическими маркерами являются кардиоспецифичные биомаркеры повреждения кардиомиоцитов (МВ-фракция креатинфосфокиназы, тропонины, в т. ч. высокочувствительные), повышение уровня которых используется в клинике для диагностики некроза миокарда, оценки его тяжести и для выбора тактики ведения таких пациентов [5]. Другим примером активного использования биомаркеров является оценка тяжести сердечной недостаточности (СН) с помощью мозгового натрийуретического пептида или его предшественника (BNP, NTproBNP), повышение концентрации которых указывает на наличие и декомпенсацию миокардиальной дисфункции, а также применяется для оценки эффективности проводимого вмеша-

тельства [6]. Для пациентов с системным атеросклерозом, в т. ч. с ИБС, не теряет актуальность использование таких маркеров, как показатели липидного и углеводного метаболизма, креатинин крови, отражающие метаболические пути реализации традиционных ФР.

Однако при стабильных проявлениях ИБС использование мультимаркерного подхода для оценки тяжести и прогноза имеет свои ограничения. Так, эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют использовать оценку тропонинов только при подозрении на развитие острого коронарного синдрома (ОКС) [7]. У пациентов со стабильной стенокардией повышение в крови уровня тропонинов ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, однако у обычных (не высокочувствительных) тропонинов независимая прогностическая ценность для этого недостаточна [8]. Поэтому в отношении стабильной ИБС в современных клинических руководствах не рекомендуется оценка никаких иных биомаркеров, кроме определения липидов, глюкозы, гликированного гемоглобина и креатинина. Использование для оценки тяжести и прогноза высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и других биомаркеров воспаления для стратификации риска у пациентов со стабильными формами ИБС не является сегодня оправданным, хотя может обсуждаться у пациентов с наличием факторов сердечно-сосудистого риска для определения риска прогрессирования начальных форм атеросклероза. Использование BNP и NT-proBNP рекомендуется при ИБС в случае подозрения на наличие СН [8].

Таким образом, в настоящее время использование биологических маркеров для рискметрии пациентов с ИБС сводится только к использованию традиционных метаболических факторов (глюкоза, показатели функции почек, липидограмма). Вместе с тем факт возможного прогрессирования атеросклероза, развития острых сосудистых событий у пациентов, принимающих адекватную эффективную терапию статинами и препаратами, нормализующими углеводный обмен, подчеркивает ограниченность такого подхода и является стимулом к разработке новых направлений в оценке как риска развития атеросклероза, так и его прогрессирования. Кроме того, у пациентов с хронической ИБС значимое влияние на эти биомаркеры может оказывать коморбидный фон: ожирение, нарушение функции почек, выраженность отеков и проводимая терапия сопутствующих заболеваний [9].

Перспективным направлением становится поиск так называемых «новых» биомаркеров для стратификации риска, которые могли бы интегрально и стабильно отражать состояние гомеостаза сердечно-сосудистой и других систем в зависимости от возраста пациента. Основным требованием к появлению в клинической практике новых биомаркеров атеросклероза является необходимость проявлять чувствительность в отношении прогрессирования заболевания, даже если оно развивается в относительно небольшом участке артериального русла [10].

Вместе с тем направление науки, связанное с оценкой биомаркеров у пациентов с хронической ИБС, имеет свои ограничения. Так, известно, что клиническая значимость биомаркеров, чувствительных в отношении тяжести атеросклероза, зависит от многих условий: межиндивидуальных различий, отсутствия тканевой специфичности биомаркера, межлабораторных различий при определении, недостаточной аналитической чувствительности и точности измерения [11], а также от возраста пациентов, массы

тела, наличия почечной дисфункции, пола и этнической принадлежности больных.

Кроме того, прогрессирование атеросклероза может затрагивать несколько сосудистых бассейнов, при одинаковых проявлениях коронарной патологии может различаться степень проявлений некоронарного атеросклероза, что способно повлиять на интенсивность реакции биологического медиатора [12]. Теоретически это может ограничивать информативность использования биомаркера. Кроме того, существуют определенные трудности и с использованием стандартов приготовления биологических образцов и с их хранением, что также может оказывать влияние на результаты [10].

В последние годы большое число публикаций посвящено кальцинозу коронарных артерий (КА) как важному предиктору выявления атеросклероза [13]. Вопреки общепринятому мнению, кальциноз не является поздним проявлением атеросклероза [14]. Большинство атеросклеротических бляшек содержат микро- или макрокальцинаты, при этом небольшие отложения кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса. Выявление кальцификации КА с помощью методов визуализации развивалось на протяжении последних нескольких десятилетий и стало особенно точным с появлением новых технологий [15]. Выявление коронарного кальция является наиболее сильным предиктором последующих коронарных, в т. ч. смертельных, событий у бессимптомных лиц [16, 17]. Доказано, что как в молодой, так и в пожилой популяциях бессимптомных лиц оценка коронарного кальция выявляет пациентов высокого риска, нуждающихся в активной диагностике коронарного атеросклероза и последующем лечении [18]. В общей популяции высокий кальциевый индекс, оцененный с помощью компьютерной томографии (КТ), связан с большим риском развития сердечно-сосудистых смертельных событий [16].

Известно также, что кальцификация артерий является маркером старения. У многих людей в возрасте более 60 лет регистрируется увеличение площади кальциевых депозитов в аорте, створках аортального клапана, КА. Кальциноз аорты ведет к изменению ее податливости и эластичности, формированию гипертрофии левого желудочка и последующей СН [19]. При кальцификации аорты повышаются скорость пульсовой волны, систолическое и пульсовое давление. Кальцификация аортального клапана влечет за собой развитие аортального стеноза. В КА отложения кальция снижают вазодилататорные эффекты, меняют стабильность атеросклеротической бляшки. Существовавшее ранее представление о том, что кальцификация КА хранит от дестабилизации атеросклеротической бляшки [20, 21], в настоящее время оспаривается. На моделях мышей показано, что крупные кальциевые отложения также опасны в отношении разрыва бляшки и развития последующего инфаркта миокарда (ИМ) [22, 23]. Кроме того, путем использования метода внутрисосудистого ультразвука было показано, что даже микрокальцификация фиброзной «покрышки» атеросклеротической бляшки повышает напряжение и вызывает нестабильность бляшки [15].

Известно, что коронарный кальций – маркер интенсивности коронарного атеросклероза рассматривается как предиктор прогрессирования атеросклероза [24, 25]. Так, в исследовании P. Raggi et al. [26] показано, что у бессимптомных лиц оценка коронарного кальция позволила предсказать вероятность развития ИМ в течение

3 лет наблюдения, использование же традиционных показателей липидного обмена оказалось неэффективным в отношении прогноза. У пациентов с развившимися ИМ в течение этого времени наблюдения степень прогрессирования кальциноза КА была значимо больше, чем у больных без таковых.

Таким образом, кальцификация КА не может быть рассмотрена только с позиции финальной стадии атеросклероза, т. к. является атрибутом всех этапов развития данного процесса. Важность оценки кальциноза с позиции клиники и прогноза определяет актуальность исследования биомаркеров, отражающих процесс кальцификации как у пациентов с доклиническим атеросклерозом, так и у больных с подтвержденным коронарным атеросклерозом. В то же время клинико-прогностическая значимость коронарного кальциноза у пациентов с ИБС продолжает оставаться предметом научных дискуссий [27].

### **Биологические маркеры кальциноза артерий**

**Кальций и фосфор.** Уровень кальция и фосфора строго регулируется в плазме крови, его колебания в организме здорового человека невелики. Поддержание нормального уровня этих элементов важно для образования костей, выполнения ряда сосудистых функций, других метаболических процессов и передачи внутриклеточных сигналов [28]. Нарушения гомеостаза кальция и фосфора прямо или косвенно коррелируют с различными скелетными, эндокринными и сердечно-сосудистыми расстройствами [29], при этом формируя два ведущих синдрома: резорбцию костной ткани и эктопическую кальцификацию. Ионизированный кальций свободно циркулирует в крови и составляет до 50% от всего кальция крови. Его уровень не зависит от количества белка крови, и этот кальций является физиологически активным. Как любые микронутриенты, кальций и фосфор необходимы организму в строго определенном количестве – в физиологических дозах. Основная часть фосфора (80%) находится в скелете, 20% – в скелетной мускулатуре и внутренних органах [30]. Фосфор влияет на процессы прямой и непрямой кальцификации. В клинической практике нарушения обмена кальция и фосфора чаще всего регистрируются при патологических состояниях, ассоциированных с нарушениями функций почек. Доказано, что у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) повышение уровня сывороточного кальция и фосфора связано с большей частотой ССЗ [31], коррелируя с кальцификацией артерий и фатальными сердечно-сосудистыми событиями [32]. Данные исследований показали, что нарушение гомеостаза кальция и фосфора участвует в патогенезе атеросклероза, особенно коронарного [33]. В исследовании W.C. Roberts et al. [34] проанализированы результаты вскрытия 18 пациентов с хронической гиперкальциемией. Авторы выявили у них выраженную кальцификацию КА. Было показано, что даже при нормальной функции почек высокий уровень кальция и фосфора ассоциируется с большей частотой сердечно-сосудистых событий. Так, по данным R. Jorde et al. [35], у мужчин среднего возраста сывороточная концентрация кальция является независимым прогностическим фактором сердечно-сосудистой заболеваемости. Данные M.J. Bolland et al. [36] о том, что пищевые добавки с кальцием повышают сердечно-сосудистый риск, особенно вероятность развития ИМ, увеличили интерес к связи кальция и фосфора с ССЗ. Однако механизмы, ответственные за кальци-

фикацию артерий, в т. ч. КА, у пациентов при сохранной функции почек до сих пор не ясны. Результаты исследования J. Oh et al. [37] показали, что сывороточный фосфор также способен повышать сосудистую кальцификацию, это явление может проявляться не только при наличии у пациентов ХБП. Известно, что при высоком уровне фосфора угнетается синтез 1,25-дигидроксивитамина D, а при его низком уровне повышается риск развития коронарной кальцификации [38]. Механизм, ответственный за сосудистую кальцификацию при увеличении в крови уровня фосфора, также до сих пор активно обсуждается. Повышенный уровень внутриклеточного кальция образует ядро апатитного депозита в соединении с фосфором. Непрямая кальцификация происходит посредством развития гиперпаратиреозидизма: длительное повышение уровня фосфора напрямую стимулирует синтез паратиреоидного гормона (ПТГ) и ведет к гиперплазии паратиреоидных желез, а ПТГ повышает базальный уровень внутриклеточного кальция. Кальцификация фосфатами кальция начинается с интимы сосудов и в последующем захватывает мышечный слой, формируя повышенную жесткость сосудов. В сердечной мышце также образуются очаги эктопических кальцификатов, что снижает сократительную функцию миокарда [39].

По мнению S. Jono et al. [40], при высоком уровне фосфора повреждается сосудистая стенка, увеличивается отложение минералов в гладкомышечных клетках, что может быть связано с большей экспрессией остеопонтина или снижением фактора-23 роста фибробластов [41]. Показано, что повышение уровня фосфора в крови коррелирует с увеличением толщины комплекса интима – медиа [42], жесткости артерий [43] и сердечно-сосудистой смертности [44]. Фосфат-зависимые гормоны (фактор-23 роста фибробластов, ПТГ и кальцитриол) также являются предикторами сердечно-сосудистой смертности в популяциях без заболеваний почек или верифицированных нарушений костного минерального обмена [45]. Результаты крупных эпидемиологических исследований подтверждают, что повышенные уровни фосфата и кальция в плазме крови увеличивают риск ИБС, инсульта и смертности [30]. Так, исследование ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), проводившееся в течение более 10 лет и включившее наблюдения за когортой из 15 700 человек, подтвердило, что повышенные уровни кальция и фосфата в плазме являются ФР этих заболеваний [46]. С другой стороны, те же крупномасштабные исследования свидетельствуют: избыток кальция – не единственный ФР атеросклероза. Исследование MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [47] включило наблюдения за когортой из 5880 участников 45–84 лет, каждый из которых прошел КТ аорты. ФР кальцификации аорты явились индекс массы тела, курение, использование липидснижающих и антигипертензивных препаратов. Действительно, степень накопления кальция на стенках аорты коррелировала со степенью тяжести стеноза. Однако у 13–18% пациентов были значимые стенозы (более 75%) и крайне низкая степень кальцификации аорты. Таким образом, связь между тяжестью стеноза и накоплением кальция в атеросклеротических бляшках далеко не очевидна.

Еще одним подтверждением мнения о том, что повышение уровня кальция и фосфора является важным, но не единственным ФР атеросклероза, является исследование S. Shin et al. [48]. Более 7,5 тыс. человек, средний возраст

которых составлял 52 года, скорость клубочковой фильтрации – более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, подвергли КТ. Оценивали связь сывороточной концентрации кальция, фосфора и кальций-фосфорных продуктов с проявлениями кальцификации КА и наличием ИБС. Выяснилось, что повышение уровней кальция и фосфора прямо коррелировало со степенью кальцификации КА, но не было ассоциировано с наличием ИБС. Обсуждая причину такой закономерности, авторы пришли к выводу о том, что нарушения фосфорно-кальциевого обмена, действительно, коррелируют с выраженностью кальцификации КА. Однако у пациентов с ИБС далеко не все гемодинамически значимые стенозы являются кальцинированными. Разделение пациентов на группы с кальцинированными и некальцинированными атеросклеротическими бляшками подтвердило такую гипотезу.

Таким образом, изменения концентрации кальция и фосфора у пациентов с ХБП являются одним из ключевых механизмов кальцификации артерий, что требует мониторинга этих показателей у пациентов с данной патологией. Факт возможного участия нарушений гомеостаза кальция и фосфора в реализации атеросклеротического процесса у пациентов с нормальной функцией почек требует уточнения. До сих пор отсутствуют убедительные данные о том, что оценка содержания кальция и фосфора может быть полезна для выделения группы пациентов с высоким риском развития сосудистых событий при отсутствии нарушенной функции почек. По-видимому, повышение уровня кальция и фосфора является важным, но только дополнительным ФР развития и прогрессирования кальцификации артерий.

**Паратиреоидный гормон** синтезируется в околощитовидных железах, стимулом его секреции является снижение уровня кальция в крови. Гормон осуществляет свои эффекты через кости, почки, кишечник. ПТГ стимулирует секрецию остеобластами энзимов и интерлейкинов-1, -2, -6, под действием которых увеличивается количество остеокластов. Последние, в свою очередь, повышают резорбцию кости за счет высвобождения из нее кальция, который поступает в кровотоки. В почках ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в канальцах, подавляет реабсорбцию фосфата и усиливает синтез активного витамина D<sub>3</sub> – 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Под действием ПТГ увеличивается всасывание кальция в кишечнике [49]. В многочисленных исследованиях доказана роль первичного гиперпаратиреоза (ГПТ) в патогенезе, клиническом течении и прогнозе различных ССЗ. Так, повышенный уровень ПТГ является предиктором развития ИБС, декомпенсации ХСН и увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности [50]. Кардиоваскулярные эффекты первичного ГПТ объясняются тем, что циркулирующий в крови ПТГ взаимодействует с ПТГ-рецепторами, расположенными в миокарде, гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов [51]. Также установлено, что повышенное содержание ПТГ в плазме ассоциировано с развитием метаболического синдрома [52].

**Остеопонтин** впервые описан в 1979 г., это цитокин костного матрикса, кислый фосфорилированный гликопротеин, продуцируемый макрофагами и фибробластами, активированными Т-лимфоцитами [19]. Остеопонтин широко представлен в эмбриональных тканях, в постнатальный период обнаруживается в достаточно низких концентрациях в почках, костной и эпителиальной тканях. Основ-

ная физиологическая функция остеопонтина – контроль биоминерализации путем ингибирования кальцификации костной ткани («остеопонтин» (от *osteo* – кость и *pons* – мост) – «мостик» между клетками и минералами). Остеопонтин способствует также резорбции кальцификатов посредством активации остеокластоподобных клеток, у животных с его отсутствием отмечают повышенную минерализацию и ломкость костей [53]. Остеопонтин является многофункциональным протеином, не только участвующим в процессах реконструкции костной ткани, но и занимающим важное место в продукции цитокинов, регулировании клеточной миграции, адгезии и дифференциации различных клеток, в т. ч. макрофагов, эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, лимфоцитов и фибробластов, проявляет про- и противовоспалительные качества. Кроме того, установлена ассоциация между содержанием остеопонтина, с одной стороны, и жесткостью сосудистой стенки, выраженностью кальцификации атеромы и стабильностью покрышки атеросклеротической бляшки, с другой [54]. Доказано, что остеопонтин принимает активное участие в атерогенезе, в частности, обеспечивая кальцификацию атеромы и стабильность покрышки бляшек. Уровень остеопонтина прямо коррелирует с риском развития стеноза артерии, тромбоза и выраженностью кальцификации атеромы [55].

В некоторых клинических исследованиях доказано, что концентрация остеопонтина прямо коррелировала с возрастом пациентов с атеросклерозом, уровнем С-реактивного белка и триглицеридов, а также значительно возрастала при опухолевом росте, метастазировании, мультифокальном атеросклерозе, ИМ, инсульте, СН, гипоксии, сахарном диабете, курении, ожирении, а также при восстановлении интимы после ангиопластики [55]. В исследовании O. Uz et al. впервые показали, что уровень остеопонтина в плазме крови прямо коррелировал с уровнем коронарного кальция, измеренного при проведении КТ [56]. Данные Y. Momiya et al. свидетельствуют, что уровень остеопонтина значительно коррелирует с числом пораженных КА (и менее – с количеством пораженных сегментов КА) и наличием атеросклероза аорты. Причем степень поражения аорты и общее число атеросклеротических бляшек в аорте имели меньшее значение. При этом проведенный авторами многофакторный анализ показал, что лишь атеросклероз аорты является независимым фактором, ассоциирующимся с уровнем остеопонтина. Авторы приведенного исследования утверждают, что уровень остеопонтина отражает в большей степени наличие атеросклероза аорты, чем атеросклероза КА [57]. В последние годы появились исследования, демонстрирующие важную роль остеопонтина в ремоделировании миокарда. Уникальностью этого биомаркера является отсутствие его экспрессии в миокарде в постнатальный период [58]. На модели ИМ было установлено, что остеопонтин накапливается практически исключительно в интерстициальной ткани после ее клеточной инфильтрации, достигая максимальных концентраций к 2–3-м сут постинфарктного периода [59]. Получены данные о существовании тесной взаимосвязи между экспрессией остеопонтина, с одной стороны, и тяжестью постинфарктной дилатации и систолической дисфункции левого желудочка – с другой [60]. S. Sakurabayashi-Kitade et al. [61] полагают, что остеопонтин является связующим звеном между провоспалительной активацией и нарушением релаксационной способности

миокарда, играющей важную роль в формировании и прогрессировании СН. В экспериментальных условиях F. Kramer et al. [62] установили, что содержание в плазме остеопоптина, матриксной металлопротеиназы-2 и тканевого ингибитора металлопротеиназы тесно коррелирует с тяжестью СН. Аналогичные результаты были получены и в клинических условиях. Так, по данным S. Del Ry et al. [63], циркулирующий остеопоптин идентифицируется в плазме крови больных с СН в концентрациях, тесно ассоциирующихся с тяжестью клинической картины заболевания и выраженностью цитокиновой активации. Также было установлено, что CD4+ Т-лимфоцитов способны экспрессировать на своей поверхности остеопоптин пропорционально тяжести функционального класса СН по Нью-Йоркской классификации хронической сердечной недостаточности (NYHA). Более того, содержание в плазме крови CD4+ Т-лимфоцитов, экспрессирующих остеопоптин, негативно коррелирует с величиной фракции выброса левого желудочка и позитивно – с концентрацией в плазме мозгового натрийуретического пептида – известного маркера неблагоприятного прогноза [64].

В целом, по мнению многих исследователей, остеопоптин представляется одним из наиболее весомых кандидатов на роль маркера патологического сердечно-сосудистого ремоделирования.

**Остеопротегерин** относится к семейству рецепторов фактора некроза опухолей-альфа (TNF- $\alpha$ ) и является непрямым ингибитором остеокластогенеза. Остеопротегерин экспрессируется остеобластами / стромальными клетками и функционирует как растворимый рецептор-«ловушка», который связывает и подавляет RANKL (лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа- $\beta$ ) и секретруется этими же клетками [13]. Остеопротегерин является ключевым модулятором костной резорбции путем связывания RANKL (мембранного белка-цитокина семейства факторов некроза опухоли) [65]. Его выраженный антирезорбтивный эффект ассоциируется с ослаблением процессов дифференцировки, созревания и активации зрелых остеокластов [66].

На ранних стадиях атеросклеротических поражений – стадии липидных полосок экспрессия остепротегерина и RANKL показана в эндотелиальных клетках, выстилающих полость сосудов. На стадии фиброатеромы он экспрессируется в сосудистых гладкомышечных клетках интимы в кромочных областях бляшек, а в фиброкальцифицированных бляшках – по границе костных структур и в клетках воспаления. Напротив, RANKL обнаруживался только в ассоциации с экстраклеточным матриксом, окружающим отложения кальция [67]. Остеопротегерин является модулятором кальцификации в стенке сосудов, что подтверждается тем, что у мышей с делецией его гена развивается кальцификация артерий в сочетании с остеопорозом и множественными переломами [68]. Наоборот, подкожное введение остепротегерина нелинейным мышам увеличивало у них костную массу [69]. Показано, что остепротегерин ингибирует активность щелочной фосфатазы в аорте и претовращает кальцификацию меди, возможно, благодаря иммуномодулирующему воздействию на умеренный воспалительный процесс в стенке сосуда [70].

Некоторые авторы [71] указывают на то, что уровень остепротегерина оказывается повышенным при быстро прогрессирующем остеопорозе, сопровождающемся увеличением вероятности переломов. Повышение его уровня

у больных с потерей костной ткани рассматривается авторами как компенсаторная реакция, направленная на торможение избыточной активности остеокластов. Результаты клинических и экспериментальных исследований, касающихся роли сосудистых маркеров кальцификации у пациентов с заболеванием периферических артерий, являются спорными, хотя большинство исследований указывают на положительную корреляцию между уровнем остепротегерина и наличием, тяжестью и прогрессированием заболеваний периферических артерий. Так, S. Kiechl et al. [72] выявили сильную положительную корреляцию между повышением уровня остепротегерина, атеросклерозом и сердечно-сосудистой смертностью. A. Esteghamati et al. [73] доказали, что его повышение является независимым фактором, ассоциированным с тяжестью ИБС. Это исследование также представляет показатель концентрации остепротегерина в качестве потенциального маркера в прогнозировании риска развития ИБС у женщин в течение ближайших нескольких лет жизни. Кроме того, остепротегерин показал значительную линейную ассоциацию с уровнем коронарного кальция и количеством вовлеченных сосудов.

Таким образом, остепротегерин является одним из важных маркеров сосудистой кальцификации. Однако результаты исследований крайне противоречивы. Данные экспериментальных работ однозначно свидетельствуют о том, что дефицит остепротегерина является атрибутом остеопороза и патологической кальцификации, в т. ч. артериальной. Данные же клинических исследований, наоборот, высокие уровни данного биологического маркера ассоциируют со степенью патологической кальцификации.

Результаты данных многочисленных экспериментальных и ряда клинических исследований свидетельствуют о роли многих других биологических агентов в процессе деминерализации костной ткани и патологической кальцификации артерий. К таким маркерам можно отнести остеокальцин, кальцитонин, катепсин, инсулин, половые гормоны и многие другие [13]. Это многообразие исследований и подходов к оценке данного процесса, является, с одной стороны, свидетельством сложности и многоликости обсуждаемой проблемы, с другой – отражением разношерстности имеющихся данных.

Безусловно, поиск новых механизмов, ответственных за развитие и прогрессирование атеросклероза, актуален. Кальцификация КА, которая, в свою очередь, тесно связана с метаболизмом костной ткани, возможно, является одним из направлений, развитие которого сможет помочь в определении наиболее важных диагностических критериев тяжести и прогноза ИБС, а выявление наиболее чувствительных биологических маркеров патологической кальцификации КА – явиться основой не только риск-стратификации течения ИБС, но и поиска новых эффективных мер профилактики и лечения данного патологического состояния.

### Литература

1. Гарганеева А.А., Округин С.А., Ефимова Е.В., Борель К.Н. «Регистр острого инфаркта миокарда» как информационная популяционная система оценки эпидемиологической ситуации и медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда // Сердце. 2013. Т. 12. № 1. С. 37–41 [Garganeeva A.A., Okrugin S.A., Efimova E.A., Borel K.N. «Register of acute myocardial infarction» as information population system of evaluation of epidemiological situation and medical care of patients with acute myocardial infarction // Serdce. 2013. Vol. 12. № 1. P. 37–41 (in Russian)].
2. Yla-Herttuala S., Bentzon J. F., Daemen M. Stabilization of atherosclerotic plaques: an update // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. P. 3251–3258.
3. Sherwood M.W., Newby L.K. High-sensitivity troponin assays: evidence, indications, and reasonable use [Electronic Resource] // J. Am. Heart Assoc. 2014. Vol. 3.

- p.e000403. URL: <http://jaha.ahajournals.org/content/3/1/e000403.full> (date accessed: 25.12.2015).
4. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Biomarkers Definitions Working Group // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 69. P. 89–95.
  5. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. № 3. P. 267–315.
  6. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013. Т. 14. № 7. С. 379–472 [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. Nacionalnye rekomendacii OSSN, RKO i RNMOТ po diagnostike i lecheniju HSN (4-j pere-smotr) // Serdechnaja nedostatochnost. 2013. Vol. 14. № 7. S. 379–472 (in Russian)].
  7. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. P. 2569–2619.
  8. 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. Vol. 34. P. 2949–3003.
  9. Francis G.S. Critical evaluation of natriuretic testing in heart failure // *JACC.* 2016. Vol. 67. P. 330–337.
  10. Hoefler I.E., Steffens S., Ala-Korpela M. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36. № 39. P. 2635–2642.
  11. Omland T., de Lemos J.A., Sabatine M.S. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 2538–2547.
  12. Chaturvedi N., Coady E., Mayet J. Indian Asian men have less peripheral arterial disease than European men for equivalent levels of coronary disease // *Atherosclerosis.* 2007. Vol. 193. P. 204–212.
  13. Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Коков А.Н. и др. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца // Атеросклероз. 2015. Т. 11. № 2. С. 5–13 [Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Kokov A.N. i dr. Svjaz' biokhimi-cheskih markerov metabolizma kostnoj tkani, osteopenicheskogo sindroma i koronar-nogo ateroskleroza u muzhchin so stabil'noj ishemicheskoj bolezni'ju serdca // Ateroskleroz. 2015. Vol. 11. № 2. S. 5–13 (in Russian)].
  14. Кашталп В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. «Новый» патологический континуум: гипогонадизм, остеопороз и кальцинирующий атеросклероз. Общие факторы формирования и прогрессирования // Атеросклероз. 2016. Т. 12. № 4. С. 68–78 [Kashtal V.V., Hryachkova O.N., Barbarash O.L. «Novyj» patologicheskij kontinum: gipogonadizm, osteoporoz i kal'cinirujušhhij ateroskleroz. Obshhie faktory formirovani-ja i progressirovani-ja // Ateroskleroz. 2016. 2016. Vol. 12. № 4. S. 68–78 (in Russian)].
  15. Кашталп В.В., Хрячкова О.Н., Барбараш О.Л. Клиническая значимость коронарной кальцификации для оценки сердечно-сосудистого риска // Атеросклероз и дислипидемии. 2016. № 1. С. 5–14 [Klinicheskaja znachimost' koronar-nogoj kal'cifikacii dlja ocenki serdechno-sosudistogo riska // Ateroskleroz i dislipidemii. 2016. № 1. S. 5–14 (in Russian)].
  16. Detrano R., Guerci A.D., Carr J.J. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 1336–1345.
  17. Yeboah J., Young R., McClelland R.L. Utility of nontraditional risk markers in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 67. № 2. P. 139–147.
  18. Hecht H.S. Coronary artery calcium scanning past, present, and future // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2015. Vol. 8. № 5. P. 579–596.
  19. Demer L.L., Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease // *Circulation.* 2008. Vol. 117. № 22. P. 2938–2948.
  20. Beckman J.A., Ganz J., Creager M.A. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001. Vol. 21. P. 1618–1622.
  21. Huang H., Virmani R., Younis H. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques // *Circulation.* 2001. Vol. 103. P. 1051–1056.
  22. Orita Y., Yamamoto H., Kohno N. Role of osteoprotegerin in arterial calcification: development of new animal model // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. Vol. 27. P. 2058–2064.
  23. Luo G., Duce P., McKee M.D. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein // *Nature.* 1997. Vol. 386. P. 78–81.
  24. Folsom A.R., Kronmal R.A., Detrano R.C. Coronary artery calcification compared with carotid intima media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. P. 1333–1339.
  25. Shemesh J., Morag-Koren N., Goldbourt U. Coronary calcium by spiral computed tomography predicts cardiovascular events in high-risk hypertensive patients // *J. Hypertens.* 2004. Vol. 22. P. 605–610.
  26. Raggi P., Callister T.Q., Shaw L.J. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 1–7.
  27. Барбараш О.Л., Кашталп В.В., Зыков М.В. и др. Связь концентрации остеопонтина с тяжестью коронарного атеросклероза и остеопенического синдрома у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца // Атеросклероз и дислипидемии. 2016. № 4. С. 40–48 [Barbarash O.L., Kashtal V.V., Zykov M.V., i dr. Svjaz' koncentracii osteopontina s tjazhest'ju koronar-nogo ateroskleroza i osteopenicheskogo sindroma u muzhchin so stabil'noj ishemicheskoj bolezni'ju serdca // Ateroskleroz i dislipidemii. 2016. № 4. P. 40–48 (in Russian)].
  28. Barbarash O.L., Lebedeva N.B., Kokov A.N. et al. Decreased Cathepsin K Plasma Level may Reflect an Association of Osteopenia/osteoporosis with Coronary Atherosclerosis and Coronary Artery Calcification in Male Patients with Stable Angina // *Heart, Lung and Circulation.* 2016. xx:1-7. 1443-9506/04/\$36.00. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.02.002>.
  29. Hagstrom E., Lundgren E., Mallmin H. Positive effect of parathyroidectomy on bone mineral density in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism // *J. Intern. Med.* 2006. Vol. 259. P. 191–198.
  30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Ощепкова Е.В. Возможна ли профилактика атеросклероза препаратами кальция и витамина D3? // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 53. С. 48–54 [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Osshepkova E.V. Vozmozhna li profilaktika ateroskleroza preparatami kal'cija i vitamina D3? // Jekfektivnaja farmakoterapija. 2011. № 53. S. 48–54 (in Russian)].
  31. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 31. № 4. P. 607–617.
  32. Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 520–528.
  33. Tomiyama C., Higa A., Dalboni M.A. The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 2464–2471.
  34. Roberts W.C., Waller B.F. Effect of chronic hypercalcemia on the heart. An analysis of 18 necropsy patients // *Am. J. Med.* 1981. Vol. 71. P. 371–384.
  35. Jorde R., Sundsfjord J., Fitzgerald P., Bonna K.H. Serum calcium and cardiovascular risk factors and diseases: the Tromso study // *Hypertension.* 1999. Vol. 34. P. 484–490.
  36. Bolland M.J., Grey A., Avenell A. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis [Electronic Resource] // *BMJ.* 2011. Vol. 342. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d2040> (date accessed: 22.11.2015).
  37. Oh J., Wunsch R., Turzer M. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure // *Circulation.* 2002. Vol. 106. P. 100–105.
  38. Watson K.E., Abrolat M.L., Malone L.L. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification // *Circulation.* 1997. Vol. 96. P. 1755–1760.
  39. Иванов Д.Д. Минеральный обмен при хронической болезни почек // Почка. 2012. № 2. С. 58–65 [Ivanov D.D. Mineral'nyj obmen pri hronicheskoj bolezni'ju pochk // Pochki. 2012. № 2. S. 58–65 (in Russian)].
  40. Jono S., McKee M.D., Murray C.E. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification // *Circ. Res.* 2000. Vol. 87. P. 10–17.
  41. Kuro-o M. Klotho and the aging process // *Korean J. Intern. Med.* 2011. Vol. 26. № 2. P. 113–122.
  42. Onufrak S.J., Bellasi A., Shaw L.J. Phosphorus levels are associated with subclinical atherosclerosis in the general population // *Atherosclerosis.* 2008. Vol. 199. № 2. P. 424–431.
  43. Ix J.H., De Boer I.H., Peralta C.A. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. P. 609–615.
  44. Dhingra R., Sullivan L.M., Fox C.S. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. № 9. P. 879–885.
  45. Ellam T.J., Chico T.J. Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease // *Atherosclerosis.* 2012. Vol. 220. № 2. P. 310–318.
  46. Foley R.N., Collins A.J., Ishani A., Kalra P.A. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am. Heart J.* 2008. Vol. 156. № 3. P. 556–563.
  47. Owens D.S., Katz R., Takasu J. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Am. J. Cardiol.* 2010. Vol. 105. № 5. P. 701–708.
  48. Shin S., Kim K.J., Chang H.J. Impact of serum calcium and phosphate on coronary atherosclerosis detected by cardiac computed tomography // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. № 22. P. 2873–2881.
  49. Maldonado N., Kelly-Arnold A., Vengrenyuk Y. A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: potential implications for plaque rupture // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012. Vol. 303. P. 619–628.
  50. Lumachi F., Ermani M., Luisetto G. Relationship between serum parathyroid hormone, serum calcium and arterial blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism: results of a multivariate analysis // *Eur. J. Endocrinol.* 2002. Vol. 146. P. 643–647.
  51. Andersson P., Rydberg E., Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease: a review // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25. P. 1776–1787.
  52. Chiu K.C., Chuang L.M., Lee N.P. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level // *Metabolism.* 2000. Vol. 49. P. 1501–1505.
  53. Ohmori R., Momiya Y., Taniguchi H. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease // *Atherosclerosis.* 2003. Vol. 170. № 2. P. 333–337.
  54. Takahashi F., Kumasaka T., Nagaoka T. Osteopontin expression in pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma // *Pathol. Int.* 2009. Vol. 59. № 10. P. 752–756.
  55. Schoenhagen P. Osteopontin, coronary calcification, and cardiovascular events: future diagnostic and therapeutic targets // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. № 7. P. 766–767.
  56. Uz O., Karde o lu E., Yi iner O. The relationship between coronary calcification and the metabolic markers of osteopontin, fetuin-A, and visfatin // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2009. Vol. 37. P. 397–402.



**КРЕСТОР - первый и единственный статин\*, доказавший снижение общей смертности в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений<sup>1-3</sup>**



**КРЕСТОР®.  
КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.**

Регистрационный номер: П N015644/01, ЛП-000226. Торговое название: Крестор®. Международное непатентованное название: розувастатин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению. 1.

Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. 2. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. 3.

Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. 4. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и

ХС-ЛПНП, 5. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин; повышенная концентрация С-реактивного белка (>2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **Противопоказания.** Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыровотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоsporина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Для таблеток 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; одновременный прием циклоsporина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыровотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин), гипотиреоз, личный или семейный анамнез мышечных заболеваний, миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя, состояния, которые могут привести к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный прием фибратов, пациентам азиатской расы, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). **С осторожностью.** Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатская раса); одновременное назначение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. Для таблеток 40 мг: почечная недостаточность средней степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. **Побочное действие.** Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. К часто встречающимся нежелательным эффектам (>1/100, <1/10) относятся: сахарный диабет 2-го типа; головная боль; головокружение; запор, тошнота, боли в животе; миалгия; астенический синдром. У пациентов, получающих Крестор®, может выявляться протенинурия. В большинстве случаев протенинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. \* - Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. Перед назначением препарата ознакомиться, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения – 23.08.2016

**ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН**

**КРЕСТОР**

**ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ<sup>1</sup>**

**AstraZeneca**

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

\* По данным исследований статинов по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (розувастатин – JUPITER [1], аторвастатин – WOSCOPS [2], аторвастатин – ASCOT-LLA [3])

1, Ridker P et al, N Eng J Med 2008;359: 2195-2207. 2, Simes J, et al, European Heart Journal 2002 23(3):207-215.

3, Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al, Lancet.2003 Apr 5;361 (9364):1149-58.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», 125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru

CRE-RU-2460-18/07/2017

Реклама

**КРЕСТОР®**  
розувастатин  
объединяет поколения

# Новые технологии для точного измерения АД: преимущества и эффективность тонометра M3 Comfort с манжетой Intelli Wrap

Профессор М.Н. Мамедов

ФГБУ «НМИЦПМ» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

В обзорной статье обсуждаются актуальные вопросы контроля артериального давления (АД) и улучшения приверженности пациентов адекватной терапии с целью достижения целевых уровней АД. Анализируются преимущества тонометра M3 Comfort с манжетой Intelli Wrap, уникальный дизайн которой обеспечивает точность измерения на 360°. Манжета Intelli Wrap, обеспечивающая достаточное покрытие плеча с окружностью в диапазоне от 22 до 42 см, была специально разработана для однородного распределения давления вокруг плеча, чтобы минимизировать эффект от неправильного положения манжеты. В статье приведены результаты исследований по применению тонометра M3 Comfort с манжетой Intelli Wrap. Показано, что при использовании с осциллометрическим прибором данной многофункциональной манжеты ее неправильное расположение относительно плечевой артерии не влияет на точность измерений даже у субъектов с очень большой окружностью плеча. Освещен аспект применения тонометра M3 Comfort (OMRON) при АГ во время беременности и в послеродовом периоде, выявлена высокая точность автоматических осциллометрических измерений АД на уровне плечевой артерии при помощи данного тонометра у беременных женщин, в т. ч. с преэклампсией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, приверженность, тонометр M3 Comfort, манжета Intelli Wrap.

**Для цитирования:** Мамедов М.Н. Новые технологии для точного измерения АД: преимущества и эффективность тонометра M3 Comfort с манжетой Intelli Wrap // PMЖ. 2017. № 20. С. 1416–1420.

## ABSTRACT

New technologies for accurate measurement of blood pressure: the advantages and efficacy of the M3 Comfort tonometer with the Intelli Wrap Mamedov M.N.

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow

The article discusses topical issues of arterial blood pressure control and improving patient's compliance to adequate therapy to achieve target BP levels. The review analyzes the advantages of the M3 Comfort tonometer with Intelli Wrap cuff, the unique design of which provides a 360 degree accuracy of measurement. The Intelli Wrap provides sufficient shoulder coverage with a circumference of 22 to 42 cm, it is specifically designed to distribute pressure uniformly around the shoulder to minimize the effect of the wrong cuff position. The article presents the results of studies on the use of the M3 Comfort tonometer with the Intelli Wrap. It is shown that when using this multifunctional cuff with an oscillometric device, its incorrect location towards the brachial artery does not affect the accuracy of measurements even in persons with a very large circumference of the shoulder. The article also highlights the use of the M3 Comfort tonometer (OMRON) in AH during pregnancy and postpartum period with high accuracy of automatic oscillometric measurements of blood pressure at the level of the brachial artery in pregnant women, including those with pre-eclampsia.

**Key words:** arterial hypertension, compliance, M3 Comfort tonometer, Intelli Wrap.

**For citation:** Mamedov M.N. New technologies for accurate measurement of blood pressure: the advantages and efficacy of the M3 Comfort tonometer with the Intelli Wrap // RMJ. 2017. № 20. P. 1416–1420.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Риск смерти от ССЗ удваивается при повышении АД на каждые 20/10 мм рт. ст. Во взрослой российской популяции распространенность АГ составляет около 40%, при этом целевой уровень АД достигается менее чем в 25% случаев. В большинстве случаев пациенты с АГ имеют высокий сердечно-сосудистый риск, что обусловлено наличием дополнительных факторов риска и поражением органов-мишеней. Контроль АД и достижение целевых уровней являются важными индикаторами снижения частоты осложнений и смертности, обусловленных ССЗ [1]. По данным мета-

анализа 61 клинического исследования с участием более 1 млн пациентов, снижение АД на 10 мм рт. ст. уменьшает риск инсульта на 40%, риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) – на 30%.

Снижение АД и его контроль – многокомпонентный процесс. Важным является не только правильный подбор терапии, но и приверженность пациента терапии. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, при лечении АГ комплаентность составляет 40% [2]. По данным российских авторов [3], из 4816 больных АГ районных поликлиник г. Москвы привержены терапии были только 30%. Низкая приверженность терапии АГ во многом определяется недостаточной мотивацией больных

вследствие малосимптомного или бессимптомного течения этого заболевания, малой информированностью о его тяжелых осложнениях. Одним из возможных способов повышения приверженности терапии являются средства технического воздействия, в частности использование домашних автоматических тонометров.

Изучение преимуществ применения автоматического тонометра и влияние на приверженность больных гипотензивной терапией и на ее эффективность были основными целями клинического российского исследования [4], в которое включили 60 больных АГ 1–2-й степени в возрасте 45–75 лет. Больные были рандомизированы в группы А («тонометр») – им выдавался автоматический тонометр OMRON и Б («контроль») – тонометр не выдавался. По отношению ко всем участникам исследования были использованы методы повышения приверженности: бесплатная выдача препарата, ведение дневника самоконтроля, выдача письменных рекомендаций. Проводились общеклиническое обследование, измерение офисного АД, биохимический анализ крови, анкетирование (госпитальная шкала депрессии и тревоги (HADS), тест Мориски – Грина, анализ по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) оценки качества жизни. Согласно полученным результатам, в обеих группах было достигнуто снижение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). Улучшение качества жизни (по ВАШ) было достигнуто только в группе А (повышение показателя с 64,8 до 73,6 балла,  $p=0,01$ ). На 1-м визите (3 нед.) больные в двух группах показали одинаково высокий уровень комплаентности. На 2-м визите (12 нед.) в группе А приверженность возросла до 96,4%, тогда как в группе Б снизилась до 81,3% (разница 15,1%,  $p<0,001$ ). Выявлена положительная корреляция между степенью изменения качества жизни (по ВАШ) и комплаентностью ( $r=0,37$ ,  $p=0,02$ ). В 3-ю подгруппу были выделены пациенты, не имевшие автоматического тонометра до начала исследования (16 из группы А и 10 из группы Б). В ней снижение САД на 2-м визите было достигнуто только у участников группы А. Степень снижения ДАД также была больше в группе А (ΔДАД – 9,6 мм рт. ст. vs 6,6 мм рт. ст.,  $p=0,05$ ). Таким образом, авторы доказали, что наличие автоматического тонометра повышает приверженность больных антигипертензивной терапии и ассоциируется с повышением качества их жизни.

Нормы точного измерения АД были подробно описаны в нескольких документах, опубликованных российскими и международными обществами, но их применение в клинической практике все еще неудовлетворительно [5–11]. В этих рекомендациях обычно подчеркивается важность правильного расположения манжеты относительно плечевой артерии, что также указывают производители в инструкциях по использованию тонометров. Как правило, рекомендуется располагать центр камеры, используемой для измерения АД, по линии прохождения плечевой артерии [12, 13]. Что интересно, хотя теоретический принцип данной рекомендации выглядит вполне логичным, насколько мы знаем, до сих пор не публиковалось никаких исследований, поддерживающих такую рекомендацию. Кроме того, неправильное положение манжеты может накладываться и на ошибку, вызванную недостаточным покрытием руки при использовании слишком маленькой манжеты. Такая ошибка обычно наблюдается в реальной жизни, когда АД часто измеряется стандартными манжетами у тучных пациентов, тем самым завышаются данные АД [14, 15].

Неправильное положение манжеты часто отмечается при самостоятельном измерении АД в домашних условиях, когда у пользователя нет достаточного опыта. Эффект от такой ошибки среди населения может быть огромным, т. к. измерение АД в домашних условиях широко распространено благодаря доступности точных, дешевых и простых в использовании автоматических осциллометрических приборов, хорошо принимаемых пациентами, с подтвержденным прогностическим значением и возможным позитивным воздействием на соблюдение пациентами предписанного курса лечения [16]. Несколько нынешних методических указаний рекомендуют контроль АД в домашних условиях для подтверждения диагноза АГ и наблюдения за эффективностью гипотензивной терапии.

Возможной неточности результатов измерения АД, связанной с неправильным выбором размера манжеты и ее некорректным наложением, можно избежать, используя специально разработанные манжеты. Недавно на рынке была представлена манжета Intelli Wrap (OMRON, Япония), разработанная для обеспечения требуемой точности измерений на руке любой окружности вне зависимости от расположения ее центра относительно плечевой артерии. В России недавно появился новый тонометр M3 Comfort с манжетой Intelli Wrap Cuff от компании OMRON – одного из лидеров рынка диагностических приборов. Главным преимуществом тонометра является технология Intelli Wrap, которая обеспечивает точность измерения на 360°. Напомним, что обычные манжеты необходимо надевать точно на место проекции артерии, чтобы получить достоверные результаты. Смещение значка артерии в сторону больше, чем на 40°, может дать неверные результаты (меньше истинного на 10 мм рт. ст.).

В зарубежном многоцентровом исследовании были апробированы эффективность и преимущества нового тонометра M3 Comfort с манжетой Intelli Wrap. Для выполнения этой работы исследователи ставили следующие задачи: (1) проверить наличие и размер погрешности при аускультативном измерении АД с неправильно наложенной манжетой требуемого или слишком маленького размера и (2) проверить наличие и значимость такой погрешности при проведении измерения осциллометрическим прибором с многофункциональной манжетой. Результаты сравнительного клинического исследования продемонстрировали последствия неправильного расположения манжеты при измерении АД, когда центр камеры не находится непосредственно над плечевой артерией, как рекомендуют большинство нормативов и инструкций производителей [12, 13]. Авторы обнаружили, что (1) при подходящем размере стандартной манжеты аускультативного прибора для измерения АД неправильное размещение манжеты относительно плечевой артерии не оказывает существенного влияния на точность измерения; (2) и, наоборот, если манжета слишком мала по сравнению с окружностью плеча, то смещение манжеты приводит к значительному повышению результатов АД, в основном, когда манжета повернута на 90° или 180° относительно правильного положения; и (3) при использовании с осциллометрическим прибором многофункциональной манжеты, специально разработанной для обеспечения удовлетворительного покрытия плеча и распространения однородного давления вне зависимости от положения манжеты (манжета Intelli Wrap,

OMRON), ее неправильное расположение относительно плечевой артерии не влияет на точность измерений даже у субъектов с очень большой окружностью плеча.

В ряде исследований оценивалось влияние различных ошибок в процессе измерения АД на полученные показатели. Зависимость точности результатов измерений АД от гидростатической разности высот между сердцем и манжетой, от отсутствия опоры для руки и перекрещивания ног хорошо известны [16–20], хотя значимость других факторов, например колебания ртутного столба, гораздо менее изучены. Среди различных источников ошибок широко изучался вопрос размера манжеты: при использовании манжеты малого размера (когда камера покрывает <80% окружности плеча) показатели АД завышены, т. е. более высокое давление должно пережать плечевую артерию, когда давление в манжете не передается на всю окружность плеча.

По данным исследования, где бы ни располагался центр камеры (ненадлежащего размера) аускультативного прибора сверху плечевой артерии, показатели АД систематически завышены. Среди пациентов, использовавших манжету малого размера, такая дополнительная погрешность достигала в среднем 4–5 мм рт. ст., когда манжета располагалась в положении 90° или 180°. При использовании манжеты правильного размера с аускультативным прибором при измерении АД не наблюдалось существенной разницы, даже в крайнем положении (поворот на 180°). Такой результат, видимо, получаемый благодаря более равномерному распределению силы, прикладываемой к поверхности плеча, когда манжета покрывает руку полностью, ясно подтверждает необходимость использования манжет надлежащего размера. Интересно, что результаты данного исследования поддерживают рекомендации работы О'Брайана и О'Мэлли относительно измерения АД, в которой говорится, что «центр камеры длиной менее 35 см должен располагаться над линией артерии» [8]. В 2003 г. эта рекомендация была поддержана Европейским обществом гипертонии в Руководящих указаниях относительно измерения АД, а затем ее стали применять ко всем измерениям, вне зависимости от размера манжеты [8].

Погрешности, связанные с неправильной техникой измерения АД, могут иметь особое значение в плане контроля АД в домашних условиях, когда недостаточный уровень подготовки пользователя и отсутствие контроля профессионала могут оказывать негативное влияние на заявленные цифры АД [20]. В частности, проблема использования манжеты неправильного размера широко распространена, указывалось, что более чем в 80% случаев используются именно манжеты маленького размера. Это неудивительно, учитывая эпидемию ожирения по всему миру, а также тот факт, что многие приборы для домашнего использования продаются с манжетами стандартного размера, а многие пациенты с большой окружностью плеча даже не подозревают о необходимости использовать манжеты большего размера [22–24]. Несмотря на то, что пользователи домашних тонометров не обладают опубликованными данными о правильном положении манжеты, маркетинговое исследование, проведенное среди 150 пользователей домашних тонометров, показало, что только каждый третий правильно накладывает манжету на артерию ( $\pm 15^\circ$ ), тогда как у каждого десятого ошибка положения манжеты пре-

вышала 90° (неопубликованные данные). Учитывая, что у людей с большой окружностью плеча могут наблюдаться большие сложности с правильным наложением манжеты, резонно подозревать, что количество людей, использующих манжету малого размера и одновременно неправильно ее накладывающих, значительно.

Практическим решением данной проблемы может быть использование многофункциональных манжет, которые способны обеспечить достаточное покрытие плеча у лиц как с нормальной, так и с большой окружностью плеча. Манжета Intelli Wrap обеспечивает достаточное покрытие плеча с окружностью в диапазоне от 22 до 42 см и была специально разработана для однородного распределения давления вокруг плеча, чтобы минимизировать эффект от неправильного положения манжеты. Данные исследования подтверждают заявление производителя, что измерение АД осциллометрическим прибором, совмещенным с этой манжетой, обеспечивает точные результаты вне зависимости от положения манжеты относительно плечевой артерии. Результаты контрольного прибора и аускультативного измерения на другой руке были единообразными; среднее расхождение никогда не превышало 1,5 мм рт. ст. в любом положении, а стандартное отклонение разницы находилось в пределах 8 мм рт. ст., рекомендуемых нормами ANSI/AAMI/ISO 81060-2:2013. Измерения с манжетой малого размера, где систематическая погрешность наблюдалась в положениях 90° и 180°, демонстрируют, что неправильное положение манжеты слишком малого размера в сравнении с окружностью плеча, действительно, может повлиять на точность измерения АД. Чтобы проверить, может ли неправильное наложение манжеты оказывать воздействие на результаты измерения АД, авторы выполнили анализ повторяемости, который говорит, что, действительно, при слишком маленьком размере манжета от аускультативного прибора в положении 90° или 180° может уменьшить повторяемость результатов. Повторяемость была также ниже в осциллометрических измерениях, однако в данном случае зависимость от положения манжеты не наблюдалась. Так или иначе, повышенные цифры коэффициента внутригрупповой корреляции свидетельствуют о том, что влияние введенной случайной погрешности незначительно.

Еще одним аспектом применения тонометра M3 Comfort (OMRON) является АГ как осложнение во время беременности и послеродовом периоде. По данным статистики, ежегодно во всем мире около 50 тыс. женщин погибают во время беременности, родов и послеродовом периоде из-за осложнений, связанных с АГ. До 30% случаев повышенного АД связано с синдромом задержки роста плода. Детская смертность у женщин с преэклампсией в 5–10 раз выше, чем у женщин без этого осложнения. По данным M3 РФ, гипертензивные осложнения беременности занимают 3–4-е место в структуре причин тяжелой заболеваемости, инвалидизации матерей и их детей [25].

Беременность – это особое состояние, когда изменения сосудистых гемодинамических и артериальных функций и структуры влияют на артериальные сигналы и, следовательно, на определение кровяного давления. В этой связи все валидационные протоколы рекомендуют провести для тонометров, предназначенных для использования во время беременности, специальную апроба-



# OMRON

Здоровье в каждый Дом

## НОВЫЙ ТОНОМЕТР OMRON M3 COMFORT



### 360 ГРАДУСОВ ТОЧНОСТИ

### ТОЧНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ НЕЗАВИСИМО ОТ ПОЛОЖЕНИЯ МАНЖЕТЫ ВОКРУГ ПЛЕЧА



M3 Comfort Intelli Wrap Cuff



Эксклюзивный дистрибьютор  
медицинской техники  
OMRON в России

[www.csmedica.ru](http://www.csmedica.ru)  
Бесплатная горячая линия  
по России 8-800-555-00-80



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

OMRON M3 Comfort (HEM-7134-E) - P3H-2017/6022

PHILIPPO

цию точности на конкретной категории пациентов. Тонометр M3 Comfort (OMRON) полностью соответствует рекомендациям модифицированного международного протокола апробации с классификацией типа А как для систолического, так и для диастолического АД. Апробация проводилась на беременных женщинах (с нормальным давлением, гипертензией и преэклампсией). Оценивалась точность автоматических осциллометрических измерений АД на уровне плечевой артерии при помощи тонометра M3 Comfort (OMRON) в соответствии с международным протоколом ESH. Было сделано заключение, что прибор можно рекомендовать для клинического использования среди данной категории лиц [26].

### Заключение

Метод самоконтроля артериального давления (СКАД) является ценным инструментом оценки АД самим пациентом в различных условиях. Преимущества метода СКАД:

- отсутствие реакции тревоги на измерение АД;
- возможность измерять АД на протяжении длительного времени;
- в целом хорошая воспроизводимость результатов;
- возможность оценки антигипертензивной терапии при лечении в различное время дня;
- низкая стоимость;
- возможность сохранения данных АД в памяти прибора.

Манжета электронного тонометра – важная деталь, обеспечивающая точность показаний прибора. В механических тонометрах-анероидах манжета служит только для обеспечения давления на артерию. В электронных тонометрах воздушная камера манжеты – чувствительная часть, которая обеспечивает передачу давления через воздухопроводную трубку на сенсор давления в электронном блоке. Согласно анализу клинических исследований, преимущество тонометра M3 Comfort с манжетой Intelli Wrap состоит в точности измерения – на 360°. Манжета Intelli Wrap обеспечивает достаточное покрытие плеча с окружностью в диапазоне от 22 до 42 см, специально разработана для однородного распределения давления вокруг плеча и снижения эффекта от неправильного положения манжеты.

### Литература

1. Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. № 1 (11). С. 4–7 [Oganov R.G. Vascular comorbidity: general approaches to prevention and treatment. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2015. № 1. (11). P. 4–7 (in Russian)].
2. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. 2014. № 1. (105). С. 7–94 [Recommendations about treatment of an arterial hypertension. ESH/ESC 2013. Russian cardiologist magazine 2014. № 1. (105). S. 7–94 (in Russian)].
3. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление риском сердечно-сосудистых заболеваний для населения России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 4. С. 4–11 [Ocenka i upravlenie riskom serdechno-sosudistyh zabojevanij dlja naselenija Rossii // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2004. № 4. S. 4–11 (in Russian)].
4. Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т. и др. Может ли наличие домашнего тонометра повысить эффективность лечения артериальной гипертензии в реальной

- амбулаторной практике? // PMЖ. 2015. № 27. С. 1598–1603 [Smirnova M.D., Fofanova T.V., Ageev F.T. i dr. Mozhet li nalichie domashnego tonometra povysit' jeffektivnost' lechenija arterial'noj gipertenzii v real'noj ambulatornoj praktike? // RMJ. 2015. № 27. S. 1598–1603 (in Russian)].
5. GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // Lancet. 2015. Vol. 386. P. 2287–2323.
6. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J Hypertens. 2013. Vol. 31. P. 1281–1357.
7. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R. et al. ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring // J Hypertens. 2008. Vol. 26. P. 1505–1530.
8. O'Brien E., Asmar R., Beilin L. et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement // J Hypertens. 2003. Vol. 21. P. 821–848.
9. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring // J Hypertens. 2013. Vol. 31. P. 1731–1768.
10. Pickering T.G., Hall J.E., Appel L.J. et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research // Circulation. 2005. Vol. 111. P. 697–716.
11. Boivin J.M., Tsou-Gaillet T.J., Fay R. et al. Influence of the recommendations on the implementation of home blood pressure measurement by French general practitioners: a 2004–2009 longitudinal survey // J Hypertens. 2011. Vol. 29. P. 2105–2115.
12. Manzoli L., Simonetti V., D'Errico M.M. et al. (In)accuracy of blood pressure measurement in 14 Italian hospitals // J Hypertens. 2012. Vol. 30. P. 1955–1960.
13. Mourad J.J., Lopez-Sublet M., Aoun-Bahous S. et al. Impact of mis cuffing during home blood pressure measurement on the prevalence of masked hypertension // Am J Hypertens. 2013. Vol. 26. P. 1205–1209.
14. Sprafka J.M., Strickland D., Gomez-Marín O., Prineas R.J. The effect of cuff size on blood pressure measurement in adults // Epidemiology. 1991. Vol. 2. P. 214–217.
15. Parati G., Omboni S., Bilo G. Why is out-of-office blood pressure measurement needed? Home blood pressure measurements will increasingly replace ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension // Hypertension. 2009. Vol. 54. P. 181–187.
16. Takahashi H., Yokoi T., Yoshika M. Validation of the OMRON M6 Comfort (HEM-7321-E) upper arm blood pressure monitor, in oscillometry mode, for clinic use and self measurement in a general population, according to the European Society of Hypertension International Protocol revision. 2010. www.dableducational.org/Publications/2014/ESH-IP%202010%20Validation%20of%20Omron%20M6%20Comfort%2028HEM-7321-E%29.pdf. Accessed on 24 December 2016.
17. Bland J.M., Altman D.G. Measuring agreement in method comparison studies // Stat Methods Med Res. 1999. Vol. 8. P. 135–160.
18. Shrout P.E., Fleiss J.L. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability // Psychol Bull. 1979. Vol. 86. P. 420–428.
19. Mitchell P.L., Parlin R.W., Blackburn H. Effect of vertical displacement of the arm on indirect blood-pressure measurement // N Engl J Med. 1964. Vol. 271. P. 72–74.
20. Silverberg D.S., Shemesh E., Jaina A. The unsupported arm: a cause of falsely raised blood pressure readings // BMJ. 1977. Vol. 2. P. 1331.
21. Cushman W.C., Cooper K.M., Horne R.A., Meydrech E.F. Effect of back support and stethoscope head on seated blood pressure determinations // Am J Hypertens. 1990. Vol. 3. P. 240–241.
22. Peters G.L., Binder S.K., Campbell N.R. The effect of crossing legs on blood pressure: a randomized single-blind cross-over study // Blood Press Monit. 1999. Vol. 4. P. 97–101.
23. Mengden T., Hernandez Medina R.M., Beltran B. et al. Reliability of reporting self-measured blood pressure values by hypertensive patients // Am J Hypertens. 1998. Vol. 11. P. 1413–1417.
24. El Tahlawi M., Abdelbaset M., Gouda M., Hussein I. Can we predict the presence of coronary lesions from blood pressure measurement? A new clinical method // Hypertens Res. 2015. Vol. P. 260–263.
25. Сидорова И.С. Преэклампсия. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. 528 с. [Sidorova I.S. Preeklampsiya. M.: Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo, 2016. 528 s. (in Russian)].
26. Апробация автоматического тонометра Omron M3 Comfort® для использования в период беременности в соответствии с международным протоколом Европейского общества гипертензии (ESH-IP). Топучан Ж., Зелвеян П., Асмар Р.; 8 сентября 2017 г. [Aprobacija avtomaticheskogo tonometra Omron M3 Comfort® dlja ispol'zovaniya v period beremennosti v sootvetstvii s mezhdunarodnym protokolom Evropejskogo obshhestva gipertonii (ESH-IP). Topuchan Z., Zelvejan P., Asmar R. 8 sentjabrja 2017g. (in Russian)].

# Статины – старые мифы и новые факты

К.м.н. М.Д. Смирнова, профессор Ф.Т. Агеев

НИИ клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Статины – наиболее изученная группа препаратов, снижающая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность и занимающая одно из лидирующих мест в российских и международных клинических рекомендациях по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Статья посвящена распространенным среди пациентов заблуждениям, касающимся статинов, их побочным эффектам, особенностям приема и их влиянию на приверженность терапии. Всесторонне рассматриваются самые популярные заблуждения с целью дать в руки практикующим врачам: кардиологам, терапевтам, неврологам оружие для борьбы с этими мифами и повысить приверженность пациентов терапии статинами. Сопоставляются имеющиеся заблуждения и данные исследований. Освещаются новые данные, касающиеся использования статинов у разных категорий больных, связь их приема с онкопатологией, заболеваниями печени, деменцией и риском развития сахарного диабета и катаракты на фоне приема статинов. Приводится сравнительная характеристика эффективности и особенностей фармакодинамики различных статинов. Представлены новые данные о «дополнительных» эффектах статинов.

**Ключевые слова:** статины, розувастатин, профилактика сердечно-сосудистых осложнений, приверженность терапии.

**Для цитирования:** Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Статины – старые мифы и новые факты // РМЖ. 2017. № 20. С. 1421–1428.

## ABSTRACT

Statins - old myths and new facts

Smirnova M.D., Ageev F.T.

Research Institute of Clinical Cardiology of National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

Statins are the most well studied group of cardiovascular drugs, which reduce cardiovascular morbidity and mortality and occupy one of the leading places in Russian and international clinical recommendations for the treatment and prevention of cardiovascular diseases. The article is devoted to common misconceptions concerning statins, their side effects, intaking and influence on the patients' compliance to the therapy. The article considers the most popular misconceptions in order to provide cardiologists, therapists, and neurologists with the tools to increase the patients' compliance to statin therapy. The common misconceptions and research data are compared. New data on the use of statins in different categories of patients, their connection with oncology, liver diseases, dementia and the risk of developing diabetes and cataracts on the background of statins therapy are discussed. The comparative characteristic of efficiency and pharmacodynamic features of various statins is given. New data on «additional» effects of statins are presented.

**Key words:** statins, rosuvastatin, prevention of cardiovascular complications, compliance to the therapy.

**For citation:** Smirnova M.D., Ageev F.T. Statins - old myths and new facts // RMJ. 2017. № 20. P. 1421–1428.

**Н**а сегодняшний день статины – одна из наиболее изученных групп препаратов с доказанной способностью снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Они по праву занимают одно из ключевых мест в международных клинических рекомендациях по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества атеросклероза и российским рекомендациям [1, 2], терапия статинами в настоящее время показана (табл. 1):

1. Лицам категории очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) независимо от исходного уровня холестерина (ХС):

- подтвержденное ССЗ, что включает перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), острый коронарный синдром, реваскуляризацию коронарных и других артерий в анамнезе, инсульт, транзиторную ишемическую атаку, периферический симптомный атеросклероз, а также значимое атеросклеротическое поражение по данным коронарной ангиографии или ультразвука сонных артерий;

- сахарный диабет (СД) с поражением органов-мишеней (например, протеинурия) либо в сочетании с такими факторами риска, как курение, артериальная гипертензия (АГ) или дислипидемия;

- тяжелая хроническая болезнь почек (ХБП) (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);

- 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE ≥ 10%.

2. Лицам категории высокого риска при уровне ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ≥ 1,8 ммоль/л:

- 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE ≥ 5% и < 10%;

- хотя бы один выраженный фактор риска (общий холестерин (ОХС) > 8,0 ммоль/л либо артериальное давление ≥ 180/110 мм рт. ст.);

- большинство пациентов с СД, не вошедших в категорию очень высокого риска;

- умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

3. Лицам категории умеренного риска, если желаемый уровень ХС не достигнут при изменении образа жизни пациента и уровень холестерина ХС ЛПНП исходно ≥ 2,6 ммоль/л:

• 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE  $\geq 1\%$  и  $< 5\%$ .

4. Лицам из категории низкого риска при уровне ХС ЛНП исходно  $\geq 4,9$  ммоль/л и неэффективности немедикаментозных методов:

• 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE  $< 1\%$ .

Без большого преувеличения можно сказать, что мы живем в эру статинов. Но в то же время именно эта группа препаратов (как ни одна в кардиологии) окружена плотной завесой мифов. Причем эти мифы живут не только в сознании пациентов, далеких от медицины, но и в головах врачей. Быть может, именно в этом кроется причина того, что реальное число больных, охваченных терапией статинами, очень отличается от того, что диктуют рекомендации. Так, по данным российского многоцентрового эпидемиологического исследования по изучению распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах РФ – «ЭССЕ-РФ» (2014 г.), статины принимают только 9,7% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) от 35 до 64 лет, из которых всего 9,2% достигают целевых значений ХС ЛНП, т. е. лечатся согласно рекомендациям менее 1% даже больных ИБС, не говоря уж о больных высокого и, тем более, умеренного риска [3]. Впрочем, в европейских странах ситуация тоже далека от идеала. Так, по результатам датского исследования [4], пятая часть популяции 35–100 лет недополучает лечение статинами в соответствии с критериями европейских рекомендаций, в то время как 0,2% людей получают терапию, направленную на снижение уровня холестерина без достаточных на то оснований. В той же Дании [5] были изучены 674 тыс. случаев длительного приема статинов – 14% пациентов бросили принимать статины к 6-му мес. лечения. Параллельно анализировались публикации в средствах массовой информации. Была обнаружена 1931 статья про статины, опубликованная в датских масс-

медиа за период наблюдения с 1995 по 2011 г. Негативную информацию содержали более 300 статей. Исследователи отметили, что в большинстве случаев новости о статинах переводились из британских первоисточников. По мнению авторов исследования, 9%, т. е. 2/3 пациентов бросили прием препаратов именно под влиянием этих статей. Если добавить, что у больных, отказавшихся от приема статинов, число ИМ было больше на 20%, а фатальных – на 18%, то проблема вмешательства мифов в лечебный процесс приобретает огромное значение. Цель этой статьи – всесторонне рассмотреть самые популярные мифы с целью дать в руки практикующим врачам: кардиологам, терапевтам, неврологам оружие для борьбы с этими заблуждениями, а значит, повысить приверженность пациентов столь необходимой им терапии.

Итак, какие самые распространенные мифы встречаются в повседневной деятельности практического врача, ведущего амбулаторный прием?

**Миф 1.** «Статины нужны только тяжелым больным, тем, кто уже перенес инфаркт или болен ИБС»

Как и любой миф, он опирается на реальные факты. Разумеется, статины рекомендованы для вторичной профилактики больным ИБС, что и прописано в рекомендациях. В исследованиях, подтверждающих этот постулат, в общей сложности приняли участие сотни тысяч больных. Установлено, что статины при длительном (3–5 лет) систематическом приеме с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий снизили риски общей смертности: на 30% в исследовании 4S [6], на 43% – в исследовании GREACE [7], коронарную смертность – на 42% [6]. Однако целесообразность использования статинов для первичной профилактики также доказана целым рядом исследований. Особенно интересны в этом плане два исследования, проведенные с использованием оригинально-

**Таблица 1. Стратегия ведения пациентов в зависимости от уровня ХС ЛНП и риска ССО (адаптировано из ESC/EAS 2016)**

Общий сердечно-сосудистый риск (SCORE), %	Уровень ХС ЛНП, ммоль/л				
	< 1,8	1,8 – <2,6	2,6 – <4,0	4,0 – <4,9	$\geq 4,9$
<1	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия
Класс/уровень	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
1 – <5	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия
Класс/уровень	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
5 – <10	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
$\geq 10$ или очень высокий риск	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Примечание: а – класс рекомендаций, b – уровень доказательности, с – пациентам с ИМ необходимо назначать статины независимо от уровня ХС ЛНП. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, SCORE – Systemic Coronary Risk Estimation.

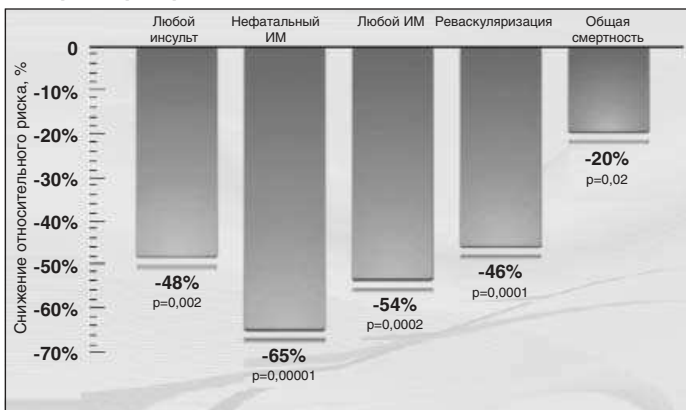


го розувастатина (Крестор®, «АстраЗенека»): JUPITER [8] и HOPE-3 [9].

Основной целью исследования JUPITER [8] стало изучение способности розувастатина предотвращать сердечно-сосудистые события у практически здоровых лиц с уровнем холестерина ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л, но с высоким уровнем С-реактивного белка (≥2 мг/л). В основную группу было включено 8857 пациентов, в контрольную – 8864. Больные должны были принимать либо 20 мг розувастатина, либо плацебо, средний срок наблюдения составил около 2 лет. Выяснилось, что даже у этих практически здоровых людей розувастатин снижал общую смертность на 20%, число ИМ – на 54%, число инсультов – на 48% (рис. 1).

Относительный риск сердечно-сосудистых событий снижался независимо от пола, возраста, наличия АГ, метаболического синдрома, семейной предрасположенности к ИБС, высокого и низкого риска по Фремингемской шкале.

В исследование Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3) [9] включали мужчин 55 лет или старше и женщин 65 лет и старше, у которых не было ССЗ, но имелся хотя бы один из дополнительных факторов риска: отношение окружности талии к окружности бедер более 0,85 у мужчин и более 0,90 у женщин; курение; низкая концентрация в крови липопротеинов высокой плотности (ЛВП) (менее 1,0 и 1,3 ммоль/л у мужчин и женщин соответственно); нарушение углеводного обмена (повышение уровня глюкозы в крови натощак, нарушенная толерантность к глюкозе или неосложненный сахарный диабет 2-го типа (СД2), компенсируемый только диетотерапией); начальные стадии дисфункции почек; отягощенный семейный анамнез. Кроме того, в исследование включали женщин 60 лет или старше, у которых было не менее 2-х из таких факторов риска. Пациенты включались в исследование



**Рис. 1. Снижение относительного риска ССО в группе приема розувастатина в исследовании JUPITER** (Ridker P et al. N Eng J Med. 2008. Vol. 359. P. 2195-2207)

независимо от исходных значений холестерина, ЛПНП и цифр АД. По мнению авторов исследования, тактика приема небольших доз препаратов без учета цифр АД и уровня липидов позволит снизить риск ССЗ большему количеству пациентов, сэкономив ресурсы здравоохранения за счет снижения количества контрольных визитов и лабораторных анализов. При наличии критериев включения больные включались во вводную фазу, в ходе выполнения которой в течение 4 нед. участники принимали оба активных исследуемых препарата (гиполипидемический или антигипертензивный). При переносимости такого режима приема исследуемых больных распределяли в группу приема препарата, содержащего постоянные дозы кандесартана (16 мг/сут) и гидрохлоротиазида (ГХТ) (12,5 мг/сут) или плацебо, а также приема розувастатина (10 мг/сут) или плацебо. Таким образом было сформировано 4 группы. В исследование были включены 12 705 участников. Полученные данные (рис. 2) свидетельствовали, что сочетанный прием розувастатина (10 мг/сут), кандесартана (16 мг/сут) и ГХТ (12,5 мг/сут) сопровождался меньшей частотой развития ССО по сравнению с приемом плацебо. Также получено снижение риска ССО на фоне розувастатина по сравнению с плацебо у всех пациентов, независимо от присоединения гипотензивных препаратов и исходного уровня холестерина (рис. 2). Таким образом, применение розувастатина у пациентов без ССЗ, но со средним (промежуточным) риском их возникновения снижает риск ССЗ, тогда как применение кандесартана и гипотиазида было эффективно только в подгруппе лиц, у которых исходный уровень систолического АД соответствовал критериям АГ.

Соответственно, идея назначать статины всем пациентам умеренного риска ССО, конечно, при отсутствии противопоказаний, находит все больше сторонников.

К сожалению, в настоящее время именно молодые пациенты недополучают препараты для лечения гиперхолестеринемии. Чаще им рекомендуют только изменение образа жизни, при этом риск развития ССЗ остается высоким. Анализ данных стационарных и амбулаторных пациентов из национального реестра IBM Explorys, в котором содержится информация о 360 медицинских центрах в США [10], показал, что частота назначения статинов значительно отличалась в разных возрастных группах. В возрасте около 30 лет только 32% пациентов, которым они были показаны согласно национальным рекомендациям, получали статины, в возрасте около 40 лет – 47%, около 50 лет – 61% пациентов. В то же время летом 2017 г. были опубликованы данные, подтверждавшие эффективность и экономическую целесообразность раннего начала приема статинов. Исследование с применением модели микромоделирования продемонстрировало, что назначение стати-



**Рис. 2. Вклад липидоснижающей и антигипертензивной терапии в снижение риска ССО в зависимости от исходного АД (9)**

нов пациентам с 7,5-процентным увеличением риска инсульта или инфаркта на протяжении ближайших 10 лет позволяет предотвратить развитие около 160 тыс. ССО. По мнению экспертов, экономически целесообразно было бы назначение статинов 48–67% американцев в возрасте 40–75 лет [11].

Открытым остается вопрос, стоит ли назначать статины для первичной профилактики лицам, достигшим 75 лет. С одной стороны, риск побочных явлений у них значительно выше, о чем будет сказано ниже, а данных о благоприятном влиянии приема статинов на прогноз в этой группе недостаточно. Результаты метаанализа связи уровня ХС в крови и сосудистой смертности указывают на то, что высокий общий ХС является существенным фактором риска для смертности от ИБС во всех возрастах, но эта связь ослабевает у пожилых людей; снижение ХС на 1 ммоль/л было ассоциировано с примерно 50-процентным (ОР 0,44) снижением смертности от ИБС в возрастной группе 40–49 лет по сравнению с ОР 0,85 для 80–89 лет [1]. Однако, несмотря на относительное снижение риска у пожилых пациентов, увеличение частоты ИБС означает, что абсолютное число событий, связанных с холестерином, является самым высоким в этой группе. Сведения о лечении пациентов в возрасте 80–85 лет очень ограничены. Пожилые пациенты часто получают комбинации из различных препаратов, поэтому следует учитывать стоимость терапии и возможность лекарственного взаимодействия. Тем не менее фармакоэкономическое исследование, проведенное в США, показало, что прием статинов пациентами 75–94 лет может быть экономически выгодным [12], но только при условии их хорошей переносимости. Прием статинов всеми лицами от 75 до 94 лет в течение 10 лет предупредил бы 105 000 (4,3%) случаев ИМ и 68 000 (2,3%) смертей от ИБС при дополнительных расходах (с поправкой на инвалидность). В каждом конкретном случае решение о назначении статинов лицам старше 75 лет должно приниматься в индивидуальном порядке, а прием этих препаратов – ни в коем случае не ухудшать качество жизни пациента.

**Миф 2.** «Зачем мне их пить, у меня и так холестерин нормальный» (или «Я лучше посижу на диете»)

К сожалению, у большинства пациентов, проносящих на приеме у кардиолога эту фразу, уровень ХС ЛНП превышает целевые значения. Что касается диетотерапии, то как самостоятельный метод лечения она рекомендована только лицам с высоким уровнем ХС и средним или низким общим сердечно-сосудистым риском. Но для пациентов высокого и очень высокого риска это только вспомогательное средство. Пациентам же с острым ИМ необходимо назначать статины независимо от уровня ХС ЛНП. Мало того, у пациентов среднего и низкого риска также следует задуматься о назначении фармакотерапии в случае недостижения целевых значений при использовании немедикаментозных методов (табл. 1). Приоритет в этом случае надо отдать розувастатину, т. к. именно он доказал свою эффективность у этой категории пациентов. Кроме того, как показали последние исследования, роль диеты, возможно, переоценена, т. к. выяснилось, что замена сливочного масла на растительные жиры, богатые линолевой кислотой, приводит к снижению уровня холестерина в крови, но не оказывает влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [13]. Вывод этот был сделан на основании анализа результатов масштабного исследования

MCE (Minnesota Coronary Experiment), сбор данных для которого был начат в 1968 г., а закончен в 1973 г. Итоговые материалы его были опубликованы лишь в 1989 г. По мнению ученых, публикация неполных данных MCE способствовала распространению в обществе мнения о преимуществе растительных жиров перед животными. По мнению экспертов, высказанному в редакционной статье *British Journal of Sports Medicine*, широко распространенное среди врачей и общественности мнение, что насыщенные жиры «забивают артерии» и вызывают ИБС, является «простой ошибкой». Как аргумент, приводится отсутствие доказательств связи между потреблением насыщенных жиров и повышенным риском ССЗ, диабета и смерти [14].

**Миф 3 (новый!)** «Статины нужны всем!» (у кого холестерина больше 5)

Этот миф – совсем новое явление, свидетельствующее о продвижении знаний о роли статинов в профилактике ССЗ в массы и о не вполне критичном их восприятии. Речь идет о тех 0,2% датских и бесконечно малом числе российских пациентов, которые начинают принимать статины без должных показаний. Последние годы периодически на приеме у врача появляются дамы лет 40–50 с общим ХС 6 ммоль/л и без каких-либо дополнительных факторов риска, которые требуют немедленно им «что-нибудь» назначить. Так вот, несмотря на все сказанное выше, все же не следует назначать статины пациентам низкого риска с ХС ЛНП < 4,9 ммоль/л и пациентам среднего риска с ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л.

**Миф 4.** «Стоит принять таблетку – придется пить всю жизнь»

В общественном сознании прием кардиологических препаратов приравнивается к применению наркотиков – с обязательным развитием зависимости и негативными последствиями при отмене. Именно по этой причине многие пациенты, особенно молодые, отказываются от приема препаратов. Необходимо особо оговаривать, что никакой зависимости статины не вызывают, а при их отмене, которая, разумеется, крайне нежелательна, все просто вернется на круги своя, и риск осложнений будет такой же, как до начала лечения, но никак не выше. Действительно, статины назначаются на неопределенно долгое время, фактически пожизненно. В ответ на сомнения больного врач может привести аргумент, что в этом случае жизнь продлевается. Так, российский фармакоанализ показал, что непрерывный прием препарата Крестор® в течение 12 мес. при вторичной профилактике у больных с высоким риском развития ССО приводит к увеличению продолжительности жизни на 0,93 года за 1 год приема и на 3,47 года за 5 лет [15]. С другой стороны, даже прерывистый прием статинов лучше, чем отсутствие их приема. По данным американского наблюдательного исследования [16], не только ежедневная, но и прерывистая терапия статинами дает положительный результат. В этом исследовании часть пациентов бросала прием препаратов, главным образом из-за побочных эффектов. Затем часть бросивших возобновила прием – постоянный или прерывистый (через день, «курсами»). Разумеется, ежедневная терапия по сравнению с прерывистой терапией ассоциируется с более выраженным снижением уровня ЛПНП, однако и при прерывистой достигнуто снижение общей смертности по сравнению с больными, прекратившими принимать статины (p=0,08) по итогам 8-летнего наблюдения.

**Миф 5.** «Летом можно сделать перерыв», «от лекарства нужно отдохнуть»

Представление, что от препаратов надо «отдыхать», весьма устойчиво. Особенно часто «лекарственные каникулы» больные любят устраивать себе летом, мотивируя это более здоровым питанием с преобладанием свежих фруктов и овощей и уменьшением доли животных жиров. Особенно актуально это для жаркой погоды. Однако опыт аномально жаркого лета 2010 г. показал, что непрерывный прием статинов в этот период снижал риск сердечно-сосудистых осложнений на 50% в общей группе и на 56% у больных ИБС [17]. По условиям протокола исследования [17] больные получали оригинальный розувастатин Крестор®. Возможно, одна из причин протективного действия розувастатина – в обсуждаемом в последнее время положительном воздействии статинов на микроциркуляцию [18]. У больных ИБС механизм терморегуляции несовершенен, и одна из причин этого, по-видимому, – нарушение периферической вазодилатации – важнейшего механизма теплоотдачи. По данным исследователей, терапия розувастатином увеличивает общий уровень перфузии в тканях, усиливает эндотелийзависимое снижение тонуса артериол и снижает нейрогенный и миогенный компоненты тонуса в прекапиллярных артериолах кожи у больных ИБС, что, по всей видимости, способствует лучшей адаптации к высоким температурам.

**Миф 6.** «Все статины одинаковые»

Наука не стоит на месте, поэтому статины разных поколений отличаются друг от друга по эффективности, а также по фармакокинетическим свойствам. Какой же препарат предпочесть? Чтобы ответить на этот вопрос, нужно владеть информацией об эффективности влияния различных статинов на уровень ХС ЛПНП в крови, а также о частоте достижения целевых концентраций ХС ЛПНП при использовании таких доз. С целью получения такой информации было проведено многоцентровое рандомизированное открытое исследование STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [19]. В исследование было включено 2268 больных с гиперхолестеринемией, которые были рандомизированы в группы приема розувастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут), аторвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут), симвастатина (10, 20, 40 или 80 мг/сут) и правастатина (10, 20 или 40 мг/сут) в течение 6 нед. Результаты исследования свидетельствовали, что прием розувастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут приводил к более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП по сравнению с аналогичными дозами аторвастатина – на 8,2% ( $p < 0,001$ ), симвастатина – на 12–18% ( $p < 0,001$ ), а также на 26% по сравнению с применением правастатина по 10–40 мг/сут ( $p < 0,001$ ). Более 2/3 пациентов высокого риска ССО достигали целевого уровня на 10 мг розувастатина или 20 мг аторвастатина. Обсервационное ретроспективное исследование REPI (77 775 пациентов) [20] показало преимущество оригинального розувастатина Крестор® («АстраЗенека») перед другими статинами (аторва-, симва- и правастатин) в реальной клинической практике в предупреждении госпитализаций по случаю фатального и нефатального ИМ, инсульта, утяжеления течения ИБС и реваскуляризации.

Статины различают по фармакокинетическим свойствам: абсорбции, связыванию с белками плазмы, взаимодействию с цитохромами, по путям выведения, времени

полураспада и другим фармакокинетическим параметрам. Ловастатин и симвастатин – пролекарства. Только после первого прохождения через печень они приобретают свойства активной лекарственной формы, в то время как все остальные статины изначально поступают в виде активного лекарства. Ловастатин, симвастатин и аторвастатин метаболизируются при участии изофермента 3A4 системы цитохрома P-450 (CYP 3A4), так же как и 50% используемых в медицине веществ [20]. Флувастатин и розувастатин метаболизируются главным образом через CYP 2C9, что обеспечивает уменьшение риска нежелательного лекарственного взаимодействия, минимальное проникновение во внепеченочные ткани и минимальный риск развития миалгии.

Еще одним преимуществом розувастатина является то, что терапевтический эффект развивается уже в течение 1 нед. после начала терапии препаратом, через 2 нед. лечения достигается 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й нед. терапии и поддерживается при регулярном приеме. Это ускоряет подбор дозы препарата и повышает приверженность больных терапии. Препарат может назначаться в любое время суток, независимо от приема пищи. Это удобно, а удобство повышает приверженность терапии. Эффект симвастатина развивается несколько позже – в течение 2 нед. и достигает максимума к 4–6-й нед., что замедляет подбор дозы. Принимать его надо только на ночь, что не всегда удобно.

**Миф 7.** «Это очень дорого»

Да, действительно, статины, особенно оригинальные, стоят недешево. Однако это ситуация, когда «скупой платит дважды». Доказано, что улучшение приверженности терапии приводит не к увеличению, а к снижению расходов на лечение [21]. В уже упоминаемом нами фармакоэкономическом исследовании 2011 г. [15], в котором анализировалось влияние симвастатина, аторвастатина и оригинального розувастатина на прямые медицинские затраты у пациентов с высоким риском развития ССО, было показано: использование всех трех статинов приводит к снижению использования медицинских ресурсов. Наибольшая экономия достигнута при применении розувастатина, что связано с более высокой эффективностью препарата. Исследователи отметили, что, учитывая высокую клиническую значимость осложнений ССЗ и их значительное финансовое бремя для системы здравоохранения, дополнительные затраты на все три статина не превышают «порог готовности платить», определенный в Российской Федерации на момент проведения исследования, и являются фармакоэкономически обоснованным выбором при вторичной профилактике ССЗ у пациентов с высоким риском. Как ни удивительно, затраты на достижение целевых значений ХС ЛПНП меньше при использовании оригинального препарата Крестор по сравнению с, казалось бы, более дешевыми дженерическими аторвастатином (на 31%) и симвастатином (на 36%), что показали опубликованные в 2004 г. результаты еще одного российского фармакоэкономического исследования [23].

**Миф 8.** «Статины надо периодически менять, чтобы к ним не привыкнуть»

Делать этого не следует, что показало, в частности, наше собственное исследование [24]. В исследование было включено 163 пациента с высоким / очень высоким риском ССО по

шкале SCORE и 173 пациента с ИБС. В качестве гиполипидемического препарата в течение 1-го года все пациенты принимали оригинальный розувастатин, который выдавался бесплатно. Через 1 год были достигнуты снижение уровня общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП, повышение уровня ХС ЛПВП. Отмечены также статистически значимое повышение приверженности терапии в обеих группах и улучшение качества жизни пациентов. В начале 2-го года больным было предложено перейти на терапию дженерическим аторвастатином, который выдавался также бесплатно. Часть больных не захотела менять лечение и оставалась на терапии Крестором, который они покупали уже самостоятельно. В результате замены препаратов 66,7% пациентов вообще прекратили прием статинов к концу 2-го года, 16,3% остались на терапии Крестором, и только 17% реально принимали выдаваемый им бесплатно аторвастатин. В дальнейшем у пациентов, которые перешли на прием аторвастатина, была отмечена отрицательная динамика достигнутых показателей, а именно достоверное повышение уровня общего ХС ( $p=0,004$ ) и ХС ЛПНП ( $p=0,002$ ). У пациентов, продолжающих прием розувастатина, уровень общего ХС не изменился, однако было отмечено незначительное, но статистически значимое повышение уровня ХС ЛПНП. Главной причиной снижения эффективности при смене препарата было не качество дженерического препарата, а назначение неадекватных доз и резкое снижение приверженности терапии. Таким образом, при достаточной эффективности и хорошей переносимости препарата замена его нецелесообразна, поскольку провоцирует прекращение терапии вообще и потерю достигнутого гиполипидемического эффекта.

#### Миф 9 (самый главный). «Они очень вредные»

Миф этот очень популярен. Так, при подготовке статьи на одном из «медицинских» интернет-ресурсов мы прочитали следующее: «Врачам хорошо известен эффект, когда лечение медикаментами одного заболевания может спровоцировать другое. К таким коварным препаратам, вне всякого сомнения, стоит отнести и средства для лечения кардиологических заболеваний – статины. Анализ имеющихся данных показывает, что их прием повышает риск заболевания раком и может привести к слабоумию.... У некоторых пациентов, регулярно принимающих статины, наблюдались кратковременные провалы в памяти, депрессии и перепады настроения. Более ранние исследования доказали, что статины могут вызывать нарушение деятельности печени, острую почечную недостаточность, катаракты и мышечную миопатию». Оставим на совести журналистов очевидные стилистические и логические ошибки. Действительно ли статины настолько коварны?

Начнем с самого актуального.

1. Статины и печень. Единственное, что верно в этом самом популярном мифе, – это то, что мишень для воздействия статинов находится в этом органе. Тем не менее [25]:

- Прогрессирование печеночной недостаточности на фоне приема статинов бывает исключительно редко.

- Увеличение уровня трансаминаз  $> 3$  раз выше нормы встречается у 1,1% пациентов, принимавших розувастатин, против 0,5% пациентов, принимавших плацебо.

- Статины разрешены к использованию у пациентов с алкогольным поражением печени и/или хроническими заболеваниями печени вне обострения.

- Статины не ухудшают прогноз при хронических вирусных гепатитах.

- Повышение уровня трансаминаз часто редуцируется при уменьшении дозы или замене препарата на другой статин.

Мало того, трехлетнее проспективное исследование The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) [7] показало, что из 880 больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которые принимали статины, менее 1% полностью прекратили прием препарата из-за развития побочного эффекта, связанного с поражением печени (отмечалось повышение концентрации аланинаминотрансферазы (АлАТ) или аспартатаминотрансферазы (АсАТ) более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы). Более того, в подгруппе больных с исходно повышенной концентрацией АлАТ, АсАТ или гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), которые принимали статины, на фоне начатой терапии отмечено улучшение биохимических показателей функции печени. В течение 3 лет показатели функции печени нормализовались у 89% больных. Риск развития ССО на фоне приема статинов снизился на 68%. Таким образом, у больных со слабовыраженным и умеренным повышением биохимических показателей функции печени, предположительно обусловленным НАЖБП, применение статинов не только безопасно, но и может улучшить биохимические показатели функции печени.

У больных гепатитом С, получавших статины, частота легких и умеренных изменений биохимических показателей функции печени была почти в 2 раза выше, чем у не получавших статины, однако частота тяжелых изменений у них была ниже в 5,5 раза. Среди больных, получавших статины, частота легких и умеренных нарушений, тяжелых нарушений и отмены статинов из-за гепатотоксичности была сходной с таковой у больных с выявленными антителами к вирусному гепатиту С и без них. Следовательно, назначение статинов больным хроническим гепатитом С представляется безопасным [26]. Ю. Цан и соавт. [27] представили данные, что применение статинов может уменьшить риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов, страдающих гепатитом В. Снижение риска развития ГЦК ассоциировано с приемом статинов, причем дозозависимо. При низких дозах статинов снижение риска составило лишь 34%, в то время как высокие дозы снижали риск на 66%. В сравнении со статинами в группе контроля, принимавшей гиполипидемические препараты из других групп, статистически значимого снижения риска ГЦК не отмечалось. Посредством воздействия на метаболизм оксида азота статины также способны уменьшать портальную гипертензию у пациентов с циррозом печени [28]. Вышесказанное позволяет сформулировать важный в практическом отношении вывод: прием статинов снижает не только сердечно-сосудистый риск, но и риск развития некоторых осложнений хронического вирусного гепатита и НАЖБП. Кроме того, имеются данные, что статины уменьшают риск желчекаменной болезни. Люди, получившие 5 и более рецептов на статины, имели более низкий риск желчекаменной болезни (11–24%), чем люди, не принимавшие статины вообще. Для тех же, кому было выписано 20 и больше рецептов, риск снижался на 24% [29].

2. Рабдомиолиз и миопатия.

Исследователи изучили данные более 28 тыс. взрослых пациентов, получавших статины в период с 2000 по 2011 г., у которых наблюдалась как минимум одна неже-

лательная реакция, предположительно связанная с приемом статинов [30]. Наиболее распространенными побочными явлениями были жалобы со стороны костно-мышечной системы (17,8%), особенно миалгии. Тем не менее 20 тыс. пациентов продолжили прием препаратов, несмотря на побочные эффекты, которые со временем прошли или стали малозначимы. Насколько миалгии были связаны с приемом медикаментов – вопрос достаточно спорный. Результаты специально проведенного анализа демонстрируют так называемый эффект ноцебо с увеличением числа нежелательных явлений со стороны мышечной системы только в случаях, когда пациенты и их врачи знали о проведении терапии статинами, но не в случаях, когда такая терапия была маскированной [31]. Кстати, подобное относилось и к эректильной дисфункции. Очень редко у отдельных пациентов отмечается поражение мышц, характеризующееся значительным повышением уровней креатинкиназы, рабдомиолизом, гемоглинурией и острой почечной недостаточностью. Частота рабдомиолиза, по оценкам экспертов, составляет 1–3 случая / 100 000 пациенто-лет [1]. Он наиболее вероятен у лиц с факторами риска развития такого рода осложнений, которые будут перечислены ниже. Чаще описывается мышечная боль (миалгия) без подъема уровня креатинкиназы (КК) и нарушения функции. Фактическая частота миалгии остается неясной. В метаанализе рандомизированных клинических исследований ее частота в группе терапии статинами не возрастала [1], в наблюдательных исследованиях она колеблется в пределах от 10 до 15% [1]. В одном из исследований, спланированном специально для изучения влияния статинов на мышечные симптомы, частота жалоб составила около 5% [1]. У пациентов с высоким риском ССЗ очень важно верифицировать диагноз, прежде чем оставить пациента без лечения статинами. Диагноз должен основываться на факте прекращения симптомов при отмене статинов и их возврате при возобновлении терапии и требует тщательного сбора анамнеза. У больных с высоким или очень высоким риском развития ССО следует начинать лечение с максимальной переносимой дозы статина в комбинации с ингибитором абсорбции холестерина. Несмотря на отсутствие данных по влиянию на прогноз, такие схемы следует рассматривать у пациентов с высоким риском, которые не переносят статины в рекомендованной дозе.

Предикторы миопатий [32]:

- Возраст старше 80 лет, женский пол, недостаточная масса тела, азиатское происхождение.
- Диета с низким содержанием белка, избыточное потребление сока грейпфрута или клюквы.
- Обширная травма или хирургическая операция, острая инфекция, трансплантация органов, травмы, ВИЧ, сахарный диабет.
- Гипотиреоз.
- Дефицит витамина D.
- Избыточное потребление алкоголя.
- Хронические заболевания печени и почек.
- Назначение статинов сразу в высокой дозе.
- Полиморфизм изоферментов цитохрома P450 или белков – переносчиков лекарств.
- Воспалительные или наследственные нервно-мышечные заболевания.
- Указание на повышение КК или необъяснимые боли в мышцах в анамнезе.

Из 601 случая рабдомиолиза (FDA report, 2000) 55% были связаны с терапией препаратами, влияющими на метаболизм статинов, что объясняет значительно меньшую частоту развития этого грозного осложнения на фоне приема розувастатина [2].

### 3. Статины и онкопатология.

На сегодняшний день нет хоть каких-то данных, которые бы свидетельствовали о роли статинов в развитии онкологических заболеваний. Подобный миф был рожден тем, что внезапное снижение уровня холестерина иногда служит маркером (но никак не причиной) развития онкопатологии. Метаанализ, включивший в общей сложности 26 рандомизированных исследований (103 573 пациента) и 12 обсервационных исследований (826 854 пациента), не выявил статистически значимых ассоциаций терапии статинами с развитием рака [34]. Не подтвердилась эта связь и в других крупных рандомизированных исследованиях и метаанализах, проведенных в последующие годы, в частности, в описанных выше HOPE-3 [9] и JUPITER [8]. Более того, использование статинов ассоциируется с достоверным уменьшением смертности от рака молочной железы (ОР 0,6), яичников (ОР 0,58), желудка (ОР 0,68), колоректального рака (ОР 0,57), саркомы (ОР 0,45), но не рака легких [35]. Есть данные о снижении риска развития колоректального рака на фоне приема статинов на 47% (с поправкой на известные факторы риска) [36]. Поскольку снижение риска относительно невелико, необходимы дальнейшие исследования данной проблемы.

### 4. Статины и деменция.

Также не подтвердились опасения возможного отрицательного влияния статинов на центральную нервную систему, сон, эмоциональную сферу и когнитивные функции человека. Более того, результаты исследований последних лет показали, что статины при длительном приеме способствуют предотвращению развития деменции, не только сосудистой, но и несосудистой. Метаанализ 7 обсервационных исследований показал снижение риска деменции на фоне приема статинов (ОШ = 0,43), но не других липидоснижающих веществ [37]. Тайваньские исследователи сообщили на конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. результаты 2 исследований, посвященных этой проблеме [38]. В первом из них участвовали 58 тыс. человек. Выявлена дозозависимая обратная связь между применением статинов и началом несосудистой деменции. Сильнодействующие статины, такие как аторвастатин и розувастатин, показали еще более тесную обратную связь с развитием деменции. Второе исследование включало 5221 пациента с фибрилляцией предсердий. В этой когорте также отмечалось уменьшение частоты развития деменции у больных, принимавших статины (ОШ = 0,56). По мнению исследователей, применение этих препаратов с целью коррекции деменции очень перспективно. Тем не менее прежде чем мы сможем утверждать, что статины могут предотвратить деменцию, необходимо будет провести длительные клинические испытания, подтверждающие эти выводы. Но уже сейчас можно сказать: статины деменцию не вызывают. Что касается депрессии, то датские исследователи [39] обнаружили антидепрессивный эффект одновременного применения статинов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Изучив данные национальных реестров за период 1997–2002 гг., сотрудники Университетской больницы Орхуса (Aarhus

University Hospital) выбрали более 872 тыс. пациентов, принимавших СИОЗС. Около 113 тыс. из них также принимали статины. Оказалось, что сочетанное применение СИОЗС и статинов при депрессии связано с гораздо более низкой вероятностью обращения в психиатрические клиники. Исследователи связывают это с противовоспалительным действием статинов и считают полученные данные подтверждением теории о влиянии периферического воспаления на головной мозг с возможным развитием депрессии или появлением нейровегетативных симптомов, таких как нарушение сна или снижение аппетита.

#### 5. Статины и катаракта.

Применение статинов не только не провоцируют развитие катаракты, но и, возможно, оказывает протективное влияние. Был выполнен анализ, в который вошли 13 клинических исследований с данными о 2 399 200 субъектах [38]. Применение статинов ассоциировалось со снижением риска развития помутнения хрусталика глаза на 19% (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,72–0,92;  $p=0,0009$ ). Для принимавших статины в течение 13 лет и 6 мес. ОШ составило 0,45 и 0,90 соответственно.

#### 6. Статины и СД 2-го типа.

Повышение риска развития СД 2 – это, пожалуй, единственный побочный эффект приема статинов, который не был опровергнут в ходе клинических исследований. Статины подавляют синтез убихинона (коэнзима Q10), что ведет к уменьшению продукции аденозинтрифосфата (АТФ) и секреции инсулина бета-клетками. Хотя, например, в HOPE-3, включавшем 12,7 тыс. больных, не выявлено возрастания рисков развития СД. Но все же метаанализ, в который вошли результаты 13 рандомизированных клинических исследований с участием 91 140 человек [40], показал небольшое, но статистически значимое увеличение относительного риска развития СД 2 на 9%. При этом надо понимать, что абсолютный риск увеличивается в течение 4 лет при приеме любого статина по сравнению с плацебо всего на 0,4%, т. е. надо лечить статинами 250 человек в течение 4 лет, чтобы один из них заболел СД 2 раньше, чем он бы это сделал, не принимая эти препараты. При этом мы предупредим у этих же людей развитие 5,4 случая смерти. Риск развития диабета не для всех пациентов одинаков. Особенно велик он, по всей видимости, у пожилых женщин (старше 75 лет) [41], т. е. в той группе, где назначение статинов в любом случае требует особого подхода. В исследовании JUPITER среди больных, у которых в группе розувастатина развился СД 2, в 77% случаев при включении в исследование отмечалась нарушенная толерантность к глюкозе. Риск развития СД 2 зависит от дозы. При назначении высоких доз он повышается на 12% по сравнению со средними [42].

В заключение приведем новые данные о «дополнительных» эффектах статинов, имеющие пока статус «информации к размышлению»:

- Пациенты, не получавшие статины, имеют почти вдвое выше риск смерти от гриппа в сравнении с находящимися на гиполипидемической терапии. В исследовании использовались данные о госпитализации взрослого населения 10 штатов Северной Америки в сезон гриппа 2007–2008 гг. Включены 3043 пациента с лабораторно подтвержденным диагнозом «грипп» старше 18 лет [43].

- Статины снижают риск венозного тромбоза [44]. Вывод был сделан после анализа 36 исследований с участием более 3,2 млн человек. Снижение риска оценивается в 15–25%.

- Розувастатин снижает риск контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с СД и ХБП [45].

- У больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) использование статинов ведет к снижению общей смертности и смертности от ХОБЛ, уменьшению количества обострений, замедлению снижения легочной функции, уменьшению случаев госпитализации, повышению толерантности к нагрузке [46]. Возможное объяснение – противовоспалительный эффект статинов.

- Розувастатин сокращает сроки амнезии и дезориентации при травматическом поражении мозга (снижение риска амнезии по сравнению с контрольной группой на 46%,  $p<0,04$ ) [47].

Авторы надеются, что изложенные в статье сведения помогут кардиологам, врачам общей практики и другим специалистам в профилактике и терапии заболеваний, связанных с атеросклерозом, и будут способствовать повышению приверженности пациентов терапии статинами.

#### Литература

1. Catapano A. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37(39). P. 2999–3058.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. М., 2017. 44 с. [Diagnostika i korekcija narusenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i le-chenija ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii. VI peresmotr. M., 2017. 44 s. (in Russian)].
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016. № 15(4). С. 29–37 [Shal'nova S.A., Deev A.D., Metel'skaja V.A. i dr. Informirovannost' i osobennosti terapii statinami u lic s razlichnym serdечно-сосудистym riskom: issledovanie JeSSE-RF // *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2016. № 15(4). С. 29–37 (in Russian)].
4. Langsted A., Freiberg J.J., Nordestgaard B.G. Extent of undertreatment and overtreatment with cholesterol-lowering therapy according to European guidelines in 92,348 Danes without ischemic cardiovascular disease and diabetes in 2004–2014 // *Atherosclerosis*. 2017. Vol. 257. P. 9–15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.025.
5. Nielsen S.F., Nordestgaard B.G. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study // *Eur Heart J*. 2015. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHV641.
6. The Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. 1994. Vol. 344. P. 1383–1389.
7. Athyros V.G., Tziomalos K., Gossios T.D. et al. for the GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis // *Lancet*. 2010. Vol. 376 (9756). P. 1916–1922.
8. Ridker P. et al. JUPITER Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin // *N Eng J Med*. 2008. P. 359.
9. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G. et al. HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate risk person without cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med*. 2016. Vol. 374 (21). P. 2021–2031.
10. Zidar D.A. Rate of Statin Prescription in Younger Patients With Severe Dyslipidemia // *JAMA Cardiology*. 2017. doi:10.1001/jamacardio.2016.5162.
11. U.S. Preventive Services Task Force, [uspreventiveservicestaskforce.org](http://uspreventiveservicestaskforce.org)
12. Odden M.C., Pletcher M.J., Coxson P.G. et al. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States // *Ann Intern Med*. 2015. Vol. 162. P. 533–541.
13. Ramsden et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968–73) // *British Medical Journal*. 2016; doi: 10.1136/bmj.i1246.
14. Malhotra A., Redberg R.F., Meier P. Saturated fat does not clog the arteries: coronary heart disease is a chronic inflammatory condition, the risk of which can be effectively reduced from healthy lifestyle interventions // *British Journal of Sports Medicine*. 2017. doi:10.1136/bjsports-2016-097285.
15. Белоусов Д.Ю. и др. Прогнозирование влияния статинов на прямые медицинские затраты при вторичной профилактике у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний // *Качественная клиническая практика*. 2011. № 1. С. 97 [Belousov D.Ju. Prognozirovanie vlijanija statinov na prjamyje medicinskie zatraty pri vtorichnoj profilaktike u pacientov s vysokim riskom razvitiya serdечно-сосудistyh zabolevanij // *Kachestvennaja klinicheskaja praktika*. 2011. № 1. S. 97 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Алгоритм повышения эффективности контроля артериального давления при артериальной гипертензии

Д.м.н. Н.Ш. Загидуллин, Д.Ф. Гареева, Н.Н. Сухарева

ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России, Уфа

## РЕЗЮМЕ

В распоряжении врача на данный момент имеется достаточный арсенал гипотензивных препаратов, однако эффективного контроля артериального давления (АД) при артериальной гипертензии (АГ) достигнуть удается не всегда. Причинами этого могут быть как фармакокинетические особенности самих препаратов, так и особенности комплаентности пациентов. В статье предпринята попытка создания алгоритма подбора антигипертензивной терапии при АГ с базовым препаратом валсартан и его комбинациями с гидрохлоротиазидом и амлодипином при недостаточном контроле давления при всех 3-х степенях повышения АД с учетом наличия факторов риска и предыдущей терапии. Создание алгоритма основано на проведенных, в т. ч. на российских пациентах, исследованиях с валсартаном и его фиксированными комбинациями (ФК) с гидрохлоротиазидом и амлодипином. В частности, валсартан и его комбинация с гидрохлоротиазидом способствуют успешному контролю АД и хорошему терапевтическому эффекту у большинства пациентов с АГ 1–2 степени. Комбинация валсартана с амлодипином успешно контролирует АД при АГ более высоких степеней повышения давления, независимо от факторов риска и сопутствующих заболеваний: цифры систолического и диастолического АД снижались до целевых значений у 80% пациентов. Таким образом, был создан алгоритм лечения АГ валсартаном и его комбинациями с гидрохлоротиазидом и амлодипином как базовыми антигипертензивными препаратами. При этом удалось достичь контроля АД у подавляющего числа пациентов при разных степенях повышения АД.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, артериальное давление, комбинированная терапия, алгоритм гипотензивной терапии, валсартан.  
**Для цитирования:** Загидуллин Н.Ш., Гареева Д.Ф., Сухарева Н.Н. Алгоритм повышения эффективности контроля артериального давления при артериальной гипертензии // РМЖ. 2017. № 20. С. 1429–1434.

## ABSTRACT

Algorithm for increasing the effectiveness of blood pressure control in arterial hypertension

Zagidullin N.Sh., Gareeva D.F., Sukhareva N.N.

Bashkiria State Medical University, Ufa

Now there is a great choice of antihypertensive drugs, however, it is not always possible to achieve effective control of arterial blood pressure (BP) in arterial hypertension (AH). The reasons can be both pharmacokinetic features of the drugs themselves and the features of patient's compliance. The article attempts to create an algorithm for the selection of antihypertensive therapy based on valsartan and its combinations with hydrochlorothiazide and amlodipine with insufficient control of blood pressure in all 3 grades of BP increase, taking into account the presence of risk factors and previous therapy. The algorithm is based on studies with valsartan and its fixed combinations with hydrochlorothiazide and amlodipine, carried out in Russian patients inclusively. In particular: valsartan and its combination with hydrochlorothiazide contribute to the successful control of blood pressure and a good therapeutic effect in the majority of patients with AH of 1-2 grades. The combination of valsartan with amlodipine successfully controls arterial pressure in patients with higher grades of blood pressure increase, regardless of risk factors and concomitant diseases: the systolic and diastolic BP figures decreased to target levels in 80% of patients. Thus, an algorithm for the treatment of AH with valsartan and its combinations with hydrochlorothiazide and amlodipine as the basic antihypertensive drugs was developed. Thereby, it was possible to achieve BP control in an overwhelming number of patients at different grades of BP increase.

**Key words:** arterial hypertension, arterial pressure, blood pressure, combined therapy, algorithm of antihypertensive therapy, valsartan.

**For citation:** Zagidullin N.Sh., Gareeva D.F., Sukhareva N.N. Algorithm for increasing the effectiveness of blood pressure control in arterial hypertension // RMJ. 2017. № 20. P. 1429–1434.

Артериальная гипертензия (АГ) является весьма частым патологическим состоянием, ее распространенность в Российской Федерации доходит до 45% [1]. В ряде клинических исследований было показано, что снижение артериального давления (АД) до рекомендуемых значений, в т. ч. у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), приводит к значительному снижению смертно-

сти [2]. Достижение целевых уровней АД с помощью антигипертензивных препаратов позволяет снизить смертность от мозгового инсульта на 35–40% и ишемической болезни сердца (ИБС) на 20–25%. Принимая антигипертензивные препараты, прежде всего следует стремиться к строгому контролю АД, достижению его оптимальных значений. При недостаточной степени снижения АД требуются коррективки и подбор более эффективной схемы лечения.

Лечащий врач амбулаторного звена в условиях ограниченного времени общения с пациентом нуждается в алгоритмах лечения заболевания, разработанных на основе имеющихся научных доказательств. При этом важно учитывать рекомендации по подбору терапии, ее безопасность, сопутствующие заболевания. Важна также кратность дозирования: последние рекомендации отдают предпочтение разовому суточному приему, что значительно повышает комплаентность пациентов. С учетом того, что 70–80% пациентов нуждаются в комбинированной терапии, целесообразны фиксированные комбинации с различными дозировками, которые сделали бы процесс титрации препарата более удобным и позволили подобрать терапию при любой степени АГ. Следовательно, современный гипотензивный препарат должен иметь широкую линейку дозировок и при приеме 1 раз в сутки обеспечивать суточный контроль АД.

В настоящее время для большинства наиболее часто используемых антигипертензивных препаратов создана обширная доказательная база, основанная на рандомизированных клинических исследованиях и метаанализах. В то же время, с учетом высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в России, особую ценность представляют данные исследований, проведенных в нашей стране.

### Выбор класса гипотензивного препарата

АГ является мультипричинным заболеванием, в патогенезе которого участвуют несколько систем, при этом ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, регулируя уровень жидкости в организме, баланс электролитов, АД и т. д. (рис. 1). Поэтому ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) в режиме монотерапии при легкой или умеренной АГ достигают удовлетворительного результата у 40–60% пациентов, что сравнимо с действием других антигипертензивных препаратов [3]. Как известно, ренин, поступающий из почек, превращает ангиотензин в ангиотензин I, который, в свою очередь, при помощи ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) метаболизируется в ангиотензин II (АТ II). Действие АТ II развивается при взаимодействии с ангиотензиновыми рецепторами 1-го и 2-го типа (АТ1 и АТ2): связываясь с АТ1, ан-

гиотензин II вызывает вазоконстрикцию, задержку воды и натрия и способен повышать АД. БРА селективно блокируют АТ1 рецепторы, предотвращая вазоконстрикторные и другие эффекты. Важно помнить, что существуют также рецепторы к ангиотензину 2-го типа, активация которых, в отличие от рецепторов АТ1, приводит к противоположным эффектам в отношении сердечно-сосудистой системы: вазодилатации, ингибированию клеточного роста, подавлению пролиферации сосудистых клеток, увеличению продукции оксида азота, торможению гипертрофии кардиомиоцитов и др. БРА оставляют интактными АТ2 рецепторы и сохраняют их положительные эффекты, что является важным преимуществом их фармакологического действия.

Кроме того, в механизме действия БРА заложен высокий профиль безопасности данной группы препаратов. Блокируя АТ II на уровне рецепторов, БРА исключают возможность накопления брадикинина и появления связанного с ним кашля, что часто встречается при приеме иАПФ. Немаловажным является и отсутствие у БРА «эффекта ускользания» гипотензивного действия, связанного с альтернативными путями синтеза АТ2 (химазы и катепсин G), что часто встречается при блокаде АПФ. БРА полностью нивелируют действие АТ II на последнем этапе, выключая соответствующие рецепторы, что обеспечивает предсказуемый контроль АД в течение многих лет.

Еще несколько лет назад БРА позиционировались исключительно как препараты второго ряда, которые рекомендуется использовать в случае непереносимости иАПФ. В настоящее время более 200 млн пациентов принимают препараты данной группы, что составляет приблизительно 25% назначений гипотензивных средств. Основой для этого стали результаты исследований LIFE и SCOPE [4, 5], доказавшие эффективность БРА в предотвращении прежде всего мозговых инсультов. Также получены доказательства в пользу БРА при основных ССЗ: АГ, инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и т. д. БРА обладают выраженными нейро-, вазо- и нефропротективными эффектами. В сочетании с отсутствием побочных эффектов сартаны стали самой востребованной группой препаратов не только при АГ, но и при других вышеуказанных состояниях. Кроме того, по данным G. Mancia et al. (2001), приверженность больных АГ лечению БРА превышает приверженность применению любых других классов антигипертензивных средств [6]. Хорошая комплаентность сохраняется и при назначении фиксированных комбинаций БРА с другими препаратами.

Для группы сартанов характерна гетерогенность как по химическому строению, так и по степени аффинности к АТ1 рецепторам и фармакокинетическим характеристикам. Из БРА одним из самых популярных и назначаемых препаратов является валсартан, селективность которого по отношению к ангиотензиновым рецепторам в 24 тыс. раз выше, чем у ангиотензина II, что во многом и объясняет его эффективность в клинической практике. В метаанализе R. Nixon et al. [7] были проанализированы данные проспективных рандомизированных исследований на 13 тыс. пациентов, и дана оценка из-

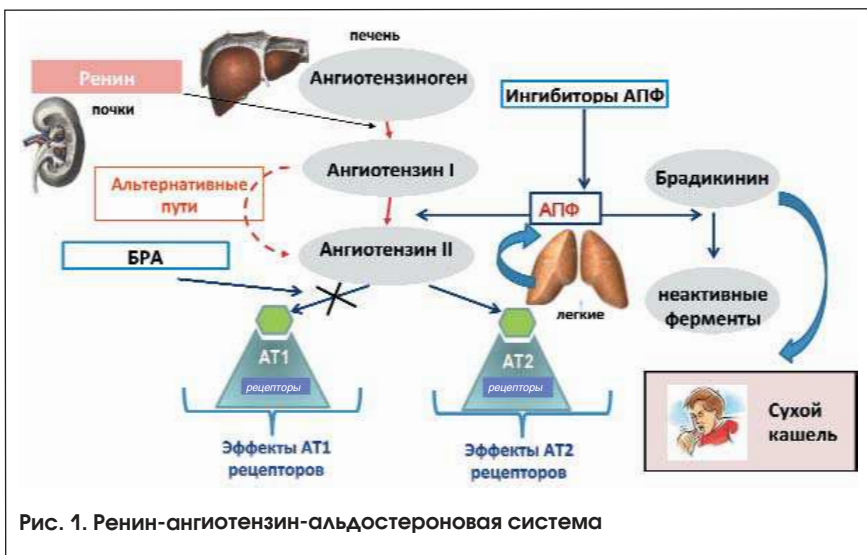


Рис. 1. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система



менений АД на фоне приема разных сартанов в эквивалентных дозах за 6–12 нед. терапии. Показано, что у валсартана в средней дозе (160 мг/сут) имеются определенные преимущества. Валсартан достоверно лучше снижал как систолическое АД (САД) (на 15,32 мм рт. ст.), так и диастолическое (ДАД) (на 11,33 мм рт. ст.), чем лозартан (на 12,01 и 9,37 мм рт. ст. соответственно). По сравнению со средней дозой ирбесартана (150 мг/сут) показан достоверно больший эффект валсартана (160 мг/сут) в отношении САД и ДАД. В исследовании KYOTO HEART в течение 3,3 года наблюдались 3042 пациента с недостаточно контролируемой АГ и высоким сердечно-сосудистым риском [8]. После добавления валсартана отмечалось достоверное снижение частоты развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных исходов на 45%, в т. ч. инфаркта миокарда – на 49%, инсультов – на 45%. Гипотензивный эффект валсартана нарастал при повышении дозах с 80 до 320 мг, что сопровождалось также увеличением частоты достижения целевого АД [9]. При анализе результатов 9 клинических исследований (n=803) изучалась скорость восстановления целевого АД при приеме валсартана: в дозах 80 мг и 160 мг эффект достигался через 1 мес., а при добавлении гидрохлоротиазида к валсартану – через 3 нед. [10].

Таким образом, валсартан и его комбинации могут быть научно, фармакокинетически и клинически обоснованным выбором при создании алгоритма подбора терапии при недостаточном контроле АГ.

### Алгоритм подбора терапии при недостаточном контроле АГ

Рассмотрим возможные алгоритмы назначения антигипертензивной терапии с учетом современных требований и наличия доказательств, обращая внимание на российскую популяцию пациентов (рис. 2) [11, 12].

**1. АГ I–II степени низкого/среднего риска, нет контроля АД на монотерапии.** Необходимо рассмотреть следующие варианты увеличения эффективности.

А. Дальнейшая титрация дозы. Данный вариант невозможен, если: (1) достигнута максимальная доза препарата и (2) дальнейшая титрация связана с увеличением риска побочных эффектов. В обоих случаях желательнее осуществить смену антигипертензивного препарата (пункт Б).

Б. Смена препарата. Выбор БРА позволяет уменьшить количество побочных эффектов, увеличить приверженность терапии. Также наличие большого ассортимента препаратов во многих случаях позволяет пересмотреть стоимость терапии в сторону снижения при сохранении ее высокого качества. Допустим, что один антигипертензивный препарат, принимающийся 2 или более раз в день, например, эналаприл, заменяется на препарат с однократным суточным приемом. Как известно, при приеме препаратов 2 раза в день комплаентность снижается на 10–15% по сравнению с однократным приемом. Наступление побочных эффектов, например сухого кашля при приеме иАПФ, вызывает осторожность, недоверие у пациента и снижает приверженность лечению. В данном случае рекомендуется использование БРА с однократным приемом и минимальным количеством побочных эффектов – валсартана, который в большинстве случаев приводит к эффективному снижению АД. Так, исследование VICTORY [13, 14] показало, что замена предшествующей неэффективной антигипертензивной терапии (чаще всего это были эналаприл и каптоприл) на монотерапию валсартаном 80, 160 или 320 мг (Вальсакор®, KRKA) привела к снижению среднего АД с 156,6/95,6 до 130,1/80,9 мм рт. ст.

**2. АГ I–II степени, высокий / очень высокий риск, нет контроля АД на монотерапии.** В данном случае, как правило, монотерапия не способна обеспечить достаточное снижение АД и органопroteкцию. Для адекватного контроля АД и минимизации сердечно-сосудистых осложнений (ССО) требуется назначение комбинированной терапии. Диуретик в режиме комбинированной терапии значительно усиливает эффект первого препарата (в т. ч. валсартана) и желателен при натрий-зависимой гипертензии, отеках, пожилом возрасте, сниженной фракции выброса (при ХСН), ГЛЖ и избыточной массе тела. Даже при наличии такого потенциально небезопасного в отношении монотерапии диуретиком состояния, как сахарный диабет (СД), гидрохлоротиазид (ГХТ) в комбинации с БРА показал значительное снижение АД и хорошую переносимость в дозировках до 25 мг/сут [11, 12]. В данном случае в нашем распоряжении имеется комбинация валсартана и ГХТ: таблетки Вальсакор® Н 80 (80/12,5 мг), Вальсакор® Н 160 (160/12,5 мг) и Вальсакор® НД (160/25 мг), которые пока-

зали свою эффективность и безопасность в уже упомянутом исследовании VICTORY [13, 14].

Целью рандомизированного открытого проспективного международного многоцентрового исследования VICTORY (участвовали Чешская Республика, Россия, Словения, Хорватия, Украина) была оценка эффективности и безопасности монотерапии валсартаном и его фиксированной комбинации с ГХТ в разных режимах дозирования: Вальсакор® 80, 160, 320 мг, Вальсакор® Н 160 (валсартан 160 мг + ГХТ 12,5 мг), Вальсакор® Н 320 (валсартан 320 мг + ГХТ



12,5 мг) в достижении целевого уровня АД у пациентов с АГ I–II степени, у которых была исключена симптоматическая гипертензия. В исследование были включены 365 пациентов, в т. ч. 130 пациентов из России. В российской части исследования стартовая доза валсартана зависела от предшествующей антигипертензивной терапии: для первичных пациентов 80 мг (Вальсакор® 80 мг) с рандомизацией в 4 параллельные группы. Для пациентов, получавших антигипертензивную терапию на момент скрининга, после отмывочного 7-дневного периода назначался Вальсакор® 160 мг. Длительность терапии составила 16–20 нед. с проведением 5 визитов. У пациентов с АГ в возрасте  $54,6 \pm 12,0$  года клиническое АД на момент включения в исследование составляло  $156,6/95,6$  мм рт. ст. К 4-й нед. монотерапии валсартаном 80 или 160 мг АД снизилось до  $141,3/86,9$  мм рт. ст. Титрация валсартана или присоединение ГХТ к 8-й нед. способствовали дальнейшему снижению АД до  $136,2/84,8$  мм рт. ст. К 16-й нед. лечения наблюдалось снижение АД до  $130,1/80,9$  мм рт. ст. ( $p < 0,00001$ ). В результате терапии валсартаном и его сочетанием с ГХТ целевые значения АД были достигнуты у 91% пациентов, участвовавших в исследовании. Терапевтический эффект оценивался как хороший и очень хороший у 96,9% пациентов. Общая клиническая эффективность оценивалась как чрезвычайно высокая, очень высокая и высокая у 95,3%. Нежелательные явления отмечались у 7,1% больных. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль (1,9%), тахикардия (1,6%), головокружение (1,6%), слабость (1,6%). Процент пациентов, имевших отклонения от нормальных значений уровней глюкозы, креатинина и калия, не увеличивался с начала исследования до 16-й нед. лечения.

Таким образом, валсартан в монотерапии и комбинации с ГХТ достоверно снижал уровень САД и ДАД до нормальных значений (рис. 3). Особенно важно, что снижение АД происходило как у первичных пациентов, так и у пациентов с АГ I–II степени, уже получавших другую антигипертензивную терапию до начала исследования.

**3. АГ II–III степени при недостижении целевого уровня АД на предшествующей моно- или двойной терапии.** Такие пациенты относятся к категории высокого и очень высокого риска ССО. В данном случае должна использоваться наиболее эффективная комбинированная антигипертензивная терапия с быстрым наступлением гипотензивного эффекта. Такой комбинацией может быть сочетание валсартана и блокатора кальциевых каналов (БКК) ам-

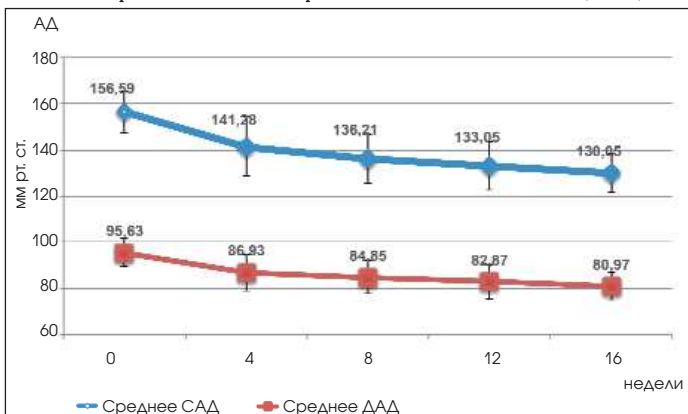


Рис. 3. Среднее значение АД у пациентов в исследовании VICTORY, получавших лечение препаратом Вальсакор® и его комбинацией с ГХТ

лодипина, тем более что данная комбинация хорошо показала себя в российском наблюдательном исследовании [15]. Поскольку основная часть неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений отмечается в утренние часы, особенно важно, чтобы действие антигипертензивных препаратов распространялось и на ночное, и на утреннее время, а не только снижало так называемое офисное АД. Валсартан обладает длительным периодом полувыведения – 9 ч, заметно снижает АД уже через 2 ч, длительность действия составляет 24 ч и более. Блокатор кальциевых каналов амлодипин также относится к препаратам суточного действия. Период полувыведения при повторном приеме составляет 45 ч. Антигипертензивная эффективность комбинации валсартана и амлодипина была показана в ряде исследований, в т. ч. проведенных в России [16, 17].

В открытом российском наблюдательном исследовании участвовали 2874 пациента с АГ (средний возраст – 55,7 года, 46,8% мужчин, 53,2% женщин). Критерием включения была неконтролируемая АГ. 89,7% пациентов уже получали антигипертензивную терапию до вступления в исследование, остальной терапия назначалась впервые. Большинство пациентов относились к категории высокого и очень высокого риска ССО. У всех пациентов проводилась титрация комбинации валсартана 80 и 160 мг с добавлением амлодипина 5 или 10 мг. Исходный уровень АД ( $167,5 \pm 16,2/100,1 \pm 9,2$  мм рт. ст.) достоверно снизился на  $38,9/19,6$  мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ) в течение 12 нед. лечения (рис. 4). Целевой уровень АД  $< 140/90$  мм рт. ст. достигнут у 80% пациентов. Особо следует подчеркнуть, что до исследования большинство пациентов уже принимали терапию (антагонисты кальция, иАПФ, другие БРА, бета-блокаторы и диуретики) и она не была эффективной. Это говорит о том, что назначение комбинации валсартана с амлодипином дополнительно снижает АД не только при неэффективности монотерапии, но и при неэффективности двойной терапии различными классами препаратов.

Терапия хорошо переносилась. Периферические отеки, которые считаются наиболее частым побочным эффектом блокаторов кальциевых каналов, встречались в 1,2% случаев. Выраженность их со временем уменьшалась [16]. Развитие отеков связано с тем, что в монотерапии амлодипин расширяет артерии и артериолы, но вены и венулы остаются в исходном состоянии, в результате из-за разницы в давлении возникают внутрикапиллярный застой и отеки. Валсартан расширяет венозные капилляры и восстанавливает нормальное внутрикапиллярное давление.

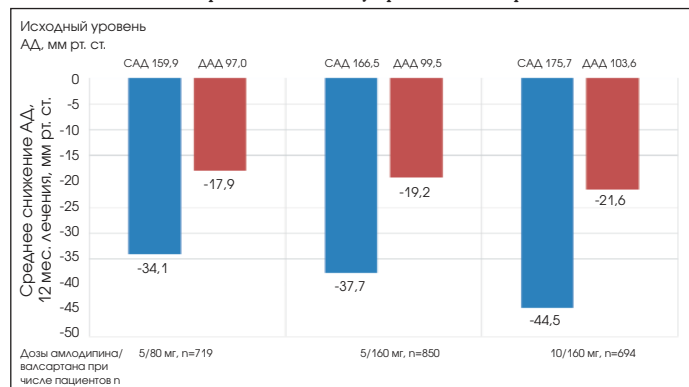


Рис. 4. Снижение АД у пациентов при лечении стабильными дозами амлодипина и валсартана в российском наблюдательном исследовании ( $p < 0,0001$  vs исходный уровень)

# Премия XXIII национального конгресса «Человек и Лекарство» KRKA – лидер в области кардиологии!<sup>1</sup>



**Вальсакор® Н**  
таблетки валсартана/гидрохлоротиазида  
80/12,5 мг и 160/12,5 мг №30, №90, 160/25 мг №30

**Вальсакор®**  
таблетки валсартана  
80 мг и 160 мг №30, №90, 320 мг №30

**Вамлосет®**  
таблетки амлодипина/валсартана  
5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг №30



**Victory\***

**У 91% пациентов был достигнут  
целевой уровень АД<sup>2</sup>**

**В 93% случаев не было отмечено  
нежелательных явлений<sup>2</sup>**

**Уже на 4 неделе терапии большинство  
пациентов достигли целевого АД<sup>2</sup>**

## Победа в нашем сердце!

**Показания к применению препарата Вальсакор®:** Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) в составе комплексной терапии (на фоне стандартной терапии) у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ. Повышение выживаемости пациентов после перенесенного острого ИМ, осложненного левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, при наличии стабильных показателей гемодинамики.

**Показания к применению препаратов Вальсакор® Н80, Вальсакор® Н160, Вальсакор® НД160:** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

**Показания к применению препарата Вамлосет®:** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

**Форма выпуска:** Вальсакор® – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80 мг, 160 мг и 320 мг. Вальсакор® Н80, Вальсакор® Н160, Вальсакор® НД160 – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 160/25 мг. По 30 и 90 таблеток в упаковке. Вамлосет® – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 5/80 мг, 5/160 мг и 10/160 мг. По 30 таблеток в упаковке. **Способ применения и дозы:** Внутрь, вне зависимости от приема пищи, 1 раз в день. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

\* международное клиническое исследование эффективности и безопасности антигипертензивной монотерапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом в разных дозовых режимах.

**Источники информации:** 1. Премия XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», май 2016, г. Москва. 2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Первые результаты международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом в разных дозовых режимах у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени. Системные гипертензии. 2015; 12 (2): 71–82.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «KRKA ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1.

Тел.: (495) 981 1095, факс: (495) 981 1091. E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru

Реклама



Таким образом, благодаря совместному действию амлодипина и валсартана вероятность появления отеков минимальна. Из остальных нежелательных явлений отмечались головная боль и гипотензия в 0,3% случаев [16]. С учетом метаболической нейтральности препаратов комбинация валсартана с амлодипином особенно подойдет пациентам с СД, кроме того, способность амлодипина благоприятно влиять на атеросклеротическую бляшку делает данную комбинацию препаратом выбора для пациентов с периферической болезнью сосудов. Также необходимо учитывать благоприятное влияние амлодипина на спастический компонент стенокардии. В предлагаемом алгоритме можно выбрать одну из 3-х дозировок комбинации амлодипина с валсартаном: таблетки Вамлосет® 5/80, 5/160, 10/160 мг.

### Заключение

На основе имеющихся данных европейских и российских рекомендаций, а также имеющихся данных клинических исследований создан алгоритм улучшения контроля АД у пациентов с АГ I–III степени повышения АД и различным набором ФР (рис. 2):

1. При отсутствии контроля АД на предшествующей монотерапии у пациентов с АГ I–II степени и низким/средним риском ССО возможно использование валсартана (Вальсакор® 80/160/320 мг).

2. При отсутствии контроля АД на предшествующей монотерапии у пациентов с АГ I–II степени и высоким / очень высоким риском ССО – использование комбинации валсартана с ГХТ: Вальсакор® Н 80 (80 мг/12,5 мг), Вальсакор® Н 160 (160 мг/12,5 мг), Вальсакор® НД (160 мг/25 мг).

3. При отсутствии контроля АД на предшествующей монотерапии или двойной терапии у пациентов с АГ II–III степени и высоким / очень высоким риском ССО – комбинация амлодипина и валсартана (Вамлосет® 5/80, 5/160, 10/160 мг).

Предложенные в алгоритме препараты не только обладают обширной доказательной базой, хорошим профилем безопасности, обеспечивают дополнительный контроль АД в случае неэффективной предыдущей антигипертензивной терапии, но и хорошо зарекомендовали себя у российских пациентов.

### Литература

1. Беленков Ю.В., Чазова И.Е. Первое российское национальное многоцентровое исследование РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления) // Артериальная гипертензия. 2005. Т. 9. № 5. С. 234–238 [Belenkov Y.V., Chazova I.E. Pervoe rossiyskoe mnogozentrovoye issledovanie ROSA (Rossiyskoye is-

sledovanie optimalnogo snizheniya arterialnogo davleniya) // Arterialnaya gipertenzia. 2005. T. 9. № 5. S. 234–238 (in Russian)].

2. Lubsen J., Wagener G., Kirwan B.A. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial // J Hypertens. 2005. Vol. 23(3). P. 641–648.

3. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension // Hypertens. 2007. Vol. 25(6). P. 1105–1187.

4. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S. et al. for the LIFE Study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 995–1003.

5. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // J Hypertens. 2003. Vol. 21. P. 875–886.

6. Mancia G. Clinical differences among angiotensin II receptor antagonists // Blood Press Suppl. 2001. Vol. 2. P. 19–24.

7. Nixon R.M., Muller E., Lowy A., Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach // Int J Clin Pract. 2009. Vol. 63(5). P. 766–775.

8. Sawada T., Yamada H., Dahlöf B., Matsubara H. for the KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study // Eur. Heart J. 2009. Vol. 30. P. 2461–2469.

9. Pool J.L., Glazer R., Chiang Y.T. et al. Dose–response efficacy of valsartan, a new angiotensin II receptor blocker // J Hum. Hypertens. 1999. Vol. 13. P. 275–281.

10. Weir M.R., Levy D., Crikelair N. et al. Time to achieve blood–pressure goal: influence of dose of valsartan monotherapy and valsartan and hydrochlorothiazide combination Therapy // Am J Hypertens. 2007. Vol. 20. P. 807–815.

11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. М., 2013 [Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii. Klinicheskie rekomendacii. M., 2013 (in Russian)].

12. Европейские клинические рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC, 2013 [Evropejskie klinicheskie rekomendacii po lecheniju arterial'noj gipertonii. ESH/ESC, 2013 (in Russian)].

13. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Первые результаты международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом в разных дозовых режимах у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени // Системные гипертензии. 2015. Т. 12. Вып. 2. С. 71–82 [Chazova I.E., Martynjuk T.V. Pervye rezul'taty mezhdunarodnogo klinicheskogo issledovaniya VICTORY: jeffektivnost' i bezopasnost' antigipertenzivnoj monoterapii valsartanom i ego fiksirovannoj kombinacii s gidrohlorotiazidom v raznyh dozovyh rezhimah u pacientov s arterial'noj gipertoniej 1–2-j stepeni // Sistemnye gipertenzii. 2015. T. 12. Vyp. 2. S. 71–82 (in Russian)].

14. The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension – VICTORY. Final report. Data on file. Krka d.d., Novo mesto, Slovenia, 2015.

15. Weir M.R., Neutel J.M., Bhaumik A. et al. The efficacy and safety of initial use of irbesartan/hydrochlorothiazide fixed-dose combination in hypertensive patients with and without high cardiovascular risk // J Clin Hypertens. 2007. Vol. 9 (12 Suppl 5). P. 23–30.

16. Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчук А.В. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2 // Системные гипертензии. 2010. № 4. С. 18–26 [Karpov Ju.A., Chazova I.E., Vighdorchuk A.V. Jefferktivnost' i bezopasnost' fiksirovannoj kombinacii amlodipina i valsartana v lechenii arterial'noj gipertenzii v uslovijah real'noj klinicheskoy praktiki: rezul'taty rossijskogo nabljudatel'nogo issledovaniya JeKSTRA-2 // Sistemnye gipertenzii. 2010. № 4. С. 18–26 (in Russian)].

17. Destro M., Scabrosetti R., Vanasia A. et al. Comparative efficacy of valsartan and olmesartan in mild-to-moderate hypertension: results of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring // Adv Ther. 2005. Vol. 22 (1). P. 32–43.

# Современные взгляды на патогенетически обоснованную терапию ХСН: у кардиологов есть повод для оптимизма

Профессор Н.В. Дроботя<sup>1</sup>, к.м.н. В.В. Калтыкова<sup>1</sup>, А.А. Пироженко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский ГМУ» Минздрава России

<sup>2</sup>ГБУ Ростовской области «Областная клиническая больница № 2»

## РЕЗЮМЕ

Статистические данные свидетельствуют о том, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему является одной из наиболее серьезных проблем кардиологии вследствие ее высокой распространенности среди населения земного шара. Современные требования к лечению больных ХСН предполагают обязательное включение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) в комплексную медикаментозную терапию данного контингента пациентов. Применение АМР является патогенетически обоснованным, поскольку гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с повышением содержания ее конечного продукта альдостерона лежит в основе развития и прогрессирования ХСН. В настоящее время в распоряжении российских врачей имеются два основных представителя класса АМР – спиронолактон и эплеренон. Результаты РКИ EPHESUS и EMPHASIS-HF убедительно продемонстрировали способность эплеренона достоверно снижать риск сердечно-сосудистой смерти вследствие прогрессирования ХСН, а также количество госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Преимуществами эплеренона по сравнению со спиронолактоном являются возможность применения у больных ХСН различной этиологии, в т. ч. после перенесенного инфаркта миокарда, практически полное отсутствие гормонально обусловленных побочных эффектов, низкий риск гиперкалиемии на терапевтических дозах (25–50 мг/сут) и негативных лекарственных взаимодействий.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, спиронолактон, эплеренон, сердечно-сосудистые заболевания.

**Для цитирования:** Дроботя Н.В., Калтыкова В.В., Пироженко А.А. Современные взгляды на патогенетически обоснованную терапию ХСН: у кардиологов есть повод для оптимизма // РМЖ. 2017. № 20. С. 1435–1439.

## ABSTRACT

Modern views on pathogenetically based CHF therapy: cardiologists have a cause for optimism

Drobotya N.V.<sup>1</sup>, Kaltykova V.V.<sup>1</sup>, Pirozhenko A.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital № 2

Statistics show that chronic heart failure (CHF) is still one of the most serious problems in cardiology due to its high prevalence among the world's population. Modern requirements for the treatment of patients with CHF suppose the mandatory inclusion of mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) in the complex drug therapy of this contingent of patients. The use of MRA is pathogenetically justified, since hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system with an increase in the content of its final aldosterone product underlies the development and progression of CHF. Currently, in Russia doctors use two main AMPs - spironolactone and eplerenone. The results of RCTs EPHEUS and EMPHASIS-HF convincingly demonstrated the ability of eplerenone to reduce the risk of cardiovascular death due to the progression of CHF, as well as the number of hospitalizations for CHF. Advantages of eplerenone in comparison with spironolactone are the possibility of using in patients with CHF of different etiology, including after myocardial infarction, almost complete absence of hormonal side effects, low risk of hyperkalemia at therapeutic doses (25-50 mg / day) and negative drug interactions.

**Key words:** chronic heart failure, mineralocorticoid receptor antagonists, spironolactone, eplerenone, cardiovascular diseases.

**For citation:** Drobotya N.V., Kaltykova V.V., Pirozhenko A.A. Modern views on pathogenetically based CHF therapy: cardiologists have a cause for optimism // RMJ. 2017. № 20. P. 1435–1439.

## Введение

В 2016 г. произошел очередной пересмотр клинических рекомендаций по сердечной недостаточности, в результате чего были приняты обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Вполне естественно, что они сфокусировали внимание кардиологов и специалистов смежных областей как на самой проблеме, так и на новых подходах к ведению данного контингента больных.

Председатель рабочей группы по созданию рекомендаций, профессор Петр Пониковский в своем пресс-релизе, приуроченном к выходу рекомендаций, подчеркнул, что сердечная недостаточность (СН) становится заболеванием, которое поддается профилактике и лечению, а внедрение рекомендаций в реальную клиническую практику даст пациентам наилучшие шансы на положительный исход.

Общеизвестны данные о высокой распространенности ХСН среди населения земного шара, которое перешагнуло 50-летний рубеж: в 55-летнем возрасте риск развития СН

в течение оставшейся жизни составляет 33% у мужчин и 28% у женщин. При этом в течение 1 года умирают 17% госпитализированных и 7% стабильных (амбулаторных) пациентов с СН [1, 2].

Существует определенный парадокс относительно статистической информации о сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и их осложнениях, в частности ХСН. С одной стороны, на сегодняшний день мы располагаем мощной доказательной базой относительно успешности применения инновационных препаратов и способов лечения болезни системы кровообращения, позволяющих, по данным различных исследований, значительно и достоверно снизить риск сердечно-сосудистых событий и смерти от кардиальных причин, а с другой – именно сердечно-сосудистая патология с незначительной динамикой по-прежнему вносит весьма весомый вклад в общую структуру смертности населения России [3, 4].

Формулируя требования к рациональному ведению больных, мы традиционно подчеркиваем необходимость обеспечения патогенетически обоснованной терапии, хотя, по сути, это требование является архаичным, поскольку современная терапия не может быть иной. Соответственно, целесообразность той или иной схемы лечения определяется доказанной возможностью воздействия ее компонентов на ведущие патогенетические звенья ССЗ.

### **Патогенез хронической сердечной недостаточности**

О самой ХСН, причинах и механизмах ее развития на сегодняшний день написано так много, что трудно сказать что-то новое. Ведущим звеном патогенеза ХСН является повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на фоне нарушения нейрогенной регуляции кардиогемодинамики со стороны симпатoadrenalовой системы [5].

Хроническая гиперпродукция почками и надпочечниками биологически активных веществ, наряду с воздействием на сердечно-сосудистую систему других внешних и внутренних неблагоприятных факторов, приводит к развитию и прогрессированию артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и их осложнений (таких как инфаркт миокарда (ИМ), патологическое ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), его систолическая и/или диастолическая дисфункция) и, в итоге, к ХСН.

Конечным продуктом РААС является альдостерон, чьи тканевые и гемодинамические эффекты были изначально недооценены, поскольку принадлежность альдостерона к минералокортикоидам, синтезируемым в корковом слое надпочечников, ассоциировала его основные механизмы действия с регуляцией уровней  $K^+$  и  $Na^+$  с целью поддержания гомеостаза жидкости и электролитов в организме [6, 7].

Между тем альдостерон идеально соответствует классическому определению гормонов, которые, как известно, в ничтожно малых количествах оказывают мощнейшие физиологические или, в зависимости от ситуации, патофизиологические эффекты. Как и любой другой гормон, в физиологических концентрациях альдостерон участвует в реализации базисных принципов регуляции разнообразных функций организма. Основным местом выработки альдостерона является клубочковая зона коры надпочечников, в то же время в меньших количествах он продуцируется и другими клетками организма эпителиального и неэпителиального происхождения, расположенными в

структурах головного мозга, миокарде, эндотелии сосудов и др.

В условиях же гиперактивации РААС происходит стойкое повышение концентрации альдостерона, образование и выделение которого регулируются ангиотензином II. Повышение концентрации альдостерона в свою очередь обуславливает формирование целого ряда патологических изменений в сердечно-сосудистой системе, которые условно можно разделить на гемодинамические и структурные.

К гемодинамическим изменениям относятся увеличение объема внутрисосудистой жидкости, вызванное усиленной реабсорбцией натрия, повышение уровня артериального давления (АД), дисфункция эндотелия, снижение вариабельности сердечного ритма, потенцирование вазоконстрикторных эффектов ангиотензина II [8, 9]. Кроме того, снижение уровня таких электролитов, как калий и магний, повышает вероятность развития аритмий.

Структурные нарушения, опосредованные избытком альдостерона, проявляются фиброзом миокарда, снижением содержания кардиомиоцитов, увеличением коллагенового матрикса, что в конечном итоге приводит к гипертрофии и ремоделированию ЛЖ [10]. Альдостерон также активирует симпатический отдел вегетативной нервной системы и стимулирует реакции свободнорадикального окисления, сопровождающиеся апоптозом.

Эффекты любого гормона реализуются при взаимодействии его с соответствующими рецепторами клеток-мишеней, к которым он, по образному выражению, подходит, как «ключ к замку». Главными мишенями альдостерона как основного представителя минералокортикоидов являются дистальные извитые канальцы и собирательные трубочки коркового вещества почек, где происходит усиление реабсорбции натрия и секреции калия. Однако минералокортикоидные рецепторы присутствуют и в других структурах организма, в т. ч. в сердце, эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, что объясняет отмеченные выше негативные кардиоваскулярные эффекты избыточной продукции альдостерона.

### **Рациональная терапия ХСН – антагонисты минералокортикоидных рецепторов**

Таким образом, применение в реальной клинической практике принципов рациональной терапии ХСН подразумевает обеспечение блокады избыточно активированной РААС. Для нивелирования эффектов ангиотензина II успешно используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) [11, 12], однако их применение нередко приводит по механизму обратной связи к повышению синтеза ренина и ангиотензина I, что диктует необходимость добавления  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ), опосредованно блокирующих синтез ренина [13].

Как подчеркивает профессор В.Ю. Мареев, данная схема лечения, позволяющая достоверно улучшать не только клиническое течение заболевания, но и прогноз больных с ХСН, не лишена определенных недостатков. При длительном применении классических ингибиторов РААС (иАПФ, БРА) может развиваться феномен «ускользания блокады синтеза альдостерона», что связано как с наличием АПФ-независимых путей синтеза ангиотензина II, так и с существованием дополнительных стимулов продукции альдостерона [14].

Логично предположить, что одним из способов решения проблемы может быть использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) в комплексной терапии больных ХСН [15], тем более, что изучение возможностей блокады эффектов альдостерона считается одним из перспективных направлений современной медицины, с развитием которого связывают надежды на улучшение результатов лечения больных с различными заболеваниями [16].

Первым из внедренных в клиническую практику препаратов данного класса явился спиронолактон, неселективный конкурентный АМР, сходный по структуре с прогестероном [17]. Этот препарат еще с середины XX в. имел вполне успешную историю применения в клинической практике в качестве диуретика у пациентов с отечным синдромом различного генеза и с АГ [18]. Однако в традиционно используемых тогда высоких дозах спиронолактон не был рекомендован для включения в комбинацию с иАПФ у больных ХСН из-за высокого риска нежелательных явлений.

В то же время упомянутый выше «эффект ускользания» на фоне стандартных ингибиторов требовал поиска дополнительных возможностей для более полной нейрогуморальной блокады РААС в условиях длительного лечения больных ХСН.

Одним из решающих аргументов, позволивших обосновать целесообразность применения спиронолактона в малых дозах (25–50 мг/сут) в комплексной терапии ХСН, стали результаты многоцентрового плацебо-контролируемого исследования RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), включавшего 1663 больных и длившегося 2 года. В нем были получены убедительные доказательства положительного влияния спиронолактона на течение тяжелой СН [19]. Добавление спиронолактона в средней дозе (около 25 мг/сут) к стандартной терапии ХСН у больных с тяжелой ХСН (III–IV ФК по NYHA) и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ снижало риск серьезных осложнений и увеличивало выживаемость пациентов. Так, в группе спиронолактона по сравнению с группой плацебо (стандартная терапия) были достигнуты достоверное снижение общей смертности на 30% и уменьшение количества повторных госпитализаций на 35%. При анализе вторичных конечных точек оказалось, что в группе лечения АМР риск смерти вследствие сердечных причин и прогрессирования ХСН значительно снижались на 31% и 36% соответственно, а риск внезапной смерти – на 29%.

Несмотря на весьма обнадеживающие результаты исследования RALES, применение спиронолактона даже в минимальных дозах сопровождалось развитием ряда побочных эффектов, в частности, гинекомастии (в группе спиронолактона – 10%, в группе плацебо – 1%).

Побочные эффекты данного представителя класса АМР не могли стать неожиданностью, поскольку спиронолактон, являясь неселективным ингибитором минералокортикоидных рецепторов, действует одновременно и как антагонист андрогеновых рецепторов, и как агонист прогестероновых рецепторов [20]. Подобное действие спиронолактона на стероидные рецепторы обуславливает высокую вероятность развития нарушений менструального цикла у женщин, гинекомастии у мужчин, гирсутизма и снижения либидо.

Логично предположить, что достичь снижения частоты побочных эффектов при сохранении высокой эффектив-

## Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

*Эспиро снижает смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесших инфаркт миокарда*



 **акрихин**

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3<sup>1</sup>  
Снижает количество госпитализаций<sup>2</sup>  
Улучшает функцию миокарда<sup>3</sup>

1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson.JF. Et al., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

ности терапии у больных ХСН можно за счет увеличения селективности антагонистов альдостерона в отношении минералокортикоидных рецепторов.

### **Возможности использования эплеренона при ХСН**

В настоящее время к классу АМР, помимо спиронолактона, относятся эплеренон и канренон [21, 22]. Поскольку канренон на сегодняшний день доступен только в Европе, основным «конкурентом» спиронолактона является эплеренон. Оптимизация тактики ведения больных ХСН требует понимания, выбор какого АМР будет наиболее рациональным в плане реализации основных целей лечения ХСН, возможности использования препарата в различных клинических ситуациях, а также минимизации побочных эффектов.

Обсуждая перспективы применения эплеренона у больных ХСН, нельзя не упомянуть два исследования, которые вооружили кардиологов мощной доказательной базой.

В международное двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ EPNESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [23] были включены 6642 больных с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ менее 40%) в ранние сроки после перенесенного ИМ. В 2-х группах сравнения – группе эплеренона и группе плацебо – оценивали эффективность терапии по показателям общей смертности и комбинированному показателю смертности от осложнений ССЗ и частоты первой госпитализации по поводу осложнений ССЗ.

На фоне проводимой терапии в группе эплеренона отмечалось снижение общей смертности на 15% преимущественно за счет уменьшения сердечно-сосудистой смертности, а комбинированный показатель – риск сердечно-сосудистой смерти / госпитализации по поводу осложнений ССЗ – снизился на 13%. Принципиально важен тот факт, что эплеренон, применяемый в низких дозах, демонстрировал благоприятные эффекты даже в ранние сроки после перенесенного ИМ.

В литературе обсуждаются возможные механизмы кардиопротекции, опосредованные эплереноном, у больных ИМ с дисфункцией ЛЖ и признаками ХСН. Основываясь на результатах ряда исследований, можно предположить, что эти механизмы связаны со способностью эплеренона замедлять раннее электрическое и структурное ремоделирование ЛЖ и предотвращать реактивный фиброз в участках, отдаленных от зоны ИМ [24].

Спустя 8 лет после исследования EPNESUS кардиологи получили информацию о результатах другого исследования эплеренона – двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) [25]. В нем приняли участие 2737 больных с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ – 30% и менее или в диапазоне 30–35% при сочетании с расширенным более 130 мс комплексом QRS (по данным ЭКГ)) и ХСН, соответствующей II ФК по классификации NYHA: у 68,9% обследованных ХСН имела ишемическую этиологию, у 30,9% – неишемическую, у 0,2% больных этиология ХСН осталась невыясненной.

Так же, как и в предыдущем исследовании, были сформированы 2 группы пациентов: группа плацебо (на стандартной терапии) и группа, получавшая эплеренон в дополнение к стандартной терапии. Доза эплеренона составляла 25 мг 1 р./сут, спустя 4 нед. терапии дозу препарата,

как правило, повышали до 50 мг 1 р./сут. В течение всего исследования проводился динамический мониторинг уровня калия в сыворотке крови. Продолжительность наблюдения пациентов составила 21 мес.

Первичная конечная точка эффективности в исследовании EMPHASIS-HF была комбинированной и включала кардиоваскулярную смерть и госпитализацию по поводу ХСН. В качестве вторичных конечных точек рассматривались общая смертность и госпитализации по поводу ХСН.

Результаты EMPHASIS-HF убедительно продемонстрировали, что добавление эплеренона к базовой терапии больных с ХСН достоверно уменьшало количество смертельных исходов в результате ССЗ и госпитализаций по поводу СН на 37%, снижало общую смертность на 24%, частоту госпитализаций – на 23%, частоту госпитализаций по поводу СН – на 42%. В связи с очевидным преимуществом эплеренона по сравнению с плацебо исследование было досрочно прекращено.

Анализируя итоги данного исследования, Ю.А. Карпов подчеркивает, что оно продемонстрировало возможность применения эплеренона при лечении ХСН любой этиологии [26]. Результаты клинических исследований и накопленный практический опыт открыли перспективы для успешного применения АМР и, в частности, эплеренона в терапии больных ХСН [27].

Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016 г.) указывают на высокую эффективность использования АМР при лечении пациентов с СН и низкой фракцией выброса, «которые остаются с симптоматикой, несмотря на лечение бета-адреноблокаторами и иАПФ, для снижения риска госпитализации и смерти» (класс рекомендаций – I, уровень доказательности – A).

### **Преимущества применения эплеренона**

Сравнительный анализ терапевтических эффектов двух АМР – спиронолактона и эплеренона, используемых в российской клинической практике, позволяет привести ряд соображений, свидетельствующих в пользу эплеренона.

Во-первых, приведенные выше результаты РКИ EPNESUS и EMPHASIS-HF сформировали доказательную базу для применения эплеренона не только при ХСН любой этиологии, но и, в отличие от спиронолактона, после перенесенного ИМ, в т. ч. в ранние сроки постинфарктного периода для снижения риска сердечно-сосудистой смертности [28].

Во-вторых, эплеренон, как неоднократно подчеркивалось ранее, характеризуется высокой селективностью по отношению к рецепторам альдостерона, в то время как его сродство к рецепторам прогестерона составляет менее 1%, а к андрогеновым рецепторам – менее 0,1%. Селективность спиронолактона ниже: наряду с аффинностью к рецепторам альдостерона он взаимодействует также с андрогеновыми и прогестероновыми рецепторами, с чем связана сравнительно более высокая частота развития гормонально зависимых побочных эффектов: гинекомастии, масталгии, импотенции, гирсутизма, нарушения менструального цикла. Совершенно очевидно, что минимизация побочных эффектов при приеме эплеренона не может не способствовать повышению приверженности терапии больных ХСН.

Несмотря на то, что эплеренон менее активен в отношении минералокортикоидных рецепторов, чем спироно-



лактон, он в значительно меньшей степени по сравнению с последним связывается с белками плазмы крови, что в итоге обеспечивает сравнимый со спиронолактоном эффект [29].

Серьезной проблемой при применении АМР является гиперкалиемия, связанная с их основным механизмом действия. Альдостерон, как известно, увеличивает транспорт ионов натрия из просвета канальцев внутрь клеток за счет влияния на функцию мембранных натриевых каналов эпителия в дистальном отделе нефрона. Повышение реабсорбции натрия сопровождается выведением ионов калия из организма. Соответственно, блокада альдостероновых эффектов может способствовать задержке калия в организме, повышая таким образом риск гиперкалиемии.

Обсуждаемые в литературе результаты различных клинических исследований свидетельствуют о том, что частота развития гиперкалиемии варьирует от 2 до 12% [30]. В частности, в исследовании EMPHASIS-HF гиперкалиемия с уровнем калия в плазме крови более 5,5 ммоль/л возникла у 11,8% пациентов в группе применения эплеренона и у 7,2% больных в группе плацебо. Соответственно, важным моментом ведения больных ХСН на эплереноне является динамический контроль уровня калия в сыворотке крови, как это было сделано в вышеупомянутом исследовании. В клинической практике необходимо также избегать сочетанного применения препаратов, которые могут способствовать развитию гиперкалиемии.

Следует отметить, что нарастание уровня калия у больных с сохраненной функцией почек наблюдается, как правило, при приеме высоких доз эплеренона – свыше 200 мг/сут, в то время как рекомендуемая доза препарата при лечении ХСН составляет 25–50 мг/сут.

С учетом высокой степени коморбидности современных больных перед терапевтами и кардиологами особенно остро стоит вопрос о лекарственных взаимодействиях назначаемых препаратов. Основным путем выведения эплеренона является выведение через печень, где он метаболизируется цитохромом CYP3A4 [31]. На другие системы цитохромов эплеренон не влияет, что позволяет использовать его в комплексной терапии с другими, наиболее часто применяемыми в кардиологии препаратами (лозартаном, симвастатином, амиодароном, метопрололом, варфарином, дигоксином) с минимальным риском последствий негативного лекарственного взаимодействия.

Успех любой медикаментозной терапии напрямую зависит от комплаентности пациента, т. е. от его приверженности лечению. Немаловажным фактором, обеспечивающим приверженность, является экономическая доступность препаратов, поскольку среднестатистический российский больной, как известно, принимает не менее 3–5 препаратов одновременно. Соответственно, как для лечащего врача, так и для больного принципиально важным представляется вопрос о соотношении цены и качества того или иного лекарственного средства. В этой связи, при условии биоэквивалентности оригинальному препарату, рациональным выбором являются, несомненно, дженерики.

На российском фармацевтическом рынке в настоящее время представлен дженерик эплеренона Эспиро (производства компании АО «Акрихин»), который биоэквивалентен оригинальному препарату и, следовательно, может быть эффективно использован по следующим показаниям [32]:

– при ИМ в дополнение к стандартной терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов со стабильной дисфункцией ЛЖ (фракция выброса менее 40%) и клиническими признаками СН после перенесенного ИМ;

– при ХСН в дополнение к стандартной терапии с целью снижения сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с ХСН II ФК по классификации NYHA при сниженной фракции выброса ЛЖ (<35%).

Таким образом, есть все основания полагать, что патогенетически обоснованная с современных позиций терапия ХСН с включением АМР в схему лечения больных позволит существенно улучшить их прогноз и снизить процент сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

### Литература

1. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, 2016 // Российский кардиологический журнал. 2017. № 1(141). С. 7–81 [Rekomendacii ESC po diagnostike i lecheniju ostroj i hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti, 2016 // Rossijskij kardiologičeskij žurnal. 2017. № 1(141). С. 7–81 (in Russian)].
2. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35(42). P. 2950–2959.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Современный образ пациента с ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап) // Сердечная недостаточность. 2011. Т. 12. № 5. С. 255–259 [Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T. i dr. Sovremennij obraz pacienta s HSN v evropejskoj chasti Rossijskoj Federacii (gospital'nyj jetap) // Serdechnaja nedostatochnost'. 2011. T. 12. № 5. С. 255–259 (in Russian)].
4. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных кардиоваскулярными заболеваниями // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. № 14(1). С. 53–62 [Bojcov S.A., Luk'janov M.M., Jakushin C.S. i dr. Ambulatorno-polikliničeskij registr REKVAZA: dannye prospektivnogo nabljudenija, ocenka riska i ishody u bol'nyh kardiovaskuljarnymi zabojevanijami // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2015. № 14(1). С. 53–62 (in Russian)].
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006 [Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T. Hroničeskaja serdechnaja nedostatochnost'. Izbrannye lekcii po kardiologii. M.: GjeOTAR-Media, 2006 (in Russian)].
6. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. № 13(2). С. 263–269 [Podzolkov V.I., Dragomireckaja N.A. Antagonisty al'dosterona. Sovremennye predstavlenija o mehanizmah dejstvija i jeffektah spironolaktona // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2017. № 13(2). С. 263–269 (in Russian)].
7. Guichard J.L., Clark D., Calhoun D.A., Ahmed M.I. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies // Vasc Health Risk Manag. 2013. Vol. 9. P. 321–331.
8. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Кардиоваскулярные эффекты альдостерона // Нefрология. 2008. Т. 12. № 2. С. 36–38 [Karabaeva A.Zh., Esajan A.M., Kajukov I.G. Kardiovaskuljarnye jeffekty al'dosterona // Nefrologija. 2008. T. 12. № 2. С. 36–38 (in Russian)].
9. Атрошенко Е.С. Роль альдостерона в патогенезе хронической сердечной недостаточности и эффективность применения его антагонистов // Медицинские новости. 2012. № 8. С. 4–8 [Atroshhenko E.C. Rol' al'dosterona v patogeneze hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti i jeffektivnost' primenenija ego antagonistov // Medicinskie novosti. 2012. № 8. С. 4–8 (in Russian)].
10. Верткин А.Л., Абдуллаева А.У., Кнорринг Г.Ю. Терапия хронической сердечной недостаточности: возможности эплеренона // Consilium Medicum. 2017. № 1. С. 73–80 [Vertkin A.L., Abdullaeva A.U., Knorring G.Ju. Terapija hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti: vozmožnosti jeplerenona // Consilium Medicum. 2017. № 1. С. 73–80 (in Russian)].
11. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность // Болезни органов кровообращения. М.: Медицина, 1997. С. 663–685 [Belenkov Ju.N. Hroničeskaja serdechnaja nedostatochnost' // Bolezni organov krovoobrašhenija. M.: Medicina, 1997. С. 663–685 (in Russian)].
12. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Ингибиторы АПФ у больных сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. 2008. № 5. С. 22–28 [Shevchenko O.P., Shevchenko A.O. Ingibitory APF u bol'nyh serdechnoj nedostatochnost'ju // Rossijskij kardiologičeskij žurnal. 2008. № 5. С. 22–28 (in Russian)].
13. Максимов М.Л., Стародубцев А.К. Местно b-адреноблокаторов в лечении хронической сердечной недостаточности. Опыт применения Небилета // PMJ. 2006. № 15. С. 1079–1084 [Maksimov M.L., Starodubcev A.K. Mesto b-adrenoblokatorov v lechenii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. Opyt primenenija Nebileta // RMJ. 2006. № 15. С. 1079–1084 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Актуальные вопросы применения $\beta$ -адреноблокаторов в клинической практике: все ли известно практическому врачу?

Профессор Д.В. Небиеридзе

ФГБУ «НМИЦПМ» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре идет речь о назначении  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ) в различных клинических ситуациях. БАБ являются одним из самых эффективных классов препаратов, замедляющих прогрессирование сердечной недостаточности и снижающих сердечно-сосудистую смертность, они оказывают антигипертензивное действие и обладают антиангинальным и кардиопротективным эффектами. Класс БАБ представляет собой неоднородную группу в плане возможностей клинического использования. Ряд БАБ, особенно неселективных, обладают отрицательными эффектами и не могут быть использованы в ряде клинических ситуаций (метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа (СД 2)). Современные суперселективные БАБ не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко применяться в клинической практике, в т. ч. при метаболическом синдроме, СД 2. В обзоре акцент сделан на метопролол тартрат, который имеет наиболее широкую доказательную базу эффективности применения при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Еще одной проблемой, относящейся к БАБ, является нечастое их назначение или использование в недостаточных дозах. В связи с этим практическому врачу необходимо смелее назначать их в рекомендованных терапевтических дозах согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата в различных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:**  $\beta$ -блокаторы, метаболические эффекты, частота сердечных сокращений, метопролол.

**Для цитирования:** Небиеридзе Д.В. Актуальные вопросы применения  $\beta$ -адреноблокаторов в клинической практике: все ли известно практическому врачу? // РМЖ. 2017. № 20. С. 1440–1443.

## ABSTRACT

Topical issues of the use of  $\beta$ -adrenoblockers in clinical practice: is everything known to a practical doctor?

Nebieridze D.V.

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow

The review presents topical issues of the appointment of  $\beta$ -blockers in various clinical situations.  $\beta$ -blockers have antihypertensive effect and possess antianginal and cardioprotective effects.  $\beta$ -blockers are one of the most effective classes of drugs that slow the progression of heart failure and reduce cardiovascular mortality. The  $\beta$ -blockers are a heterogeneous class of the drugs in terms of the opportunities of their clinical use. A number of  $\beta$ -blockers, especially non-selective ones, have negative effects and can not be used in a number of clinical situations (metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus). Modern super selective  $\beta$ -blockers do not have these negative effects and can be widely used in clinical practice, including metabolic syndrome, diabetes mellitus (DM) type 2. The review focuses on metoprolol tartrate, which has the most extensive evidence base of its efficiency in cardiovascular diseases (CVD). Another problem related to  $\beta$ -blockers is their infrequent appointing or underdosing. In this regard, a practical doctor should be bolder in appointing them in the recommended therapeutic doses according to the instructions for the medical use of the drug in various clinical situations.

**Key words:**  $\beta$ -blockers, metabolic effects, heart rate, metoprolol.

**For citation:** Nebieridze D.V. Topical issues of the use of  $\beta$ -adrenoblockers in clinical practice: is everything known to a practical doctor? // RMJ. 2017. № 20. P. 1440–1443.

Современную кардиологическую практику невозможно представить без  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ). Этот класс препаратов длительное время применяется в клинической практике при различных ССЗ. Кроме антигипертензивного действия БАБ обладают антиангинальным и кардиопротективным эффектом за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде. БАБ являются одним из самых эффективных классов препаратов, замедляющих прогрессирование сердечной недостаточности и снижающих смертность. Целесообразность использования БАБ при артериальной

гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) нашла отражение в соответствующих современных клинических рекомендациях [1–3]. Широкому использованию БАБ, безусловно, способствуют их высокая эффективность, относительная дешевизна и доступность.

БАБ наряду с диуретиками были первыми из антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность в плане не только адекватного контроля артериального давления (АД), но и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. В опубликованном в начале 1990-х гг.

метаанализе исследований было отмечено, что использование БАБ и диуретиков приводит к снижению риска ИБС на 14–16%, а инсультов – на 42% [4, 5].

Вместе с тем ряд вопросов, связанных с применением БАБ, требует обсуждения. Во-первых, несмотря на доказанную эффективность БАБ, во многих клинических ситуациях в реальной практике назначаются они не так часто. Даже в западных странах у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), эти препараты назначаются в 58% случаев, причем только 11% пациентов получают их в эффективных дозах [6]. Во многом это связано с опасением врачей относительно развития побочных эффектов: брадикардии, бронхоспазма, отрицательных метаболических эффектов. Особенно широко в последние годы обсуждается проблема отрицательных метаболических эффектов, ограничивающих применение БАБ, в частности при метаболическом синдроме и СД 2.

Еще в ранних исследованиях было показано, что БАБ нарушают толерантность к глюкозе вследствие ухудшения чувствительности тканей к инсулину и нарушения его секреции поджелудочной железой. Так, в результате 6 мес. лечения как неселективными, так и кардиоселективными БАБ достоверно снижалась чувствительность тканей к инсулину у больных с АГ [7, 8]. Однако пропранолол, неселективный БАБ, в большей степени влияет на чувствительность к инсулину, чем селективные БАБ, такие как атенолол или метопролол. С другой стороны, в двойном слепом сравнительном исследовании длительностью 48 нед. атенолол приводил к снижению чувствительности тканей к инсулину на 23%, в то время как ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) трандолаприл оказался метаболически нейтральным [9]. При этом было показано, что отрицательное влияние БАБ на чувствительность тканей к инсулину сохраняется на протяжении длительного времени.

Выраженное отрицательное влияние неселективных БАБ на толерантность к глюкозе обусловлено ухудшением чувствительности к инсулину и нарушением его образования в поджелудочной железе, опосредованными через  $\beta_2$ -рецепторы [10, 11]. Селективные БАБ также могут оказывать отрицательное влияние на углеводный обмен, но при условии, что назначаются в высоких дозах, т. е. выше тех, которые рекомендованы в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

В ряде исследований показано, что БАБ, в большей степени неселективные, могут оказать негативное влияние на липидный профиль, повышая уровень триглицеридов (ТГ) и снижая уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [12, 13].

Опасения по поводу использования БАБ при метаболических нарушениях и СД усилились после анализа крупномасштабных исследований, показавших, что в группах пациентов, принимавших БАБ, частота развития СД была достоверно выше, чем при лечении антагонистами кальция, ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов к ангиотензину II [14–16]. Необходимо учесть, что в этих исследованиях в качестве БАБ использовался атенолол. Однако некоторые исследователи решили отрицательные метаболические эффекты атенолола распространить на весь класс БАБ, чтобы исключить их из арсенала лечения пациентов с неосложненной АГ, оставляя этот класс препаратов только для вторичной профилактики [17]. При этом критики БАБ почему-то забывают, что существуют высоко-

коселективные препараты, возможности использования которых значительно расширились, в т. ч. и у больных с метаболическими нарушениями и СД.

В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ неизменно отмечается, что отрицательные метаболические эффекты БАБ не распространяются на современных их представителей: небиволол, карведилол, метопролол и бисопролол [1]. Одним из широко применяемых препаратов является метопролол – селективный антагонист  $\beta_1$ -адренорецепторов, применяющийся в кардиологии более 40 лет. Он имеет широкую доказательную базу в плане эффективности и безопасности у различных категорий пациентов: с АГ, ИБС и ХСН. Особенно это касается метопролола тартрата, применявшегося в крупных клинических рандомизированных исследованиях, результаты которых стали основой для разработки стратегии лечения тяжелых кардиологических больных.

Метопролол тартрат является единственным БАБ, доказавшим эффективность в плане влияния на конечные точки в сравнительном исследовании у пациентов с неосложненной АГ. В исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives), в котором участвовали 3234 пациента мужского пола 40–64 лет с диастолической АГ (диастолическое АД выше 100 мм рт. ст.), оценивалась эффективность метопролола в плане снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (внезапная смерть и ИМ). Группа сравнения (1635 больных) получала терапию тиазидным диуретиком. Результаты исследования показали преимущество метопролола в предотвращении коронарной смерти, фатального и нефатального ИМ. С учетом одинакового антигипертензивного эффекта в обеих группах было выдвинуто предположение о наличии у метопролола дополнительного протективного действия [18].

Если при неосложненной АГ преимущество имеют суперселективные БАБ, то при ИБС ситуация несколько иная и выбор  $\beta$ -блокаторов более широк. Более того, атенолол, который критикуют в связи с его отрицательными метаболическими эффектами, имеет доказательную базу эффективности применения при стабильной протекающей ИБС. В крупномасштабном исследовании INVEST, в котором участвовали более 2200 пациентов с АГ и ИБС, сравнивалась эффективность верапамила и атенолола в отношении влияния на конечные точки. При этом была отмечена одинаковая эффективность обеих стратегий лечения, было установлено, что вне зависимости от характера лечения его успех во многом зависел от адекватного снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Наиболее выраженное снижение относительного риска развития нефатального ИМ, смерти или инсульта наблюдалось при достижении ЧСС покоя 55–60 уд./мин [19]. Более того, у пациентов, перенесших ИМ, доказательную базу эффективности имеют и некоторые неселективные БАБ – тимолол и пропранолол.

На фоне лечения БАБ увеличивается толерантность к физической нагрузке, снижается число приступов стенокардии и эпизодов безболевой ишемии миокарда. Кроме того, доказана эффективность этой группы препаратов у пациентов, перенесших ИМ, в плане профилактики повторного инфаркта и сердечно-сосудистой смертности.

Наибольшее количество исследований посвящено применению метопролола тартрата. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MIAMI (Metoprolol in

acute myocardial infarction), в котором участвовали 5778 больных с подозрением на острый ИМ, было показано положительное влияние метопролола (200 мг/сут после дробного внутривенного введения) в ранние сроки поступления в стационар на ближайший прогноз. Оценивали смертность, частоту развития осложнений (фибрилляции желудочков, суправентрикулярных аритмий) в течение 15 дней. Среди больных с высоким риском неблагоприятного исхода (примерно 30% включенных больных) отмечено снижение смертности на 29%. Наиболее значительный эффект был достигнут в группах больных с подтвержденным ИМ, которым лечение начато в течение первых 7 ч от поступления. В группе метопролола частота суправентрикулярных аритмий, необходимость применения сердечных гликозидов, антиаритмических, наркотических средств были достоверно меньше [20].

В исследовании Göteborg Metoprolol Trial., в которое были включены пациенты 40–74 лет, поступившие в стационар с подозрением на острый ИМ в течение 48 ч от начала развития симптомов, были рандомизированы на группы метопролола и плацебо [21]. После дробного введения 15 мг метопролола внутривенно переходили на пероральный прием метопролола тартрата в дозе 200 мг/сут. Смертность в группе лечения метопрололом оказалась достоверно ниже как в течение первых 3 мес. наблюдения (10 против 19%,  $p=0,036$ ), так и в течение 1 года (21 против 27%,  $p=0,0099$ ).

В исследовании TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) II-B Study из 1434 больных с ИМ, получивших тромболитическую терапию, у половины была начата терапия метопрололом в 1-е сут с внутривенного введения, а остальные получали метопролол только на 6-е сут в дозе 50 мг 2 р./сут с увеличением в дальнейшем суточной дозы до 200 мг. В группе ранней терапии достоверно реже регистрировались эпизоды ишемии и рецидивы ИМ в течение первой недели [22].

В исследовании RIMA (Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto) с применением каптоприла или метопролола или их комбинации в 1-е сут острого ИМ оценивалось влияние вышеперечисленных режимов лечения на прогноз в течение 6 мес. Лечение метопрололом ассоциировалось со снижением числа чрескожной реваскуляризации, меньшим числом побочных эффектов [23].

Благоприятное влияние метопролола на прогноз (смертность и развитие повторного ИМ) в течение 3 лет установлено в исследовании SMT (Stockholm Metoprolol Trial). В данном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании были сформированы две группы: плацебо (147 человек) и метопролол 100 мг 2 р./сут (154 человека). Рандомизация проводилась с 11-го по 18-й день от развития ИМ, наблюдение длилось 36 мес. Результаты продемонстрировали снижение общей смертности, частоты повторного ИМ, внезапной сердечной смерти, а также цереброваскулярных событий и аортокоронарного шунтирования в группе лечения. Наиболее выраженный эффект наблюдался у больных с распространенным ИМ [24].

Есть данные, свидетельствующие о том, что применение метопролола в 1-е сут у больных с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергающихся первичной ангиопластике коронарных артерий, ассоциировано с меньшей зоной инфаркта, большей фракцией выброса левого желудочка, определенными с помощью магнитно-резонансной томографии на 5–7-й день ИМ [25].

На российском рынке одну из лидирующих позиций занимает препарат Эгилок. В клинических исследованиях подтверждена его эффективность по основным показаниям – при АГ, ИБС, аритмии [26–28].

Важной проблемой, связанной с применением БАБ, является применение недостаточных доз препаратов, особенно у пациентов с ИБС и ХСН. Как известно, критерием эффективности терапии БАБ при ИБС является достижение целевого уровня ЧСС. Показано, что оптимальной при лечении БАБ является ЧСС 55–60 в минуту [29]. К сожалению, как уже отмечалось, на практике БАБ часто либо не назначаются, либо назначаются в неэффективных дозах. По данным международных регистров, частота достижения целевой ЧСС в реальной клинической практике не превышает 22%. В многоцентровом российском исследовании с участием 399 пациентов со стабильной стенокардией I–III функционального класса и сопутствующей первичной АГ, принимающих любой БАБ на протяжении 2 мес. и более без изменений дозы в течение последних 4 нед. до включения в программу, было установлено, что доля пациентов, достигающих целевой ЧСС в покое, в реальной клинической практике составляет 15,5% [30].

Аналогичная ситуация с использованием недостаточных доз БАБ наблюдается и при их использовании у пациентов с ХСН. В связи с этим необходимо проанализировать данные исследования MERIT HF с применением метопролола сукцината CR/XL, результаты которого имеют важное клиническое значение. MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) было многоцентровым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, в которое был включен 3991 пациент с ХСН (II–IV класс по NYHA) и фракцией выброса 40% и меньше [31]. Большинство больных получали сопутствующую терапию диуретиками, ингибиторами АПФ и дигоксином. Пациенты рандомизировались для приема метопролола сукцината CR/XL либо плацебо. Начальная доза метопролола сукцината CR/XL составляла 12,5–25 мг/сут. В течение 6 нед. дозу препарата увеличивали до 100 мг/сут, а в последующем – до 200 мг/сут (однократно) при условии компенсированной гемодинамики (к концу исследования доза колебалась в среднем от 60 до 100 мг/сут). Исследование MERIT-HF было прекращено досрочно, когда стало ясно, что в группе активной терапии смертность значительно ниже, чем в группе плацебо. Смертность от сердечно-сосудистых причин среди пациентов, получавших метопролола сукцинат CR/XL, была ниже на 38% ( $p=0,00003$ ), смертность от прогрессирующей ХСН – на 49% ( $p=0,0023$ ), риск внезапной смерти – на 41% ( $p=0,0002$ ).

Вместе с тем в реальной клинической практике врачи при ХСН редко назначают такие высокие дозы БАБ, как в исследовании MERIT-HF. Это связано, как уже было упомянуто, с опасением врачей относительно развития побочных эффектов. Однако малые дозы БАБ не приводят к полной блокаде рецепторов и не могут быть эффективными в различных клинических ситуациях.

### Заключение

Класс БАБ представляет собой неоднородную группу в плане возможностей клинического использования. Критика БАБ отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практического врача, который всегда должен задавать себе вопрос: о каких клинических ситуациях и БАБ

идет речь. Некоторые БАБ, особенно неселективные, обладают отрицательными метаболическими эффектами и в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы (метаболические нарушения, СД 2). Современные суперселективные БАБ не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в т. ч. при метаболическом синдроме и СД 2. При назначении БАБ пациентам с ИБС и ХСН необходимо использовать высокие дозы. Опираясь на большую доказательную базу, практический врач должен шире назначать метопролол тартрат в рекомендованных терапевтических дозах согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата в различных клинических ситуациях.

### Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. В пересмотр // Кардиологический вестник. 2015. № 1. Т. 10. С. 3–30 [Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii. Rossijskie rekomendacii. V peresmotr // Kardiologicheskij vestnik. 2015. № 1. T. 10. S. 3–30 (in Russian)].
2. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца: Клинические рекомендации МЗ РФ, 2013 г. РКНПК [Электронный ресурс], 10.12.2014. URL: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii> [Diagnostika i lechenie hronicheskoj ishemichej bolezni serdca: Klinicheskie rekomendacii MZ RF, 2013 g. RKNPK [Elektronnyj resurs], 10.12.2014. URL: <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii> (in Russian)].
3. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН // Сердечная недостаточность. 2013. Т. 14. № 7 (81). С. 379–472 [Nacional'nye rekomendacii OSSN, RKO i RN MOT po diagnostike i lecheniju HSN // Serdechnaja Nedostatochnost'. 2013. T. 14. № 7 (81). S. 379–472 (in Russian)].
4. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure – an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context // Lancet. 1990. Vol. 335. P. 827–838.
5. Kaplan M. Metabolic Aspects of Hypertension. Science press. 1994. London.
6. Viskin S., Kitzis I., Lev E. et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice // JACC. 1995. Vol. 25. P. 1327–1332.
7. Berne C., Pollare T., Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors // Diabetes Care. 1991. Vol. 14 (4). P. 39–47.
8. Lithell H. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism // Diabetes Care. 1991. Vol. 14. P. 203–209.
9. Reneland R., Alvares E., Andersson P.L. et al. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not by ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril // J.Hum. Hypertens. 2000. Vol. 14. P. 175–180.
10. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Propranolol or HCTZ alone for the initial treatment of hypertension. IV. Effect on plasma glucose and glucose tolerance // Hypertension. 1985. Vol. 7. P. 1008–1016.
11. The Working Group on Hypertension in diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus. Final report // Arch Int. Med. 1987. Vol. 147. P. 830–842.
12. Pool P.E., Seagren S.C., Salel A.F. Metabolic consequences of treating hypertension // Am J Hypertens. 1991. Vol. 4. P. 494–502.
13. Weidmann P., Feffer C., Saxenhofer H. et al. Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs // Drugs. 1988. Vol. 35 (6). P. 118–134.
14. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial // JAMA. 2003. Vol. 290(21). P. 2805–2816.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic // JAMA. 2002. Vol. 288. P. 2981–2997.
16. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 995–1003.
17. Beevers D.G. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? // Lancet. 2005. Vol. 366. P. 1510–1512.
18. Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension: morbidity results from the MAPHY Study // Hypertension. 1991. Vol. 17. P. 579–588.
19. Kolloch R., Legler U.F., Champion A. et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST) // Eur Heart J. 2008. Vol. 29. P. 1327–1334.
20. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group // Eur Heart J. 1985. Vol. 6(3). P. 199–226.
21. Herlitz J., Waagstein F., Lindqvist J. et al. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (a subgroup analysis of the Goteborg Metoprolol Trial) // Am J Cardiol. 1997. Vol. 80(9B). P. 401–441.
22. Roberts R., Rogers W.J., Mueller H.S. et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study // Circulation. 1991. Vol. 83(2). P. 422–437.
23. Coletta C., Ricci R., Ceci V. et al. Effects of early treatment with captopril and metoprolol singly or together on six-month mortality and morbidity after acute myocardial infarction. Results of the RIMA (Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto) study // The RIMA researchers // G Ital Cardiol. 1999. Vol. 29(2). P. 115–124.
24. Olsson G., Rehnqvist N., Sjogren A. et al. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity // J Am Coll Cardiol. 1985. Vol. 5(6). P. 1428–1437.
25. Ibanez B., Macaya C., Sanchez-Brunete V. et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial // Circulation. 2013. Vol. 128(14). P. 1495–1503.
26. Яковлев В.Т. Опыт применения кардиоселективного β-адреноблокатора Эгилока (метопролола) для лечения нарушений сердечного ритма // Консилиум. 2001. Т. 1 (19). С. 22 [Jakovlev V.T. Opyt primeneniya kardioselektivnogo β-adrenoblokatora Jegiloka (metoprolola) dlja lechenija narushenij serdechnogo ritma // Konsilium. 2001. T. 1 (19). S. 22 (in Russian)].
27. Подзолков В.И., Исайкина О.Ю., Самойленко В.В., Маколкин В.И. Клиническая эффективность β-адреноблокатора метопролола у больных гипертонической болезнью // Росс. кардиол. журнал. 2000. Т. 4. С. 41–44 [Podzolkov V.I., Isajkina O.Ju., Samojlenko V.V., Makolkin V.I. Klinicheskaja jeffektivnost' β-adrenoblokatora metoprolola u bol'nyh gipertonicheskoj bolezni'ju // Ross. kardiol. zhurnal. 2000. T. 4. S. 41–44 (in Russian)].
28. Кулешова Э.В., Лоховицина Н.Л., Цай Н.В. Антиангинальная и антиишемическая активность Эгилока R у больных стенокардией напряжения // Клини. фармакол. терапия. 2001. Т. 1. С. 85–87 [Kuleshova J.e.V., Lohovicina N.L., Caj N.V. Antianginal'naja i antiishemicheskaja aktivnost' JegilokaR u bol'nyh stenokardiej naprjazhenija // Klin. farmakol. terapija. 2001. T. 1. S. 85–87 (in Russian)].
29. Gibbons R.J., Chatterjee K., Daley J. et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina) // J Am Coll Cardiol. 1999. Vol. 33(7). P. 2092–2197.
30. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К., Хомицкая Ю.В., Шаваров А.А. Достижение целевого уровня частоты сердечных сокращений покоя у пациентов со стабильной стенокардией и артериальной гипертензией на фоне терапии β-адреноблокаторами в реальной клинической практике // Кардиология. 2013. № 7. С. 1–11 [Kobalava Zh.D., Kijakbaev G.K., Homickaja Ju.V., Shavarov A.A. Dostizhenie celevogo urovnja chastoty serdechnyh sokrashhenij pokoja u pacientov so stabil'noj stenokardiej i arterial'noj gipertoniej na fone terapii β-adrenoblokatorami v real'noj klinicheskoy praktike // Kardiologija. 2013. № 7. S. 1–11 (in Russian)].
31. The MERIT-HF investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // Lancet. 1999. Vol. 353. P. 2001–2007.

# Роль блокаторов ангиотензиновых рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности

Д.м.н. А.Г. Овчинников

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

В настоящей обзорной статье освещены роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в формировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) и способы подавления ее при помощи ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов являются одним из основных классов препаратов, используемых для лечения сердечной недостаточности (СН). При этом кандесартан за счет своего исключительно высокого сродства к ангиотензиновым рецепторам 1 типа обеспечивает максимально длительную блокаду тканевой РААС. Представлены результаты основных клинических исследований по оценке клинической и прогностической эффективности блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных с хронической систолической и диастолической СН. Описано влияние данного класса препаратов на гемодинамику, структурную перестройку левого желудочка (ЛЖ) сердца, клиническое состояние и выживаемость пациентов с ХСН. Приведены практические рекомендации и советы, касающиеся особенностей применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов в различных клинических ситуациях – при лечении артериальной гипертензии и СН с сохранной фракцией выброса ЛЖ, при которых препараты данного класса (прежде всего кандесартан) обладают высоким терапевтическим потенциалом по влиянию на течение заболевания.

**Ключевые слова:** ренин-ангиотензин-альдостероновая система, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, диастолическая дисфункция, сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, систолическая сердечная недостаточность.

**Для цитирования:** Овчинников А.Г. Роль блокаторов ангиотензиновых рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности // РМЖ. 2017. № 20. С. 1444–1451.

## ABSTRACT

The role of angiotensin receptor blockers in the treatment of chronic heart failure  
Ovchinnikov A.G.

National Research Medical Center of Cardiology, Moscow

The article highlights the role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the formation of chronic heart failure (CHF) and methods of its suppressing with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. Angiotensin receptor blockers are one of the main classes of drugs used to treat heart failure. At the same time, candesartan, due to its exceptionally high affinity for angiotensin type 1 receptors, provides the longest possible blockade of tissue RAAS. The results of the main clinical studies on the evaluation of clinical and prognostic efficacy of angiotensin receptor blockers in patients with chronic systolic and diastolic heart failure are presented. The article describes the influence of this class of drugs on hemodynamics, structural re-arrangement of the left ventricle of the heart, clinical state and survival of patients with CHF. The review presents practical recommendations on the features of the use of angiotensin receptor blockers in various clinical situations - in the treatment of heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction and arterial hypertension, where this class of drugs (particularly candesartan), has a high therapeutic potential for influencing the course of the disease.

**Key words:** renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin receptor blockers, diastolic dysfunction, heart failure with preserved ejection fraction, systolic heart failure.

**For citation:** Ovchinnikov A.G. The role of angiotensin receptor blockers in the treatment of chronic heart failure // RMJ. 2017. № 20. P. 1444–1451.

## Введение

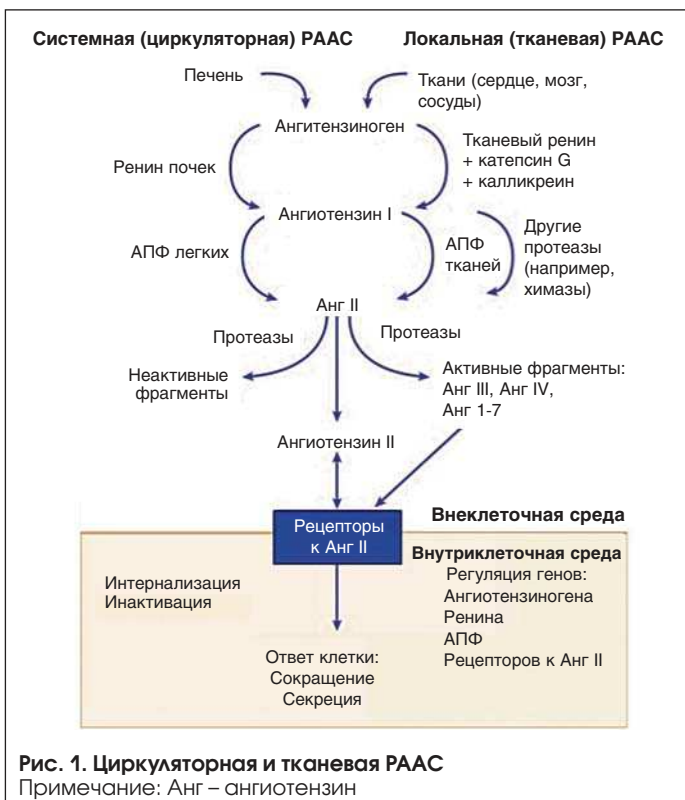
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН). Сорок лет назад важнейшим достижением в лечении ХСН было обнаружение выраженной зависимости насосной функции ЛЖ от сопротивления выбросу со стороны сосудов большого круга кровообращения. И действительно, прямые вазодилататоры сдвигают кривую функции желудочка вверх и влево и тем самым увеличивают сердечный выброс без существенных изменений артериального давления. В свою очередь венодилататоры перераспределяют кровотоки в пользу периферии, что благоприятным образом сказывается на давлении наполнения желудочков. В отличие от гидралазина, действующего на артериолы, и нитратов, уменьшающих тонус вен и повышающих податливость ар-

терий, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) оказывают сбалансированный эффект на артериолы, артерии и вены. Раньше основным механизмом действия ингибиторов АПФ и БАР в условиях СН считалось уменьшение вазоконстрикции за счет уменьшения содержания ангиотензина II в крови (в случае ингибиторов АПФ) или блокады ангиотензиновых рецепторов (в случае БАР). Однако впоследствии оказалось, что свои основные положительные эффекты при СН ингибиторы АПФ и БАР оказывают за счет подавления активности тканевых РААС, имеющих в сердце, сосудистой стенке и почках. В результате этого замедляется структурная перестройка в сосудах и миокарде, подавляются процессы воспаления и атерогенеза, уменьшается риск тромбоза и приостанавливается прогрессия дисфункции почек [1].

### РААС и способы подавления ее активности

За последние два десятилетия стало очевидно, что помимо почек и легких, участвующих в функционировании циркулирующей РААС, ряд органов и тканей могут самостоятельно экспрессировать все компоненты РААС и тем самым образовывать ангиотензин II. Так, ангиотензин II в головном мозге образуется исключительно за счет действия локальных внутримозговых РААС, поскольку компоненты циркулирующей РААС не проходят через гематоэнцефалический барьер. Факт наличия локальных РААС и их участия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний был подтвержден в ходе многочисленных экспериментов на трансгенных животных [2]. Об этом косвенно говорит и то, что положительные клинические эффекты блокаторов РААС не могут быть полностью объяснены лишь с позиций их вазодилатирующего (гипотензивного) действия – налицо «глубинное» воздействие на тканевом уровне.

Локальные РААС оказывают многочисленные эффекты, специфические для каждого органа и ткани, и их активность не зависит от циркулирующей РААС. В отличие от циркулирующей РААС в тканевых РААС образование ангиотензина II идет не только за счет АПФ, но и за счет других протеаз, что до определенной степени снижает влияние ингибиторов АПФ, однако никак не сказывается на эффектах БАР, действующих ниже по цепочке РААС (рис. 1). Локальные РААС найдены в головном мозге, сердце, сосудистой стенке, почках, глазах, поджелудочной железе, половых органах, лимфатической системе и жировой ткани [3]. Циркулирующая РААС оказывает острые гемодинамические эффекты, в то время как с тканевыми РААС связаны медленно развивающиеся хронические эффекты, которые как раз и оказывают повреждающее воздействие: запускаются процессы структурной перестройки (ремоделирования) миокарда, в коронарных сосудах стимулируется атеросклероз, прогрессивно ухудшается функция почек [3].



Между БАР и ингибиторами АПФ имеются определенные различия (рис. 1). Ингибиторы АПФ подавляют образование ангиотензина II из ангиотензина I под действием АПФ, но не влияют на альтернативные пути образования ангиотензина II. Блокаторы же ангиотензиновых рецепторов устраняют действие ангиотензина II на  $AT_1$ -рецепторы независимо от пути его образования. Кроме того, БАР косвенно вызывают активацию  $AT_2$ -рецепторов. В организме существуют несколько неферментных путей образования ангиотензина II из ангиотензина I (например, через миокардиальные химазы), что может способствовать стойкому присутствию ангиотензина как в кровотоке, так и на тканевом уровне, несмотря на регулярный прием ингибиторов АПФ [4]. Собственно, этот феномен ускользания синтеза ангиотензина II из-под действия ингибиторов АПФ в свое время и явился предпосылкой для создания БАР – препаратов, конкурентно блокирующих  $AT_1$ -рецепторы. Именно через стимуляцию этих рецепторов ангиотензин II «реализует» все свои негативные эффекты на сердечно-сосудистую систему. Хроническая активация этих рецепторов вызывает мощнейший прогипертрофический импульс, запускающий процессы структурной перестройки сердца и сосудов. При приеме БАР по механизму отрицательной обратной связи концентрация ангиотензина II в крови повышается в несколько раз [5]. Поскольку современные БАР не блокируют ангиотензиновые рецепторы типа 2 ( $AT_2$ -рецепторы), повышение уровня ангиотензина II вызывает активацию этих рецепторов [1]. Воздействие ангиотензина II на  $AT_2$ -рецепторы во многом носит защитный характер, оказывая антипролиферативное и антифибротическое действие [6], хотя при этом могут запускаться процессы апоптоза [7]. Важно, что при приеме БАР, несмотря на увеличение содержания ангиотензина II, плотность  $AT_2$ -рецепторов на поверхности клеток не снижается [5].

БАР значительно различаются друг от друга по характеру блокады  $AT_1$ -рецепторов. Сродство препаратов к  $AT_1$ -рецепторам убывает в следующем порядке: кандесартан > ирбесартан > телмисартан = валсартан > лозартан [8]. Наивысшее сродство к  $AT_1$ -рецепторам кандесартана обеспечивает исключительную длительность взаимодействия препарата с  $AT_1$ -рецепторами. Период полудиссоциации кандесартана из взаимодействия с  $AT_1$ -рецепторами составляет 2,5 ч, в то время как у других БАР он длится всего несколько минут, и к моменту приема очередной дозы кандесартана доля  $AT_1$ -рецепторов, остающихся заблокированными, существенно выше, чем при приеме других БАР [9, 10]. Столь большая продолжительность взаимодействия кандесартана с  $AT_1$ -рецепторами имеет важнейшее значение для блокирования прежде всего тканевых РААС, от которых как раз и зависит структурная перестройка сердца при СН (см. выше).

### Две основные формы сердечной недостаточности

В сознании врачей укоренилось представление о СН как о состоянии, при котором сократимость ЛЖ должна обязательно снижаться (так называемая систолическая сердечная недостаточность (ССН)). Однако в действительности примерно половина больных с СН имеют сохранную фракцию выброса. Считается, что в основе СН с сохранной фракцией выброса (СНСФВ) лежит нарушение диастолической функции ЛЖ, поэтому данную форму заболевания часто называют диастолической СН. СНСФВ – это не менее тяжелое заболевание, чем систолическая недоста-

точность: 5-летняя выживаемость при ней составляет 50%, а риск повторных госпитализаций превышает 50% за первые 6 мес. после выписки [11, 12]. Более того, у больных с СНСФВ, в отличие от больных с ССН, прогноз на протяжении двух последних десятилетий несколько не улучшается, что связано с отсутствием средств лечения этого заболевания, способных улучшить прогноз. На сегодняшний день ни один класс препаратов, улучшающих выживаемость при ССН, не доказал того же при СНСФВ [13], что во многом объясняется принципиально иными механизмами развития этого заболевания по сравнению с ССН. Но и при СНСФВ блокаторы ангиотензиновых рецепторов имеют высокий терапевтический потенциал по влиянию на течение заболевания, и прежде всего это касается кандесартана [14]. Особенности применения БАР будут рассмотрены отдельно для каждой формы ХСН.

### Лечение систолической сердечной недостаточности с помощью БАР

Блокаторы РААС (ингибиторы АПФ и БАР) способствуют улучшению прогноза больных с ССН и уменьшают выраженность симптомов посредством торможения процессов структурной перестройки сердца и даже их обратного развития. Ингибиторы АПФ и БАР давно стали краеугольным камнем современной терапии ССН. Хотя оба класса препаратов оказывают сопоставимые клинические и гемодинамические эффекты [1], на сегодняшний день препаратами выбора для лечения ССН являются ингибиторы АПФ [14]. Это объясняется тем простым фактом, что в отношении ингибиторов АПФ накоплена существенно большая доказательная база, поскольку эти препараты гораздо раньше, нежели БАР, появились на фармацевтическом рынке [1].

Влияние БАР на гемодинамику. Первичным острым гемодинамическим эффектом при приеме БАР и ингибиторов АПФ является вазодилатация. Ингибиторы АПФ и БАР вызывают дозозависимое снижение центрального венозного давления, давления заклинивания легочной артерии и общего периферического сосудистого сопротивления и повышение сердечного индекса [15, 16]. Эти изменения гемодинамики носят стойкий характер, не сопровождаются повышением ЧСС, нейрогуморальной активацией или развитием тахифилаксии (быстрым снижением лечебного эффекта при повторном применении лекарственного средства) [15, 16]. В нескольких исследованиях было показано, что у больных с ССН добавление БАР «сверху» ингибиторов АПФ оказывает дополнительное положительное воздействие на гемодинамику и нейрогуморальный профиль [15, 17]. Это косвенно подтверждается результатами клинических исследований, согласно которым уровень ангиотензина II остается повышенным, несмотря на постоянный прием ингибиторов АПФ [18].

Влияние БАР на структурную перестройку левого желудочка. Влияние БАР на структурную перестройку ЛЖ изучено не столь полно, как в случае ингибиторов АПФ. В дополнительном исследовании, выполненном в рамках испытания ELITE, сравнивали влияние БАР лозартана и ингибитора АПФ каптоприла на ремоделирование ЛЖ по данным скинтиграфии миокарда у пожилых больных с ССН [19]. Спустя 48 нед. лечения в обеих группах наблюдалось сопоставимое уменьшение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ. McKelvie et al. в рамках пилотного испытания RESOLVD сравнили влияние монотера-

пии БАР кандесартаном и ингибитором АПФ эналаприлом, а также комбинации этих препаратов на показатели ремоделирования ЛЖ [20]. Спустя 43 нед. в группе комбинированного лечения было выявлено достоверное уменьшение конечно-систолического объема ЛЖ по сравнению с таковым в группах монотерапии, что позволяет предполагать дополнительное положительное влияние сочетанного приема ингибиторов АПФ и БАР на структурную перестройку ЛЖ у больных с ССН. Однако поскольку в группе комбинированного лечения отмечалось более выраженное снижение АД, нет полной уверенности, что это дополнительное влияние на ремоделирование связано именно с улучшением структуры и свойств миокарда, а не всего лишь с более выраженным снижением посленагрузки на ЛЖ.

На сегодняшний день самым крупным испытанием, посвященным вопросу более выраженного влияния на процессы ремоделирования комбинации ингибиторов АПФ и БАР, явилось исследование VALIANT, в котором изучали влияние БАР валсартана и ингибитора АПФ каптоприла у постинфарктных больных с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ / ССН [21]. Результаты дополнительного исследования, выполненного в рамках этого испытания, не поддерживают точку зрения о дополнительном положительном влиянии комбинированной терапии на ремоделирование ЛЖ: в группе комбинированного приема валсартана и каптоприла отмечались такое же уменьшение конечно-диастолического объема и повышение фракции выброса ЛЖ, что и в группах монотерапии этими препаратами [22]. Таким образом, на сегодняшний день нет убедительных доказательств более выраженного влияния комбинированной терапии ингибиторами АПФ и БАР на процессы структурной перестройки ЛЖ у больных с ССН по сравнению с монотерапией этими препаратами.

Влияние БАР на клиническое состояние. У больных с ССН БАР способствуют улучшению переносимости нагрузок и уменьшению выраженности симптомов. Так, прием лозартана в течение 12 нед. сопровождался уменьшением выраженности симптомов [16], а в 12-недельном сравнительном исследовании лозартан и ингибитор АПФ эналаприл в равной степени повышали переносимость нагрузок и улучшали клинический статус [23]. В схожем исследовании, выполненном Vecovo et al., лозартан и эналаприл вызвали сопоставимое повышение пикового потребления кислорода при нагрузке [24]. Прием обоих препаратов сопровождался изоформным сдвигом тяжелых цепей миозина в сторону преимущественного синтеза молекул с низким уровнем АТФ-азной активности, устойчивых к утомлению, что до некоторой степени объясняет выявленное в обеих группах улучшение переносимости нагрузок. Rieger et al. изучили влияние различных доз кандесартана (4, 8 и 16 мг) на клинический статус больных с ССН [25]. Прием всех трех доз кандесартана ассоциировался с уменьшением выраженности симптомов заболевания и повышением переносимости нагрузок по сравнению с плацебо. В пилотном испытании RESOLVD сравнивали комбинацию кандесартана и эналаприла с монотерапией этими препаратами [20]. Спустя 43 нед. все три вида терапии в равной степени повышали переносимость нагрузок и улучшали качество жизни.

Влияние БАР на выживаемость. На сегодняшний день лишь три БАР – лозартан, валсартан и кандесартан были изучены в условиях ССН. У больных с хронической ССН, по тем или иным причинам не переносящих ингибиторы АПФ,



БАР доказали положительное влияние на прогноз в качестве альтернативной терапии. Так, в испытании SHARM-Alternative 2028 больных с ССН и плохой переносимостью ингибиторов АПФ из-за кашля (72%), артериальной гипертензии (13%) или дисфункции почек (12%) были распределены в группы приема кандесартана (целевая доза 32 мг/сут) или плацебо [26]. За время исследования (медиана наблюдения составила 34 мес.) прием кандесартана ассоциировался со снижением риска смерти из-за сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций из-за обострения СН на 23% ( $p=0,004$ ). Помимо этого, была выявлена тенденция к снижению общей смертности (отношение шансов (ОШ)=0,87 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,74 до 1,03;  $p=0,11$ ). Важно, что эффекты кандесартана не зависели от того, принимал больной ингибиторы АПФ и  $\beta$ -блокаторы или нет, что говорит о способности препарата положительно влиять на течение заболевания у больных с различной степенью блокады нейрогуморальных систем. Схожие данные были получены в подгруппе из 366 участников испытания Val-Heft с валсартаном, не принимавших по тем или иным причинам ингибиторы АПФ [27].

Несколько исследований были посвящены непосредственному сравнению БАР и ингибиторов АПФ. В испытании ELITE-I 722 пожилых больных с ССН были распределены в группы приема БАР лозартана и ингибитора АПФ каптоприла сроком на 48 нед. [28]. Хотя между препаратами и не было выявлено различий относительно влияния на основной объект наблюдения (функцию почек), лозартан значительно превзошел каптоприл по влиянию на смертность (на 46%). В сопоставимом по дизайну испытании ELITE II, специально спланированном с целью обеспечения нужной статистической мощности в выявлении различий по влиянию на общую смертность, 3152 больных с ССН были распределены в группы приема лозартана (целевая доза 50 мг/сут) или каптоприла (целевая доза 150 мг/сут). В группе приема каптоприла были выявлены недостоверное снижение смертности на 13% по сравнению с группой приема лозартана [29], а также недостоверное снижение риска внезапной сердечной смерти и комбинированного показателя смертности и частоты госпитализаций. Частота отмены препарата из-за побочных эффектов в группе приема лозартана была ниже (9% по сравнению с 15%;  $p<0,001$ ). Более низкие показатели эффективности у лозартана в этом испытании по сравнению с каптоприлом, по всей видимости, были связаны с достаточно низкой дозой лозартана (всего 50 мг/сут).

Согласно теоретическим предпосылкам комбинированная терапия ингибиторами АПФ и БАР способна обладать более значимым уровнем эффективности, нежели монотерапия любым из этих препаратов по влиянию на прогноз; этот тезис тестировался в нескольких клинических испытаниях. И действительно, как было показано в испытании SHARM-Added, назначение БАР кандесартана «сверху» ингибиторов АПФ у больных с ССН вызывает дополнительное снижение смертности [30]. В этом испытании 2548 больных с незначительной/умеренной ССН и находящихся на терапии ингибиторами АПФ были рандомизированы в группы приема кандесартана (целевая доза 32 мг/сут) или плацебо. За время исследования (медиана наблюдения составила 41 мес.) прием кандесартана сопровождался достоверным снижением комбинированного показателя смерти из-за сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций из-за обострения СН на 15%

( $p=0,01$ ). Важно, что кандесартан снижал риск этих осложнений у больных, уже находившихся на терапии по поводу СН ( $\beta$ -блокаторы + ингибиторы АПФ), и оказывал сопоставимый эффект у больных, принимавших низкие и высокие дозы ингибиторов АПФ; однако в последнем случае отмечалось повышение риска дисфункции почек и гиперкалиемии. В испытании Val-HeFT добавление валсартана к ингибиторам АПФ не оказало дополнительного влияния на общую смертность, хотя комбинированный показатель в виде смертности и заболеваемости отмечался достоверно реже в группе валсартана по сравнению с группой плацебо (на 13,2%), главным образом благодаря снижению числа госпитализаций из-за обострения СН [27].

Вопрос о том, зависит ли влияние БАР на прогноз от дозы, был изучен в испытании NEAAL [31]. В этом исследовании использование высоких доз лозартана (150 мг/сут) не сопровождалось достоверным снижением комбинированного показателя общей смертности и госпитализаций по поводу обострения СН (ОШ=0,94 при 95% ДИ от 0,84 до 1,04;  $p=0,24$ ) по сравнению с низкой дозой лозартана (50 мг/сут), но привело к достоверному снижению числа случаев госпитализаций по поводу обострения СН (ОШ=0,87 при 95% ДИ от 0,76 до 0,98;  $p=0,025$ ), что говорит в пользу использования у больных с ССН как можно более высоких доз БАР.

**Практические рекомендации.** Из всех БАР, имеющих на фармацевтическом рынке, лишь два препарата одобрены Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) для лечения ССН: кандесартан и валсартан. Эти препараты показаны для лечения больных с II–IV функциональным классом ССН или бессимптомной дисфункцией ЛЖ с целью уменьшения риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций из-за обострения СН.

Хотя в одном метаанализе и было показано, что у больных с ССН БАР и ингибиторы АПФ в целом сопоставимы по влиянию на общую смертность и частоту госпитализаций, связанных с обострением СН [32], тем не менее, согласно мнению экспертов, на сегодняшний день ингибиторы АПФ остаются препаратами первой линии для лечения ССН, в то время как БАР рекомендованы в случае непереносимости ингибиторов АПФ [14]. Как уже было сказано, это связано с тем, что ингибиторы АПФ появились на фармацевтическом рынке раньше, чем БАР [1]. В то же время БАР являются разумной альтернативой ингибиторам АПФ у пожилых больных, у которых они обычно лучше переносятся [29], хотя и сопоставимы с ингибиторами АПФ у этих больных по частоте развития гипотонии, дисфункции почек и гиперкалиемии.

У больных, продолжающих иметь симптомы, несмотря на оптимальную терапию  $\beta$ -блокаторами и ингибиторами АПФ, может быть рассмотрена комбинированная терапия ингибиторами АПФ и БАР (особенно кандесартаном), поскольку позволяет рассчитывать на уменьшение риска госпитализаций из-за обострения СН, хотя при этом следует помнить об увеличении риска побочных эффектов, особенно у больных, принимающих антагонисты альдостерона, и на сегодняшний день комбинация трех блокаторов РААС (ингибиторов АПФ, БАР и антагонистов альдостерона) для лечения ССН не показана [33].

БАР хорошо переносятся теми больными, у которых прием ингибиторов АПФ был прекращен из-за кашля, кожных высыпаний, ангионевротического отека, и поэтому

должны использоваться у больных с ССН или с бессимптомной систолической дисфункцией, не переносящих ингибиторы АПФ (за исключением случаев гиперкалиемии или почечной недостаточности) [14].

### Лечение сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса с помощью БАР

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований указывают на исключительную роль РААС в развитии СНСФВ, которая реализуется главным образом через трофические эффекты ангиотензина II на сосудистую стенку и миокард, а также через фиброз миокарда [29, 30]. Кроме того, ангиотензин II замедляет расслабление ЛЖ, что приводит к повышению его диастолического давления [34]. Поэтому блокаторы РААС изначально представлялись привлекательным видом лечения СНСФВ. Более того, клинические испытания показали, что ингибиторы АПФ и БАР способствуют эффективному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с сахарным диабетом, ИБС, поражением сосудов и АГ [35, 36] — заболеваниями, не только часто встречающимися при СНСФВ, но и способствующими ее прогрессивному ухудшению [13]. Вопрос о способности БАР влиять на прогноз больных с СНСФВ был изучен в двух крупных рандомизированных и специально спланированных клинических испытаниях: SHARM-Preserved и I-PRESERVE [37, 38]. Три тысячи участников испытания SHARM-Preserved были распределены в группы приема кандесартана или плацебо; на момент рандомизации почти 20% больных принимали ингибиторы АПФ, 56% —  $\beta$ -блокаторы. К концу исследования (медиана наблюдения составила 37 мес.) основной объект наблюдения (смерть из-за сердечно-сосудистых осложнений или госпитализация из-за обострения СН) случился у 22% больных из группы кандесартана и у 24% больных из группы плацебо (ОШ=0,89 при 95% ДИ от 0,77 до 1,03,  $p=0,118$ ; после внесения ковариантных поправок ОШ=0,86 при 95% ДИ от 0,74 до 1,00;  $p=0,051$ ). Данное различие между группами сравнения, которое оказалось на границе статистической значимости, было достигнуто преимущественно за счет различий в частоте госпитализации из-за обострения СН (ОШ=0,85 при 95% ДИ от 0,72 до 1,01;  $p=0,072$ ) при практически одинаковой доле умерших больных из-за сердечно-сосудистых осложнений. Отсутствие же более выраженного положительного влияния от использования кандесартана в испытании SHARM-Preserved частично можно объяснить тем, что участникам исследования разрешалось принимать ингибиторы АПФ, а также с гораздо меньшей, чем ожидалось, частотой сердечно-сосудистых осложнений в группе плацебо (всего 9,1% в год), что уменьшило статистическую мощность испытания.

В другое испытание с БАР — I-PRESERVE было включено 4128 больных с СНСФВ. Больные были случайным образом распределены в группы приема БАР ирбесартана или плацебо; медиана наблюдения составила 49,5 мес. В ходе исследования не было выявлено достоверных различий между группами сравнения по частоте возникновения основного объекта наблюдения — смерти по любой причине или госпитализации из-за сердечно-сосудистых осложнений, таких как обострение СН, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, аритмия или инсульт (ОШ=0,95 при 95% ДИ от 0,86 до 1,05;  $p=0,35$ ). Группы также не различались по частоте смертельных исходов (ОШ=1,00 при 95% ДИ от 0,88 до 1,14;  $p=0,98$ ), госпита-

лизаций из-за любых сердечно-сосудистых осложнений, госпитализаций из-за обострения СН и другим вторичным объектам наблюдения. Хотя участники испытания I-PRESERVE по сравнению с участниками SHARM-Preserved имели более сохранную систолическую функцию ЛЖ (критерием включения в это исследование являлась величина ФВ, превышающая 45% по сравнению с 40% в испытании SHARM-Preserved), отбирались по более жестким критериям СНСФВ и среди них было больше пожилых людей и женщин (то есть они в большей степени соответствовали тому контингенту больных с СНСФВ, который встречается в реальной клинической практике), это исследование в отличие от испытания SHARM-Preserved не предоставило нам хоть каких-либо доказательств прогностической пользы от назначения БАР при СНСФВ.

**Антифибротическое действие БАР.** Ангиотензин II и альдостерон играют ключевую роль в образовании фиброзной ткани, поэтому наибольшей антифибротической активностью обладают препараты, блокирующие активность РААС [39]. Считается, что значимый уровень клинической эффективности блокаторов РААС при СН во многом связан с подавлением фиброза. Данные ряда экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о превосходстве БАР над ингибиторами АПФ по влиянию на фиброз миокарда [5]. В организме существует несколько путей синтеза ангиотензина II, и ингибиторы АПФ предотвращают образование лишь некоторой его части [40]. Кроме того, подавление активности АПФ по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению уровня ангиотензина I, что способствует «субстратной нагрузке» альтернативных путей синтеза ангиотензина II. Это, в свою очередь, в определенной степени нейтрализует положительные эффекты ингибиторов АПФ, особенно при их длительном приеме.

На сегодняшний день четко установлено, что «профибротические» эффекты ангиотензина II реализуются через  $AT_1$ -рецепторы [41, 42]. В отличие от ингибиторов АПФ блокаторы ангиотензиновых рецепторов полностью нейтрализуют эффекты ангиотензина II, препятствуя его взаимодействию с  $AT_1$ -рецепторами. При этом действию гормона остаются доступны  $AT_2$ -рецепторы. Исследования, выполненные на трансгенных мышах, показали, что стимуляция  $AT_1$ - и  $AT_2$ -рецепторов приводит к прямо противоположным внутриклеточным эффектам [5, 43]. Считается, что в отличие от  $AT_1$ -рецепторов стимуляция  $AT_2$ -рецепторов подавляет активность фибробластов [5]. Основным местом экспрессии  $AT_2$ -рецепторов являются фибробласты, и при многих заболеваниях сердца плотность  $AT_2$ -рецепторов на поверхности фибробластов возрастает [5, 44].

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях была доказана способность блокаторов РААС предотвращать образование / вызывать реверсию фиброза миокарда [45–47]. Тем не менее в крупных многоцентровых исследованиях эти препараты не влияли на продолжительность жизни больных с СНСФВ [37, 38, 48]. В качестве одной из возможных причин отсутствия улучшения прогноза в этих исследованиях указывают на значительную неоднородность их участников, в результате чего препараты с антифибротическим действием получают не только больные с выраженной диастолической дисфункцией, но и больные, в миокарде которых отсутствовал значимый фиброз, а значит, и не было необходимого субстрата для реализации антифибротических эффектов блокаторов РААС. Кроме того, подавляя лишь один из много-

36

Кандесартан блокирует АТ1-рецепторы более 36 часов<sup>1,2</sup>

Чтобы больше времени не думать о давлении

Ордисс® (кандесартан) удерживает целевое артериальное давление дольше других препаратов<sup>1,3,4</sup>

**Ордисс®.** Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002127 от 05.07.2013. Торговое название: Ордисс®. МНН: кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. Показания к применению: артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не более 40%) в качестве дополнительной терапии с ингибиторами АПФ или при непереносимости ингибиторов АПФ. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану и другим компонентам препарата; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; тяжелое нарушение функции печени и/или холестаза; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с прямым ингибитором ренина — препаратом алискирен или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела). Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи, 1 раз в сутки. Побочное действие (Полная информация — см. Инструкцию по применению): часто — головокружение, головная боль, слабость; часто — респираторные инфекции, фарингит, ринит; часто — выраженное снижение АД; часто — нарушение функции почек (см. раздел «Особые указания»). Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

**Ордисс Н®.** Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002097 от 10.06.2013. Торговое название: Ордисс Н®. МНН: гидрохлоротиазид + кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + ангиотензина II рецепторов антагонист). Показания к применению: лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану, гидрохлоротиазиду, другим компонентам препарата и к другим производным сульфонамида; беременность; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; первичный гиперальдостеронизм; подагра; тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела); тяжелые нарушения функции печени; холестаза; рефрактерная гипонатриемия, гиперкальциемия; состояние после трансплантации почки; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела). Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуемая доза — 1 таблетка 1 раз в сутки. Побочное действие (Полная информация — см. Инструкцию по применению): головокружение; гипергликемия, гиперурикемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипонатриемия; гипонатриемия; гипонатриемия; повышение концентрации холестерина, триглицеридов в плазме крови; глюкозурия. Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

1. Minatoguchi S., et al. Blood Pressure, 2013; 22 (Suppl 1): 29–37. 2. Kiya Y., et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012 March; 13(1): 76–83. 3. Weisser B., Gerwe M., Braun M., Funken C. Arzneimittelforschung 2005; 55 (9): 505–13. В сравнении с другими сартанами (лозартан, валсартан, телмисартан, олмаксартан) и амлодипином. 4. Hasegawa H., et al. Clin Exp Hypertens 2012; 34 (2): 86–91.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. РЕКЛАМА. SAN-RU-00068-DOK-PHARM



численных путей образования фиброзной ткани, блокаторы РААС, по-видимому, не способны «в одиночку» обеспечивать значимую реверсию фиброза. Для того чтобы добиться положительного влияния на клиническое течение и прогноз заболевания, необходимо задействовать более мощную антифибротическую стратегию, например, комбинированный прием БАР и антагонистов альдостерона. К сожалению, ни в одном из вышеупомянутых исследований не был выполнен подгрупповой анализ по оценке эффективности БАР или ингибиторов АПФ среди больных, принимавших антагонисты альдостерона.

В свое время нами было показано, что у больных с СНСФВ добиться реверсии фиброза миокарда и тем самым улучшить диастолическую функцию ЛЖ можно лишь с помощью комбинации двух блокаторов РААС – БАР кандесартана и антагониста альдостерона спиронолактона и лишь у больных с высоким давлением наполнения ЛЖ в покое [49]. У больных же с незначительной диастолической дисфункцией эти препараты продемонстрировали не столь значимый эффект на фиброз миокарда и давление наполнения ЛЖ. Иными словами, чем тяжелее диастолическая дисфункция ЛЖ, тем более выражен его фиброз, и, соответственно, тем более значим структурный и гемодинамический эффект комбинированного приема блокаторов РААС. У больных с выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ (высоким давлением его наполнения) имелся достаточный морфологический «субстрат» (в виде «критического» объема коллагена), необходимый для реализации антифибротических эффектов кандесартана и спиронолактона. Больные же с незначительной диастолической дисфункцией, по всей видимости, практически не имели «лишнего» коллагена в своем сердце, и поэтому антифибротическая терапия не привела к сколько-нибудь значимому изменению содержания маркеров баланса коллагена. Различия между группами можно объяснить также и различием по силе воздействия на процессы фиброза, при котором более мощная антифибротическая стратегия (два препарата) оказывала более выраженные структурные и гемодинамические эффекты по сравнению с менее мощной стратегией (один препарат).

Косвенно в пользу важности использования у больных с СНСФВ как можно более мощной антифибротической стратегии говорят результаты подгруппового анализа испытания TOPCAT, в котором оценивалось влияние спиронолактона на прогноз больных с СНСФВ. В это испытание американские больные были включены в основном по факту высокого уровня мозгового натрийуретического гормона, что указывает на высокое давление наполнения ЛЖ в покое и, соответственно, на наличие у них выраженного фиброза миокарда. И как оказалось, у этих больных прием спиронолактона в сочетании с ингибиторами АПФ/БАР сопровождался достоверным снижением риска смерти и госпитализации из-за обострения СН [50].

Лечение артериальной гипертензии у больных с СНСФВ. АГ присутствует более чем у 80% больных с СНСФВ. Гипотензивное действие БАР хотя и не конвертируется в улучшение выживаемости больных с СНСФВ, но по крайней мере позволяет снизить риск макрососудистых осложнений: инфаркта миокарда и инсульта. А поскольку в крупных испытаниях по оценке эффективности блокаторов РААС при СНСФВ эти препараты почти не вызывали побочных эффектов и хорошо переноси-

лись [51], на сегодняшний день именно они являются препаратами выбора для лечения АГ у больных с СНСФВ. Кроме того, не стоит забывать, что большинство больных с СНСФВ – это пожилые люди, и здесь первостепенное значение может иметь улучшение качества жизни, а не выживаемости: многие такие больные испытывают значительные физические ограничения, в то время как ожидаемая продолжительность жизни у них в силу возраста невелика. И в этой связи кандесартан может быть особенно полезен, поскольку способствует уменьшению выраженности симптомов и снижению риска госпитализаций, связанных с обострением СН [37, 51].

### Заключение

Таким образом, БАР являются одним из основных классов препаратов, используемых для лечения СН. При лечении ССН БАР не уступают ингибиторам АПФ по влиянию на показатели центральной гемодинамики, переносимость нагрузок, заболеваемость и смертность у больных с ССН, хотя в силу исторических обстоятельств пока остаются препаратами «замены» для ингибиторов АПФ в случае непереносимости последних [14]. Из всех БАР лишь кандесартан и валсартан одобрены FDA для лечения ССН [52].

Что касается лечения СНСФВ, то с патофизиологической точки зрения БАР имеют определенные преимущества перед ингибиторами АПФ по влиянию на фиброз миокарда – основной фактор клинической и структурной прогрессии данной формы СН [5]. При этом кандесартан за счет своего исключительно высокого сродства к АТ<sub>1</sub>-рецепторам обеспечивает максимально длительную блокаду тканевых РААС [9, 10] и, соответственно, максимальные антифибротические и диастолические эффекты (особенно при сочетании с антагонистами альдостерона). По крайней мере из всех БАР лишь кандесартан показал влияние на течение СНСФВ [14].

Однако при анализе рынка сартанов в РФ обнаруживается небольшой сегмент потребления, приходящийся на эту молекулу [53]. Возможными причинами являются более высокая цена оригинального препарата [53] и длительное отсутствие доступных дженериков [54]. Среди дженериков кандесартана цилексетила стоит отметить препараты Ордисс® и Ордисс® Н («Тева»), появившиеся на рынке в 2016 г. Если пациенту требуется комбинированная терапия кандесартан + гидрохлортиазид, то комбинированный препарат Ордисс® Н может представлять собой полноценную замену оригинальному кандесартану как единственный на российском рынке комбинированный препарат среди дженериков молекулы, доступный в розничной продаже [55]. Высокое качество препарата Ордисс® подтверждается производством по стандартам GMP [56]. Полный цикл производства осуществляется на заводе «Тева» в Израиле [54].

*Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Тева»  
115054, Москва, ул. Валовая, д. 35,  
бизнес-центр «Wall Street», 7–8 этаж.  
Тел. +7 495 644-22-34, факс + 7 495 644-22-35/36  
E-mail: info@teva.ru, www.teva.ru.  
CAN-RU-00069-DOK*

## Литература

- Opie L., Pfeffer M. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system // *Drugs for the heart* / Opie L., Gersh B. (eds). Elsevier 8th ed. P. 119–168.
- Kumar R., Baker K., Pan J. Molecular signaling mechanisms of the renin-angiotensin system in heart failure. In: *Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease* // Mann D., Felker G. (eds). Elsevier. 3d edition. P. 79–93.
- Paul M., Poyan Mehr A., Kreuzer R. Physiology of local renin-angiotensin systems // *Physiol Rev.* 2006. Vol. 86. P. 747–803.
- Givertz M. Manipulation of the renin-angiotensin system // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. E14–E18.
- Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases // *Cir Res.* 1998. Vol. 83. P. 1182–1191.
- Muller D., Fischli W., Clozel J. et al. Local angiotensin II generation in the rat heart: role of renin uptake // *Circ Res.* 1998. Vol. 82. P. 13–20.
- Peters J., Farrenkopf R., Clausmeyer S. et al. Functional significance of prorenin internalization in the rat heart // *Circ Res.* 2002. Vol. 90. P. 1135–1141.
- Джексон Э. Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему // Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Дж. Харман и Л. Лимберд (ред.) 10-е изд. М.: Практика, 2006. С. 622–649 [Dzhekson Je. Sredstva, dejstvujushhie na renin-angiotenzinovuju sistemu // Klinicheskaja farmakologija po Gudmanu i Gilmanu. Dzh. Harman i L. Limberd (red.) 10 izd. M.: Praktika, 2006. S. 622–649 (in Russian)].
- Van Liefde I., Vauquelin G. Sartan-AT<sub>1</sub> receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism // *Mol Cell Endocrinol.* 2009. Vol. 302. P. 237–243.
- Mallion J., Badguet J. Putting the efficacy of candesartan cilexetil into perspective: a review of new comparative data // *J Human Hypertens.* 2000. Vol. 14 (Suppl 2). P. 33–41.
- Redfield M., Jacobsen S., Burnett J. et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic // *JAMA.* 2003. Vol. 289. P. 194–202.
- Bhatia S., Tu J., Lee D. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study // *N Engl J Med.* 2006. Vol. 355. P. 260–269.
- Paulus W., Tschepe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation // *J Am Coll Cardiol.* 2013. Vol. 62. P. 263–271.
- Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2016 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur J Heart Fail.* 2016. Vol. 18. P. 891–975.
- Havranek E., Thomas I., Smith W. et al. Dose-related beneficial long-term hemodynamic and clinical efficacy of irbesartan in heart failure // *J Am Coll Cardiol.* 1999. Vol. 33. P. 1174–1181.
- Crozier I., Ikram H., Awan N. et al. Losartan in heart failure: hemodynamic effects and tolerability // *Circulation.* 1995. Vol. 91. P. 691–697.
- Baruch L., Anand I., Cohen I. et al. Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure // *Circulation.* 1999. Vol. 99. P. 2658–2664.
- MacFadyen R., Lee A., Morton J. et al. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? // *Heart.* 1999. Vol. 82. P. 57–61.
- Konstam M., Patten R., Thomas I. et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: results of the ELITE ventricular function substudy // *Am Heart J.* 2000. Vol. 139. P. 1081–1087.
- McKelvie R., Yusuf S., Pericak D. et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study: the RESOLVD pilot study investigators // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. 1056–1064.
- Pfeffer M., McMurray J., Velazquez E. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // *N Engl J Med.* 2003. Vol. 349. P. 1893–1896.
- Solomon S., Skali H., Anavekar N. et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction // *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 3411–3419.
- Lang R., Elkayam U., Yellen L. et al. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure // *J Am Coll Cardiol.* 1997. Vol. 30. P. 983–991.
- Vescovo G., Dalla Libera L., Serafini F. et al. Improved exercise tolerance after losartan and enalapril in heart failure: correlation with changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition // *Circulation.* 1998. Vol. 98. P. 1742–1749.
- Riegger G., Bouzo H., Petr P. et al. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil // *Circulation.* 1999. Vol. 100. P. 2224–2230.
- Granger C., McMurray J., Yusuf S. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: The CHARM-Alternative trial // *Lancet.* 2003. Vol. 362. P. 772–776.
- Cohn J., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N Engl J Med.* 2001. Vol. 345. P. 1667–1675.
- Pitt B., Segal R., Martinez F. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) // *Lancet.* 1997. Vol. 349. P. 747–752.
- Pitt B., Poole-Wilson p., Segal R. et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II // *Lancet.* 2000. Vol. 355. P. 1582–1587.
- McMurray J., Ostergren J., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: The CHARM-Added trial // *Lancet.* 2003. Vol. 362. P. 767–771.
- Konstam M., Neaton J., Dickstein K. et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): A randomised, double-blind trial // *Lancet.* 2009. Vol. 374. P. 1840–1848.
- Lee V., Rhew D., Dylan M. et al. Meta-analysis: Angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction // *Ann Intern Med.* 2004. Vol. 141. P. 693–704.
- Yancy C., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* 2013. Vol. 128. P. 240–327.
- Cheng P., Ukai T., Onishi K. et al. The role of ANG II and endothelin-1 in exercise-induced diastolic dysfunction in heart failure // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001. Vol. 280. P. 1853–1860.
- Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *N Engl J Med.* 2000. Vol. 342. P. 145–153.
- Dagenais G., Pogue J., Fox K. et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials // *Lancet.* 2006. Vol. 368. P. 581–588.
- Yusuf S., Pfeffer M., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial // *Lancet.* 2003. Vol. 362. P. 777–781.
- Massie B., Carson P., McMurray J. et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction // *N Engl J Med.* 2008. Vol. 359. P. 2456–2467.
- Spinale F. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function // *Physiol Rev.* 2007. Vol. 8. P. 1285–1342.
- Urata H., Nishimura H., Ganten D. Mechanisms of angiotensin II formation in humans // *Eur Heart J.* 1995. Vol. 16 (Suppl N). P. N-79–N-85.
- Kawano H., Cody R., Graf K. et al. Angiotensin II enhances integrin and alpha-actinin expression in adult rat cardiac fibroblasts // *Hypertension.* 2000. Vol. 35. P. 273–279.
- Warnecke C., Kaup D., Marienfeld U. et al. Adenovirus-mediated overexpression and stimulation of the human angiotensin II type 2 receptor in porcine cardiac fibroblasts does not modulate proliferation, collagen I mRNA expression and ERK1/ERK2 activity, but inhibits protein tyrosine phosphatases // *J Mol Med.* 2001. Vol. 79. P. 510–521.
- Horiuchi M., Akishita M., Dzau V. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system // *Hypertension.* 1999. Vol. 33. P. 613–621.
- Tsutsumi H., Matsubara H., Ohkubo N. et al. Angiotensin II type 2 receptor is upregulated in human heart with interstitial fibrosis, and cardiac fibroblasts are the major cell type for its expression // *Circ Res.* 1998. Vol. 83. P. 1035–1046.
- Brilla C., Funck R., Rupp H. Lisinopril mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 1388–1393.
- Aronow W., Kronzon I. Effects of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular function // *Am J Cardiol.* 1993. Vol. 71. P. 602–604.
- Cuocolo A., Storto G., Izzo R. et al. Effects of valsartan on left ventricular diastolic function in patients with mild or moderate essential hypertension: comparison with enalapril // *J Hypertens.* 1999. Vol. 17. P. 1759–1766.
- Cleland J., Tendera M., Adamus J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study // *Eur Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 2338–2345.
- Свирида О., Овчинников А., Агеев Ф. Влияние кандесартана и его комбинации со спиронолактоном на диастолическую функцию левого желудочка и содержание биохимических маркеров баланса коллагена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка // Сердечная недостаточность. 2010. Т. 11. С. 263–275 [Svirida O., Ovchinnikov A., Ageev F. Vliyanie kandesartana i ego kombinacii so spironolaktonom na diastolicheskuyu funktsiju levogo zheludochka i sodержание biohimicheskikh markerov balansa kollagena u pacientov s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju i sohranjonnoj sistolicheskoy funkciej levo-go zheludochka // Serdechnaja nedostatochnost'. 2010. T. 11. S. 263–275 (in Russian)].
- Pfeffer M., Claggett B., Assmann S. et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial // *Circulation.* 2015. Vol. 131. P. 34–42.
- Paulus W., van Ballegoij J. Treatment of heart failure with normal ejection fraction. An inconvenient truth! // *J Am Coll Cardiol.* 2010. Vol. 55. P. 526–537.
- Mentz R., Mann D., Felker G. Contemporary medical therapy for heart failure patients with reduced ejection fraction. In: *Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease* // Mann D., Felker G. (eds). Elsevier, 3d edition. P. 535–564.
- IMS Январь 2017. Отчет о средних розничных ценах в аптеках РФ. Более высокая цена оригинального препарата по сравнению с генериками кандесартана [IMS Janvar' 2017 Otchet o srednih roznichnyh cenah v aptekah RF. Bolee vysokaja cena original'nogo preparata po sravneniju s generikami kandesartana (in Russian)].
- Государственный реестр лекарственных средств, дата обращения 26.09.17. Электронный ресурс <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv, data obrashhenija 26.09.17. Elektronnyj resurs <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (in Russian)].
- IMS Июль 2017 [IMS Jul' 2017 (in Russian)].
- Номер сертификата GMP-00039/16/IL [Nomer sertifikata - GMP-00039/16/IL (in Russian)].

# Роль и место торасемида в клинической практике лечения отеочного синдрома: все ли возможности исчерпаны?

Профессор Л.Н. Елисеева, к.м.н. А.Ю. Бледнова, к.м.н. С.П. Оранский, к.м.н. М.И. Бочарникова

ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, Краснодар

## РЕЗЮМЕ

*В статье представлен анализ собственных данных авторов по исследованию дозировок петлевых диуретиков в лечении отеочного синдрома в клинической практике. Дополнительно представленный литературный обзор по применению петлевых диуретиков в различных клинических ситуациях позволит практическим врачам проанализировать современные принципы терапии отеочного синдрома с учетом рекомендаций и клинического опыта.*

**Цель:** анализ частоты и спектра применения диуретиков в реальной клинической практике, оценка соответствия применяемых дозировок современным стандартам и рекомендациям.

**Материал и методы:** проанализированы результаты анкетирования 482 пациентов (случайная выборка) терапевтических отделений стационаров Краснодарского края. Анкеты включали данные клинического обследования, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Тяжесть сердечной недостаточности уточняли по опроснику «Шкала оценки клинического состояния» и разработанным нами анкетам.

**Результаты:** среди пациентов терапевтических отделений стационаров Краснодарского края наиболее часто встречались женщины – 60,8% (средний возраст – 56,2±3,3 года), мужчин было 39,2% (средний возраст – 60,4±4,1 года); чаще встречались больные среднего (28%) и пожилого возраста (34%). В качестве основной и сопутствующей патологии преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, сопровождающиеся высоким уровнем коморбидности. Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний в целом соответствовала современным клиническим рекомендациям, но оценка наиболее часто используемых доз петлевых диуретиков, в частности, торасемида (от 5 до 20 мг, в среднем 11 мг/сут) свидетельствует об использовании диапазона малых доз и требует пересмотра.

**Заключение:** установлены сопоставимые с рекомендациями частота и нозологический спектр применения торасемида, но обращает на себя внимание возможность коррекции эффективности терапии за счет увеличения используемых дозировок.

**Ключевые слова:** петлевые диуретики, торасемид, хроническая сердечная недостаточность, отеочный синдром.

**Для цитирования:** Елисеева Л.Н., Бледнова А.Ю., Оранский С.П., Бочарникова М.И. Роль и место торасемида в клинической практике лечения отеочного синдрома: все ли возможности исчерпаны? // PMЖ. 2017. № 20. С. 1452–1456.

## ABSTRACT

The role and place of torasemide in the clinical practice of the treatment of edema syndrome: are all the possibilities exhausted?

Eliseeva L.N., Blednova A.Yu., Oransky S.P., Bocharnikova M.I.

Kuban State Medical University, Krasnodar

*The article presents an analysis of authors' own data on the study of dosages of loop diuretics in the treatment of edema syndrome in clinical practice. In addition, the presented literature review on the use of loop diuretics in various clinical situations will allow practical doctors to analyze modern principles of the therapy of edema syndrome taking into account recommendations and clinical experience.*

**Aim:** analysis of the frequency and spectrum of diuretics in real clinical practice, assessment of the compliance of the dosages with modern standards and recommendations.

**Patients and Methods:** the results of a questionnaire survey of 482 patients (random sampling) of the therapeutic departments of hospitals on the Krasnodar Territory were analyzed. The questionnaires included data from the clinical examination, the results of laboratory and instrumental methods. The severity of heart failure was clarified by the questionnaire "The Scale of Clinical Condition Assessment" and the questionnaires developed by us.

**Results :** among the patients in the therapeutic departments of hospitals on the Krasnodar Territory, there were mostly women (60.8% mean age 56.2 ± 3.3 years), 39.2% men (mean age 60.4 ± 4.1 years); most of patients were middle-aged (28%) and elderly (34%) people. Cardiovascular diseases predominated as the main and concomitant pathology, accompanied by a high level of comorbidity. Drug therapy for cardiovascular disease was generally in line with current clinical guidelines, but the most frequently used dose of loop diuretics, in particular torasemide (5 mg to 20 mg, 11 mg / day on average) indicates a low dose range and should be revised.

**Conclusion:** the frequency and nosological spectrum of torasemide are comparable with the recommendations, but the possibility of correcting the effectiveness of therapy by increasing the dosages used is noteworthy.

**Key words:** loop diuretics, torasemide, chronic heart failure, edema syndrome.

**For citation:** Eliseeva L.N., Blednova A.Yu., Oransky S.P., Bocharnikova M.I. The role and place of torasemide in the clinical practice of the treatment of edema syndrome: are all the possibilities exhausted? // RMJ. 2017. № 20. P. 1452–1456.

## Введение

Роль жидкости в организме здорового человека трудно переоценить, в зависимости от возраста и характера ткани ее содержание достигает 45–75%. Однако клиницистам приходится сталкиваться с проблемой избыточного накопления жидкости в организме, обозначаемого термином «отек». Само по себе наличие отеочного синдрома является основанием для назначения диуретиков, вместе с тем термин «отек» может неоднозначно оцениваться пациентом и врачом, да и врачи разных специальностей встречаются с разными механизмами формирования отеков, что создает определенные трудности в раскрытии патогенеза и выборе адекватной терапии. Различают скрытые и явные, местные (локализованные) и общие отеки; истинные и псевдоотеки (при ожирении, склеродермии, парциальном гигантизме и т. д.). Наиболее известны и диагностически необременительны «кардиальные» отеки, отражающие недостаточность кровообращения с обязательным наличием признаков заболевания сердца и изменением его морфометрической структуры, для подтверждения чего широко используются современные инструментальные методы обследования (электрокардиография, ультразвуковое исследование, лучевая диагностика, измерение артериального давления). В аспекте дифференциальной диагностики большое значение имеет исключение других причин развития отеочного синдрома.

Не углубляясь в вопросы дифференциации, напомним некоторые клинически значимые ситуации формирования отеочного синдрома.

- **Гипоонкотические отеки**, развивающиеся при гипопроотеинемии (менее 50 г/л) и, особенно, при дефиците альбуминов (менее 25 г/л). Такие отеки развиваются при нефротическом синдроме, энтеропатиях (хронические энтериты, спру, болезнь Уиппла, амилоидоз кишечника и др.), кишечной лимфангиэктазии (экссудативная энтеропатия, идиопатическая гипопроотеинемия), при кахексии (общее и белковое голодание, хронический алкоголизм, онкологические или психические заболевания, отказ от приема пищи, включая тяжелые формы неврогенной анорексии), при гипоальбуминемии на фоне печеночной недостаточности.

- **Воспалительные отеки** (рожистое воспаление, абсцесс, флегмона и др.) проявляются отчетливым локальным воспалением (rubor, color, dolor).

- **Токсические отеки** локального характера как реакция на укусы змей, насекомых, ядовитых животных, на воздействие боевых отравляющих веществ, при которых возможно повреждение почек и других «критических» органов.

- **Аллергический отек** Квинке относится к локальным отекам, провоцируется различными аллергенами: пищевыми и лекарственными, реже – пыльцевыми, бытовыми и др. В анамнезе часто присутствуют указания на другие аллергические заболевания и реакции, неблагоприятную наследственность. Для диагностики значимо быстрое развитие локального отека, чаще – на лице (губы, щеки, лоб), слизистой ротовой полости, языке, мягком небе, области миндалин, слизистой пищевода, желудка и кишечника, развитие отека гортани с удушьем, сочетание с крапивницей, кожным зудом, эозинофилией.

- Трудно диагностировать **наследственный ангионевротический отек**, отражающий генетический дефект системы комплемента с дефицитом нейрамингликопротеида, ингибирующего С1-эстеразу, и активацией калликре-

ин-кининовой системы (нарушение ее деградации) и развитием вазодилатации. Для диагностики значимо определение в сыворотке компонентов комплемента (С2 и С4).

- **Паралитические отеки при неврологических заболеваниях** (полиомиелит, сирингомиелия, постинсультные гемиплегии, тяжелые формы сахарного диабета) с нарушением иннервации пораженных конечностей, повышением проницаемости капилляров, развитием трофических изменений.

- **Отеки эндокринного генеза:** при микседеме, синдромах Пархона, Шварца – Барттера, предменструальном синдроме и др.

- **Отеки, связанные с нарушением венозного и лимфатического оттока** врожденного и приобретенного характера.

- **Отеки медикаментозного генеза** на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов, минерало- и глюкокортикоидов, андрогенов, эстрогенов, ингибиторов АПФ, антагонистов кальция.

- **Ортостатические и идиопатические отеки** (доброкачественные варианты).

Основными лекарственными средствами, применяемыми для регуляции объема жидкости организма, безусловно, являются диуретики, однако показания к их назначению ограничиваются патогенезом отеочного синдрома, фармакокинетическими свойствами препаратов и их индивидуальными особенностями.

В настоящее время доступны диуретики с различными свойствами, что позволяет индивидуализировать их применение. Вместе с тем область применения мощных петлевых диуретиков, согласно современным рекомендациям, ограничена отеочным синдромом при сердечной недостаточности, нефротическим синдромом и отдельными ситуациями при терапии артериальной гипертензии [3]. Представляет определенный интерес анализ реальной ситуации использования этих препаратов в клинической практике.

**Цели исследования:** анализ частоты и спектра применения диуретиков в реальной клинической практике, оценка соответствия применяемых дозировок современным стандартам и рекомендациям.

## Материал и методы

Нами проанализированы результаты анкетирования 482 пациентов (случайная выборка) терапевтических отделений стационаров 20 административно-территориальных единиц Краснодарского края. Анкеты заполнялись проинструктированными сотрудниками кафедры и включали данные клинического обследования, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, выполняемых в условиях стационара и поликлиники в предшествующее госпитализации время. Тяжесть сердечной недостаточности уточняли по опроснику «Шкала оценки клинического состояния» (ШОКС) [1] (Мареев) и разработанным нами анкетам, защищенным патентом на изобретение RU № 2266039 [3]. Учитывали возраст пациентов, причины госпитализации (нозологическая форма заболевания и осложнения), наличие и характер коморбидных состояний, наличие и выраженность признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН), использование диуретических препаратов и их дозировки. Полученные данные обрабатывались статистическими методами с помощью программы Microsoft Excel.

**Результаты**

В группе обследованных 60,8% составили женщины (средний возраст – 56,2±3,3 года), 39,2% – мужчины (средний возраст – 60,4±4,1 года); наиболее часто встречались больные среднего (28%) и пожилого возраста (34%) по классификации ВОЗ [2].

Причинами госпитализации (заболевание, рассматриваемое в качестве основного) в терапевтические отделения стационаров послужили следующие патологические состояния: ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 20%, гипертоническая болезнь – 11%, хроническая обструктивная болезнь легких – 7,8%, пневмония, сахарный диабет и панкреатит – по 7,3%; заболевания опорно-двигательного аппарата – 6,8%; пиелонефрит – 5,3%, бронхит – 4,4%, цирроз печени и анемия – по 3,4%, другие состояния – 16%. Сопутствующие заболевания выявлены у 141 (67,5%) пациента. Количество сопутствующих заболеваний варьировало от 1 до 4 (в среднем 1,8±0,3). Наиболее часто в качестве сопутствующих регистрировались: гипертоническая болезнь – 63,4%, ожирение – 16,8%, сахарный диабет – 11,3%, ИБС – 8,8%, хронический гастрит – 5,7%, хронический пиелонефрит – 4,3%.

В рамках данного исследования мы также проанализировали характер проводимого лечения. По данным медицинской документации установлено, что больные терапевтического профиля в условиях стационара получают от 2 до 7 препаратов, в среднем 4,4±0,9. С учетом высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) они представляли для нас особый интерес. Проанализирован был также характер лечения таких больных. Наиболее часто назначаемыми группами препаратов являются: бета-адреноблокаторы (бисопролол, метопролол) – 17,5%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фер-

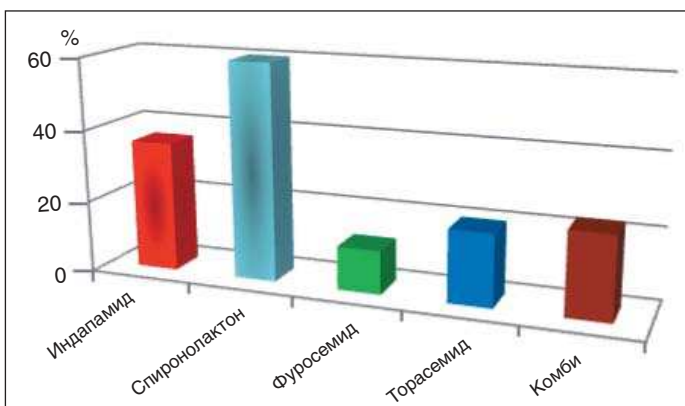


Рис. 1. Частота использования диуретиков в клинической практике

мента (иАПФ) (периндоприл, эналаприл) – 15,9%, статины (аторвастатин, симвастатин) – 15,9%, антиагреганты (препараты ацетилсалициловой кислоты, клопидогрел, тикагрелор) – 14,2%, диуретики – 12,5%.

Среди препаратов из группы диуретиков (рис. 1) индапамид был назначен в 36% случаев (доза 2,5 мг), спинолактон – в 60% (доза 50–100 мг), фуросемид – в 12% (доза 40 мг), торасемид – в 20% (доза от 5 до 20 мг, в среднем 11 мг). В отдельных случаях имело место комбинированное назначение диуретических средств: торасемид (10–20 мг) в сочетании со спинолактоном (50–100 мг) – в 12% случаев, фуросемид (40 мг) в сочетании со спинолактоном (50–100 мг) – в 8%, индапамид (2,5 мг) в сочетании со спинолактоном (50 мг) – в 4%. Препараты из группы диуретиков были назначены при следующих заболеваниях: гипертоническая болезнь – 32%, гипертоническая болезнь в сочетании с ИБС – 48%, ИБС (стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий) – 16%, декомпенсированный цирроз печени – 4%. Следует отметить, что проявления ХСН с застойными явлениями (выше IIa стадии по классификации Стражеско – Василен-

**Таблица 2. Фармакокинетические параметры диуретиков**

Препараты	Биодоступность (%)	T 1/2 (ч)	Пути элиминации
<b>Тиазидные диуретики</b>			
Гидрохлортиазид	60–80	2,5 (10–12)	Почки
Индапамид	90–95	15–25	Почки + печень (30%)
Клопамид	9	4–5	Почки
Ксипамид	70–90	5–7	Почки + печень
Метолазон	50–60	8–14	Почки + печень
Хлорталидон	60–65	24–55	Почки + печень
Хлортиазид	33–65	1,5 (15–27)	Почки + печень
<b>Петлевые диуретики</b>			
Буметанид	60–90	0,3–1,5	Почки + печень
Пиретанид	80–90	0,6–1,5	Почки + печень
Торасемид	80–90	3–4	Почки + печень
Фуросемид	10–90	0,3–3,4	Почки + печень (40%)
Этакриновая кислота	30–35	12	Почки + печень
<b>Калийсберегающие диуретики</b>			
Амилорид	50	6–9 (17–26)	Почки + печень (50%)
Спинолактон	60–90	1,5*	Печень + почки (20%)
Триамтерен	50	2–5	Почки + печень

T 1/2 – период полужизни в плазме крови. В скобках указаны иные значения T 1/2, если они резко отличаются от приведенных.  
\*У активных метаболитов спинолактона T 1/2 превышает 15 ч.

**Таблица 1. Сравнительная характеристика механизмов действия диуретиков**

Тип диуретиков	Место действия в нефроне	Механизм действия	Интенсивность
Осмотические	Извитой сегмент проксимальных канальцев и петля Генле	↓ реабсорбции H <sub>2</sub> O	Сильная
Ингибиторы карбоангидразы	Проксимальные канальцы	Торможение реабсорбции ионов Na <sup>+</sup>	Слабая
Тиазидные и тиазидоподобные	Дистальные извитые канальцы	Торможение реабсорбции ионов Na <sup>+</sup>	Умеренная
Петлевые диуретики	Толстый сегмент восходящего колена петли Генле	Торможение реабсорбции ионов Na <sup>+</sup>	Сильная
Блокаторы альдостероновых рецепторов	Собираательные трубочки	Конкурентный антагонизм с альдостероном	Слабая
Другие калийсберегающие	Собираательные трубочки	Блокада Na <sup>+</sup> каналов	Слабая



ко) имелись у 32% больных, получавших диуретические препараты, и именно этим пациентам были назначены средства из группы петлевых диуретиков, что соответствует современным клиническим рекомендациям [1, 4].

У пациентов с застойными явлениями петлевые диуретики назначались в 100% случаев, при этом торасемид несколько чаще, чем фуросемид, что отражает современные тенденции в выборе предпочтительного диуретического средства. При гипертонической болезни торасемид назначался преимущественно у пациентов с ХСН.

Таким образом, среди пациентов терапевтических отделений стационаров Краснодарского края наиболее часто встречались лица среднего и пожилого возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в качестве основной и сопутствующей патологии и высоким уровнем коморбидности. Лекарственная терапия пациентов с ССЗ в целом соответствует современным клиническим рекомендациям, но оценка наиболее часто используемых доз петлевых диуретиков, в частности, торасемида (от 5 до 20 мг, в среднем 11 мг/сут) свидетельствует об использовании диапазона малых доз и требует пересмотра.

### Обсуждение

История современных диуретиков начинается с появлением в 1950-х гг. тиазидных (хлортазид, гидрохлортазид) и тиазидоподобных (хлорталидон и индапамид) диуретиков. В настоящее время они остаются незаменимыми средствами антигипертензивной терапии, хорошо сочетаясь с большинством антигипертензивных препаратов [1]. Однако, учитывая результаты полученных нами данных по применению диуретиков в современной клинической практике, мы хотели бы обратить особое внимание на недостаточное использование уникальных возможностей торасемида (на примере препарата Триграм®) как в отношении нозологических форм заболеваний, так и в отношении использования оптимальных дозировок. Триграм® (торасемид) по современной классификации диуретиков относится к группе петлевых сильнодействующих препаратов (табл. 1 и 2).

Современные европейские рекомендации (ESC, 2016) не отдают предпочтения какому-то конкретному препарату из арсенала диуретических средств для лечения ХСН, однако из наиболее часто используемых среди петлевых диуретиков фуросемид показал не только отсутствие положительного влияния на прогноз пациентов с ХСН, но и повышение риска госпитализации, общей и сердечно-сосудистой смертности [4, 5]. Поэтому при выборе диуретиков все чаще внимание в рекомендациях уделяется петлевому диуретику торасемиду, обладающему особыми свойствами. Торасемид был разработан и внедрен в клиническую практику в начале 1990-х гг. [6]. Основным механизмом действия торасемида (Триграм®) обусловлен обратимым связыванием с котранспортером  $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$  в апикальной мембране толстого сегмента восходящей петли Генле, что снижает или полностью ингибирует реабсорбцию ионов натрия, уменьшает осмотическое давление внутриклеточной жидкости и реабсорбции воды [7–12].

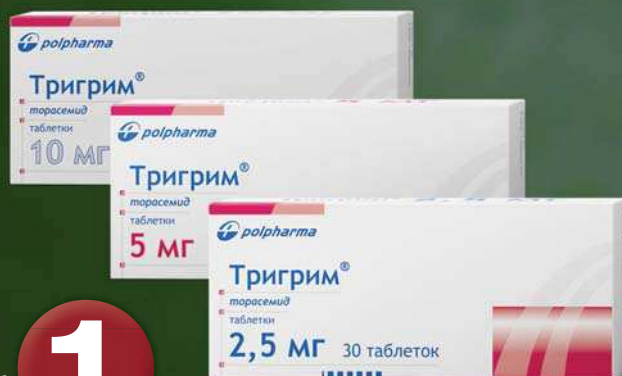
Среди дополнительных свойств торасемида значим антиальдостероновый механизм (препарат влияет на альдостероновые рецепторы в почках и сердце и тормозит секрецию альдостерона надпочечниками), увеличивающий продолжительность его действия и уменьшающий гипокалиемический эффект [13]. Этим механизмом объясняется и способность то-

# Триграм®

современный диуретик  
торасемид

## Три доказанных преимущества торасемида

- ✓ Снижает сердечно-сосудистую смертность<sup>1</sup>
- ✓ Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов<sup>2</sup>
- ✓ Снижает риск гипокалиемии, метаболически нейтрален<sup>1,2</sup>



**1**  
РАЗ В СУТКИ

ЛСР-004423/09

<sup>1</sup>Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4 (4). – 507-13.

<sup>2</sup>Lopez B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No. 11, 2004:2028–35

Информация для медицинских и фармацевтических работников

 **акрихин**  
Люди заботятся о Людях

АО «АКРИХИН»  
142 450, Московская область, Ногинский район,  
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03  
[www.akrihin.ru](http://www.akrihin.ru)

расемида снижать объемную фракцию коллагена, уменьшать развитие фиброза в миокарде [14, 15] и восстанавливать ремоделирование левого желудочка [16].

Показано, что, в отличие от фуросемида, торасемид не влияет на проксимальные каналы, вызывает меньшую потерю фосфатов, бикарбонатов и калия с мочой [17, 18]. Торасемид обладает высокой биодоступностью, способен быстро всасываться при пероральном применении, причем фармакокинетика и фармакодинамика не изменяются с нарастанием возраста и количества ассоциированных заболеваний [19], при этом период полувыведения торасемида у здоровых лиц составляет 3–4 ч и не изменяется при ХСН и хронической болезни почек [20–22].

Применение торасемида показало практически двукратное снижение общих затрат на лечение больных с СН за счет сокращения длительности пребывания в стационаре [23].

В российском многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании «ДУЭЛЬ–ХСН» [24, 25] установлено, что оптимальные дозы для торасемида колеблются в пределах 20 мг/сут и зависят от выраженности ХСН, но позволяют достигнуть компенсации в большинстве случаев терапии. Преимущества торасемида в коррекции ХСН и снижении общей и сердечно-сосудистой смертности показаны и в сравнительном исследовании TORIC [26], что в определенной степени можно объяснить отсутствием у торасемида способности повышать активность симпатической нервной системы в отличие от других петлевых диуретиков [27].

При артериальной гипертензии (АГ) петлевые диуретики используются, как правило, лишь в ситуации гипертонического криза, осложненного левожелудочковой недостаточностью, при резистентности к тиазидным диуретикам, а также при сопутствующей тяжелой хронической почечной недостаточности (ХПН) [28]. Однако петлевой диуретик торасемид обладает более широким спектром применения. Торасемид, как и все петлевые диуретики, ингибирует реабсорбцию натрия и хлоридов в восходящей части петли Генле, но, в отличие от фуросемида, блокирует также эффекты альдостерона, т. е. в меньшей степени усиливает почечную экскрецию калия. Это снижает риск развития гипокалиемии – одного из главных побочных эффектов петлевых и тиазидных диуретиков. Антигипертензивный эффект торасемида обусловлен снижением общего периферического сосудистого сопротивления за счет нормализации нарушений электролитного баланса, в основном – снижения содержания ионов кальция в гладкомышечном слое артерий [29]. Обнаружен и прямой вазодилатирующий эффект торасемида у здоровых волонтеров и пациентов с АГ, связанный с механизмом высвобождения оксида азота (NO) [30] и блокадой вазоконстрикторных эффектов эндотелина-1 (ЕТ-1) [31]. Имеются данные о способности торасемида уменьшать активность ренин-ангиотензиновой системы и чувствительность рецепторов ангиотензина II первого типа, препятствуя вызываемому ими спазму артерий [32]. Антиальдостероновый эффект торасемида интересен как с позиций достижения более строгого контроля артериального давления (АД), так и в отношении торможения прогрессирования поражения органов-мишеней, во многом опосредуемого именно избытком альдостерона, наблюдающимся у пациентов с АГ. Кроме этого, у торасемида отмечают способность ингибировать синтез и депозицию биохимического маркера миокардиального фиброза – коллагена 1 типа [33].

В инструкции по применению препарата Тригрим® взрослым при отеках рекомендуют титровать дозу от 5 до 20 мг/сут с возможным ее повышением до 40 мг/сут и более. Суточные дозы торасемида 10–20 мг являются малыми, 20–40 мг – средними, ≥40 мг – большими, но в отдельных ситуациях доза препарата может быть увеличена до 100–200 мг/сут в 1–2 приема.

Эффективной терапия отечного синдрома в период декомпенсации ХСН и устранения отеков считается при снижении веса пациента на 0,8–1 кг/сут, с последующей стабилизацией массы тела в стадии компенсации при ежедневном приеме диуретика. При ХПН начальная доза составляет 20 мг/сут и может постепенно увеличиваться до достижения оптимального диуретического действия. Максимальная суточная доза – 200 мг. Аналогичный подбор дозы рекомендуется и при отечном синдроме на фоне цирроза печени. Важно, что пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Важным условием применения торасемида является учет возможных лекарственных взаимодействий. Так, установлено, что Тригрим® повышает чувствительность миокарда к сердечным гликозидам при недостаточности калия или магния. При одновременном приеме с минерало- и глюкокортикоидами, слабительными средствами возможно увеличение выведения калия. Тригрим® усиливает действие антигипертензивных препаратов. В высоких дозах препарат способен усиливать токсическое действие аминокликозидов, антибиотиков, цисплатина, нефротоксический эффект цефалоспоринов, а также кардио- и нейротоксическое действие лития. Торасемид может усиливать действие курареподобных миорелаксантов и теofilлина. При применении салицилатов в высоких дозах их токсическое действие может усиливаться, а действие противодиабетических средств – напротив, ослабляться. Последовательный или одновременный прием торасемида с ингибиторами АПФ может приводить к преходящему падению АД. Этого можно избежать, уменьшив начальную дозу ингибиторов АПФ или снизив дозу торасемида (или временно отменив его).

Торасемид снижает действие сосудосуживающих средств (эпинефрина и норэпинефрина). В то же время НПВС и пробенецид могут уменьшать мочегонное и антигипертензивное действие торасемида. При длительном лечении торасемидом рекомендуется проводить мониторинг электролитного баланса, уровня глюкозы, мочевой кислоты, креатинина и липидов в крови. При гипокалиемии, гипонатриемии, гиповолемии или расстройствах мочеиспускания до назначения препарата Тригрим® устраняют все перечисленные состояния. При наличии сахарного диабета необходимо контролировать углеводный обмен. Препарат противопоказан при анурии, ХПН с нарастающей азотемией, печеночной коме и в прекоматозном состоянии и др.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что практические врачи достаточно хорошо владеют навыками использования клинических рекомендаций в аспекте применения петлевых диуретиков (в частности, торасемида) в лечении отечного синдрома различного происхождения, однако преимущественное применение низких доз создает возможность повышения эффективности терапии отечного синдрома посредством адекватной коррекции суточных доз препарата.

*Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>*

# Ацетилсалициловая кислота: позиции во вторичной профилактике сохраняются

Профессор Ю.А. Карпов

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Статья посвящена возможностям применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Освещена история создания и внедрения в клиническую практику АСК. Подробно рассмотрен механизм действия АСК в зависимости от принимаемой дозы препарата. Представлены новые данные об эффективности АСК, основанные на результатах 2-х недавно завершившихся крупных исследований. Показано, что по результатам анализа крупного шведского регистра, включившего в себя больных, принимавших АСК в низких кардиопротективных дозах для первичной и вторичной профилактики ССЗ, пациенты, прекратившие лечение АСК, имели достоверно более высокий сердечно-сосудистый риск. Среди больных, получавших АСК для вторичной профилактики ССЗ, прекращение приема препарата было связано с ростом частоты сердечно-сосудистых событий на 46%. По результатам другого нового исследования – COMPASS, где сравнивалась эффективность перорального антикоагулянта ривароксабана и АСК у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца и/или атеросклерозом периферических артерий, было продемонстрировано, что на фоне приема комбинации ривароксабана с АСК на 24% снижался риск развития сердечно-сосудистых событий, а количество больших кровотечений возросло на 70%. У пациентов, принимавших только ривароксабан, по сравнению с монотерапией АСК не наблюдалось значимых различий в частоте развития ССО, однако достоверно увеличилось число случаев кровотечений. Полученные данные свидетельствуют о том, что терапия АСК по-прежнему сохраняет свою эффективность в снижении риска ССО и остается безопасной.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, ацетилсалициловая кислота, сердечно-сосудистые осложнения, вторичная профилактика.

**Для цитирования:** Карпов Ю.А. Ацетилсалициловая кислота: позиции во вторичной профилактике сохраняются // ПМЖ. 2017. № 20. С. 1457–1462.

## ABSTRACT

Acetylsalicylic acid retains its position in secondary prevention of CVD

Karpov Yu.A.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

The article is devoted to the possibilities of using acetylsalicylic acid (ASA) in the pharmacotherapy of cardiovascular diseases (CVD) for primary prevention of cardiovascular complications (CVC). The history of ASA creation and introduction into clinical practice is covered. The mechanism of ASA action depending on the dose of the drug is considered in detail. New data on the effectiveness of ASA, based on the results of two recently completed large studies, are presented. It is shown that according to the results of the analysis of the large Swedish registry, which included patients taking ASA in low cardioprotective doses for primary and secondary CVD prevention, patients who stopped ASA treatment had a significantly higher cardiovascular risk. Among patients who received ASA for secondary prevention of CVD, discontinuation of the use of the drug was associated with an increase in the incidence of cardiovascular events by 46%. The results of another new study, COMPASS, comparing the efficacy of oral anticoagulant rivaroxaban and ASA in patients with stable course of coronary heart disease and / or atherosclerosis of peripheral arteries, demonstrated that the use of a combination of rivaroxaban and ASA reduced the risk of cardiovascular events by 24%, and the number of large bleedings increased by 70%. In patients taking only rivaroxaban, in comparison with ASA alone, there were no significant differences in the incidence of CVC, but the number of bleedings significantly increased. The data indicate that ASA therapy continues to be effective in reducing the risk of CVCs and remains safe.

**Key words:** cardiovascular diseases, acetylsalicylic acid, cardiovascular complications, secondary prevention.

**For citation:** Karpov Yu.A. Acetylsalicylic acid retains its position in secondary prevention of CVD // RMJ. 2017. № 20. P. 1457–1462.

В фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые в настоящее время представляют главную угрозу здоровью человека [1], вероятно, нет более часто используемого препарата, чем ацетилсалициловая кислота (АСК). Препарат, который еще в XIX в. начал применяться в клинической практике для устранения боли и воспаления, в последней четверти XX в. стал одним из самых эффективных в лечении острой коронарной недостаточности, а в последующем – и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС). Недавние расчеты показали, что в 2015 г. в Европе только комбинированная антиагрегантная терапия, включающая обязательно АСК и один из ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов, была необходима 1,4–2,2 млн пациентов

после коронарных вмешательств или инфаркта миокарда (ИМ) [2]. Как пример изменившегося отношения к препарату можно привести рекламный буклет 1920-х гг. (рис. 1), в котором, наряду с показаниями к применению препарата (различные виды болей, лихорадка, ревматизм), указывается, что он безопасен для сердца. Это было связано с тем обстоятельством, что в тот период времени многие опасались нежелательного влияния на сердце, приписываемого АСК.

История создания, совершенствования с точки зрения безопасности и внедрения в широкую клиническую практику по разным показаниям АСК весьма интересна [4, 5]. Выделенный продукт коры ивы, известной еще в античном мире, был в 1828 г. идентифицирован в качестве активного вещества, получившего название салицин. В 1852 г. Charles

Gerchard определил молекулярную структуру салициловой кислоты, заменил гидроксильную группу на ацетильную и впервые синтезировал АСК. К сожалению, получившееся соединение было нестойким и в дальнейшем не привлекло фармакологов. Более удачливым оказался Herman Kolbe в 1859 г., благодаря которому стало возможным промышленное производство АСК. В 1897 г. была разработана устойчивая и более удобная форма АСК со значительным уменьшением нежелательных эффектов лекарства. В то время и на протяжении еще более чем 50 последующих лет АСК использовалась исключительно как противовоспалительное, жаропонижающее и анальгезирующее средство.

Влияние АСК на активность тромбоцитов было впервые описано в 1954 г. Bounameaux. В 1967 г. Quick обнаружил, что АСК увеличивает время кровотечения. Однако ингибиторный эффект АСК в отношении синтеза тромбосана не был известен до 1970-х гг. В 1971 г. Vane et al. была опубликована работа (удостоенная Нобелевской премии), в которой было описано дозозависимое действие АСК на синтез простагландинов. Nemler et al. в 1976 г. была идентифицирована и выделена фармакологическая цель действия АСК – фермент циклооксигеназа (ЦОГ).

### Механизм действия АСК

По современным представлениям, АСК необратимо ацетирует гидроксильную группу в положении 530 в молекуле ЦОГ – фермента, который встречается в двух изоферментных формах (циклооксигеназа-1 и циклооксигеназа-2) и катализирует биосинтез простагландинов и других эйкозаноидов. ЦОГ-1 – основная форма фермента, встречающаяся в большинстве клеток [3] и определяющая физиологические функции простагландинов, включая контроль над локальной тканевой перфузией, гемостазом и защитой слизистых оболочек [4]. ЦОГ-2 содержится в орга-

низме в незначительном количестве, но ее уровень резко возрастает под влиянием различных воспалительных и митогенных стимулов [5]. ЦОГ-2 в 50–100 раз менее чувствительна к действию АСК [6], чем ЦОГ-1, что объясняет то, почему ее противовоспалительные дозы значительно превышают антитромботические. Антитромботический эффект АСК связан с необратимым ингибированием ЦОГ-1 тромбоцитов, следствием которого является уменьшение образования тромбосана А2 – одного из основных индукторов агрегации, а также мощного вазоконстриктора, высвобождающегося из тромбоцитов при их активации.

Эффективность АСК при лечении и профилактике ССЗ была установлена для широкого диапазона доз – от 30–50 до 1500 мг/сут [7]. В последние годы АСК, согласно рекомендациям, назначают в малых дозах, что вполне обоснованно как с фармакологической, так и с клинической точки зрения. Показано, что однократный прием АСК в дозе 160 мг достаточен для практически полного подавления образования тромбосана А2 в тромбоцитах, и такой же эффект достигается через несколько дней при регулярном приеме 30–50 мг/сут (кумулятивное действие) [8]. С учетом того, что АСК ацетирует ЦОГ-1 во всех тканях, включая эндотелиальные клетки, одновременно с уменьшением синтеза тромбосана А2 АСК, по крайней мере в высоких дозах, может тормозить образование простаглицлина – природного антиагреганта и вазодилатора. Как показали клинические исследования, более высокие дозы АСК значительного снижения антитромботического эффекта не вызывают [9].

В образовании простаглицлина принимают участие ЦОГ-1 и -2, а в синтезе тромбосана А2 основная роль принадлежит ЦОГ-1, в связи с этим АСК в дозах от 30 до 100 мг, блокируя только ЦОГ-1, вызывает преимущественное снижение образования тромбосана А2, в то время как уровень простаглицлина остается достаточно высоким благодаря сохранению активности ЦОГ-2. Будучи безъядерными клетками, тромбоциты не синтезируют белки. Необратимое ингибирование ЦОГ-1 и отсутствие возможности ее ресинтеза приводят к тому, что блокада образования тромбосана А2 под действием АСК сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцитов – в течение 7–10 дней, в то время как действие АСК на синтез простаглицлина менее продолжительно и зависит от частоты приема препарата [10]. Важно также отметить то, что поэтому антитромботический эффект препарата не зависит от его распределения в системном кровотоке [11]. Биохимическая селективность малых доз АСК связана с наибольшим воздействием препарата на ЦОГ-1 тромбоцитов в системе портального кровообращения. Поэтому больший ингибирующий эффект оказывается на тромбоциты, а не на сосудистую стенку, где происходит образование простаглицлина.

При неотложных клинических состояниях, таких как острый коронарный синдром или острый ишемический инсульт, когда необходимо быстрое и полное ингибирование тромбосан А2-зависимой активации тромбоцитов, показано использование нагрузочной дозы АСК – 160–325 мг. В остальных клинических ситуациях для длительного применения оптимальная доза АСК – 75–100 мг/сут [12].

Однако в обзоре Campbell 2007 г. был сделан вывод о том, что доступные в настоящее время данные клинических исследований не подтверждают рутинное длительное использование АСК в дозах более чем 75–81 мг/сут для профилактики ССО [13]. Более высокие дозы АСК не демонстрируют большей эффективности, но ассоциированы



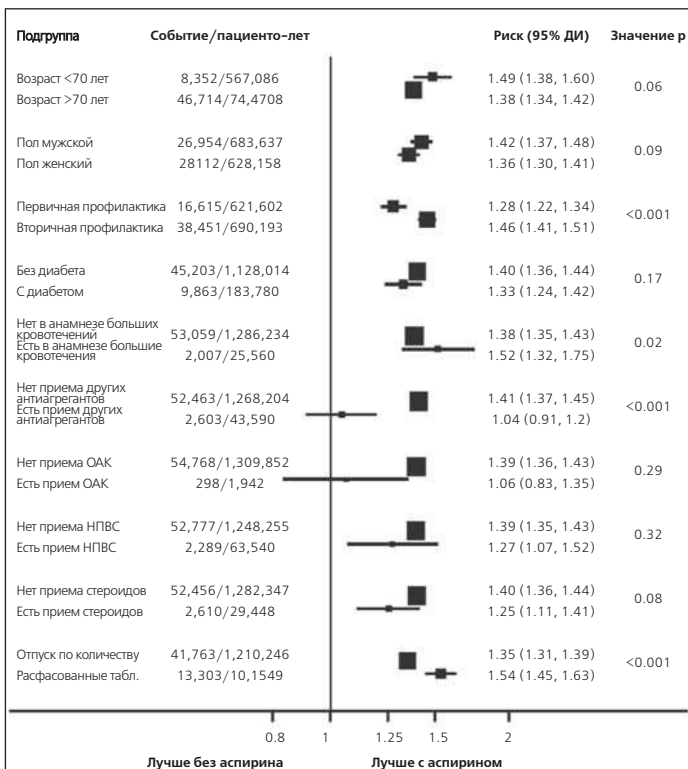
Рис. 1. 1920-е годы, в рекламе АСК утверждается: «Она не поражает сердце», что было преобладающей точкой зрения среди обывателей в то время

с увеличением риска кровотечений. Подобный вывод был сделан на основании результатов исследования CHARISMA: доза АСК 75–81 мг может быть оптимальной по профилю эффективности и безопасности у больных, длительно принимающих аспирин, особенно в составе двойной антитромбоцитарной терапии [14].

**Новые данные об эффективности АСК**

Большой интерес представляют результаты 2-х недавно завершившихся крупных исследований по оценке эффективности АСК в современных условиях. В исследовании Sundstroem был проанализирован шведский регистр с 2005 по 2009 г. [15]. Регистр охватывал 601 527 больных, принимавших АСК в низких кардиопротективных дозах. Целью исследования был ответ на вопрос: на сколько возрастают сердечно-сосудистые риски, связанные с прекращением приема препарата или наличием длительных перерывов в его приеме. В исследовании были проанализированы пациенты, которым АСК была назначена с целью первичной или вторичной профилактики. Препарат назначался в дозе от 75 мг до 160 мг/сут. Среди пациентов было больше женщин – примерно 52%, возраст больных – старше 40 лет. Средняя медиана длительности приема составила 3 года, средняя приверженность лечению во время терапии АСК – более 80%. Всего за время исследования было зарегистрировано 62 690 сердечно-сосудистых событий. Было выявлено, что пациенты, прекратившие лечение АСК, имели достоверно более высокий сердечно-сосудистый риск (ОР=1,37 (95% ДИ, 1,34–1,41), т. е. возникает 1 сердечно-сосудистое событие за 1 год у 76 пациентов, отменивших терапию, что эквивалентно 13,5 события на 1000 пациенто-лет.

Анализ подгрупп в этом исследовании показал, что у пациентов старше 70 лет и с предшествующими ССЗ риск раз-



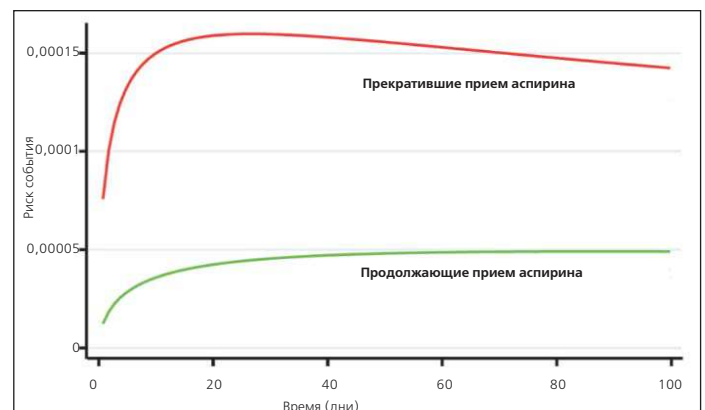
**Рис. 2. Шведский регистр: риск сердечно-сосудистых событий в зависимости от наличия приема АСК и у больных, прекративших прием АСК, в различных подгруппах**

вития сердечно-сосудистого события из-за прекращения приема препарата оказался значительно выше. Тогда как лечение АСК, наряду с применением пероральных антикоагулянтов или других антиагрегантных препаратов, было связано с более низким увеличением риска сердечно-сосудистых событий, чем при отсутствии АСК (рис. 2). Большинство (54%) больных использовали АСК для вторичной профилактики. Среди них прекращение приема препарата было связано с ростом на 46% частоты сердечно-сосудистых событий, что соответствует абсолютному увеличению риска на 28,0 на 1000 человеко-лет риска, или на 1 дополнительное сердечно-сосудистое событие в год для каждого 36 пациентов, которые прекратили прием АСК. Среди 46% больных, которые использовали АСК в качестве первичной профилактики, прекращение приема было связано с 28-процентным увеличением частоты сердечно-сосудистых событий, по сравнению с продолжением приема АСК; абсолютное увеличение риска на 6,9 на 1000 человеко-лет риска, или 1 дополнительное сердечно-сосудистое событие в год на 146 пациентов, прекративших прием АСК (рис. 3).

Исследователи отметили также высокий уровень прекращения приема препарата вскоре после инициации лечения: 1 из 5 пациентов, которым АСК была назначена впервые, прекращал прием препарата в первый же месяц после назначения, и еще 1 из 5 прекращал прием в течение первого года от начала терапии.

Таким образом, было показано, что прекращение приема АСК связано со значительным увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий (>30%). Риск увеличивался сразу после прекращения лечения и не уменьшался со временем. Сохранение приверженности приему низкой дозы АСК при отсутствии противопоказаний – крупных операций и кровотечений является важной целью терапии пациента с ССЗ.

Новыми данными, подтвердившими эффективность АСК у пациентов с заболеваниями, связанными с атеросклерозом (стабильное течение ИБС и/или атеросклероза периферических артерий), стали результаты плацебо-контролируемого исследования III фазы COMPASS [16]. В этом исследовании изучалось влияние ингибитора Ха-фактора свертывания крови ривароксабана в монотерапии и в комбинации с АСК на риск развития сердечно-сосудистой смерти, инсульта и ИМ у этой группы пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Особенностью исследования было наличие группы, которая получала монотерапию АСК в низ-



**Рис. 3. Шведский регистр: время возникновения сердечно-сосудистого события у пациентов, прекративших прием АСК, и у пациентов, продолжающих прием после 4 раз получения препарата в аптеке**

**Таблица 1. Результаты исследования COMPASS: эффективность и безопасность ривароксабана в комбинации с АСК и монотерапии АСК**

Результат	Ривароксабан (2,5 мг 2 р./сут) плюс АСК (100 мг/сут), %	АСК (100 мг 1 р./сут), %	HR (95% ДИ)	P
Первичный исход: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний / инсульт / ИМ	4,1	5,4	0,76 (0,66-0,86)	<0,001
Значимые кровотечения	3,1	1,9	1,70 (1,40-2,05)	<0,001
Чистая клиническая польза: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний / инсульт / ИМ / смертельное кровотечение / симптоматическое кровотечение в критический орган	4,7	5,9	0,80 (0,70-1,91)	<0,001

ких дозах, что позволило дополнительно оценить эффективность такой терапии в современных условиях.

Пациенты в исследовании были рандомизированы для получения либо ривароксабана 2,5 мг 2 р./сут в дополнение к приему АСК 100 мг 1 р./сут, либо только ривароксабана 5 мг 2 р./сут, либо только АСК 100 мг 1 р./сут (3 группы). В течение исследования пациенты уже получали согласно рекомендациям антигипертензивную, липидснижающую и гипогликемическую терапию с необходимым контролем целевых показателей в большинстве случаев. Первичной конечной точкой являлась сумма таких конечных точек, как смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт и ИМ. Всего в исследование было включено 27 395 пациентов со стабильным атеросклеротическим заболеванием. Исследование было прекращено досрочно через 23 мес. Данные исследования COMPASS были представлены на Европейском конгрессе кардиологов (ESC) в августе 2017 г. с одновременной публикацией [16].

Было показано, что в группе получавших комбинацию ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р./сут и АСК на 24% был ниже риск развития событий первичной конечной точки по сравнению с группой принимавших только АСК (табл. 1). Несмотря на то что в группе комбинированной терапии наблюдалось также увеличение общего числа кровотечений, чистая клиническая выгода по-прежнему предполагала преимущество комбинации.

В группе комбинированной терапии – АСК и ривароксабан также было показано значительное снижение смертности от ССЗ (1,7% против 2,2%, ОР 0,78,  $p=0,02$ ) и смерти от всех причин (3,4% против 4,1%, ОР 0,82,  $p=0,01$ ), хотя количество больших кровотечений возрастало на 70% (3,1% против 1,9%, ОР 1,70,  $p<0,0001$ ).

В группе пациентов, принимающих только ривароксабан по 5 мг 2 р./сут, по сравнению с группой монотерапии АСК не наблюдалось значимых различий в частоте развития оцениваемых сердечно-сосудистых событий, однако достоверно увеличилось общее число случаев кровотечения (табл. 2). Эти результаты свидетельствуют

о том, что терапия АСК в низких дозах по-прежнему сохраняет эффективность в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с или без атеросклеротического поражения периферических артерий и остается достаточно безопасной. В то же время терапия новым оральным антикоагулянтом по своим профилактическим эффектам не оказалась лучше традиционной антиагрегантной терапии (АСК в низких дозах), но повышала риск кровотечений.

Что касается перспектив клинического применения комбинации ривароксабан + АСК, то в сопутствующей публикации редакционной статье один из ведущих мировых экспертов в этой области – проф. E. Braunwald (США) отметил, что результаты исследования COMPASS представляют собой важный шаг вперед в лечении пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском и в ближайшей перспективе, вероятно, изменят практические рекомендации по их ведению [17]. Базовой терапией таких пациентов остается АСК в низких дозах, к которой целесообразно присоединять терапию ривароксабаном. АСК в низких дозах сохраняет свои позиции как один из основных препаратов для лечения и многих других пациентов с заболеваниями, связанными с атеротромбозом, что недавно нашло отражение в новых рекомендациях ESC по двойной антиагрегантной терапии [18] и ведению пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST [19].

### Заключение

Несмотря на значительное расширение арсенала лекарственной терапии факторов риска атеросклероза и связанных с ним ССЗ, АСК сохраняет позиции базового препарата, в первую очередь назначаемого этим пациентам. Недавно перечень преимуществ АСК, таких как простота применения, невысокая цена и проверенная временем безопасность, был дополнен новыми данными о ее эффективности в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений. Как было сказано в ходе прошедшей в рамках конгресса европейских кардиологов дискуссии о месте АСК, она сохраняет свои лидирующие позиции в современной фармакотерапии ССЗ и по-прежнему нам нужна.

**Таблица 2. Результаты исследования COMPASS: сравнение эффективности и безопасности ривароксабана и АСК**

Результат	Ривароксабан (5 мг 2 р./сут), один %	АСК (100 мг 1 р./сут), один %	HR (95% ДИ)	P
Первичный исход: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний / инсульт / ИМ	4,9	5,4	0,90 (0,79-1,03)	0,12
Значимые кровотечения	2,8	1,9	1,51 (1,25-1,84)	<0,001
Чистая клиническая польза: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний / инсульт / ИМ / смертельное кровотечение / симптоматическое кровотечение в критический орган	5,5	5,9	0,94 (0,84-1,07)	0,36

# КАРДИОМАГНИЛ

Дарит Вам время



Не доверяйте свое сердце незнакомцам!

**Кардиомагнил**  
Надежная защита от инфаркта и тромбоза

**Кардиомагнил**  
Вот уже 15 лет на страже здоровья Вас и Ваших близких

ООО "Такеда Фармасьютикалс" г. Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1, бизнес-центр "Фьюжн Парк". Тел.: +7(495) 933-55-11, факс: +7(495) 502-16-25.  
Рег. уд. № П N013875/01 от 25.12.2007 (дата переоформления 07.10.2016).

**Сокращённая информация по применению**

**Торговое название:** Кардиомагнил. **МНН или группировочное название:** Ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **Показания к применению:** Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоз и острая сердечная недостаточность при наличии факторов риска. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов. Профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах. Нестабильная стенокардия. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП; кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению; бронхиальная астма, индуцированная приёмом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; желудочно-кишечное кровотечение; тяжёлая почечная недостаточность; беременность; период лактации; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный приём с метотрексатом; детский возраст до 18 лет. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **С осторожностью:** При подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печёночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, полипоза носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности.

Дата выхода материала: октябрь 2017 г. Реклама. Информация для специалистов здравоохранения

### Литература

1. Piepoli M.F. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // European Heart Journal Advance Access published May 23, 2016.
2. Population Division. Department of Economic and Social Affairs. United Nations. Revision of World Population Prospects. <https://esa.un.org/unpd/wpp>.
3. Wick J.Y. Aspirin: a history, a love story // Consult Pharm. 2012 May. Vol. 27(5). P. 322–329.
4. Fuster V., Sweeny J.M. Aspirin. A historical and contemporary therapeutic overview // Circulation. 2011. Vol. 123. P. 768–778.
5. Лагута П.С., Карпов Ю.А. Аспирин: история и современность // Русский медицинский журнал. 2012. № 20(25). С. 1256–1263 [Laguta P.S., Karpov Ju.A. Aspirin: istorija i sovremennost' // Russkij medicinskij zhurnal. 2012. № 20(25). S. 1256–1263 (in Russian)].
6. Vane J.R., Bakhle Y.S., Botting R.M. Cyclooxygenases 1 and 2 // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1998. Vol. 38. P. 97–120.
7. Patrono C. et al. Platelet-Active Drugs: The Relationships among dose, effectiveness, and side effects. The Seventh ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 2004 // Chest. 2004. Vol. 126. P. 234s–264s.
8. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. P. 1287–1294.
9. McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // Br Med J. 2002. Vol. 324. P. 71–86.
10. Reilly I.A.G., FitzGerald G.A. Aspirin in cardiovascular disease. Drugs 1988. Vol. 35. P. 154–176.
11. Pedersen A.K., FitzGerald G.A. Dose-related kinetics of aspirin: presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase // N Engl J Med. 1984. Vol. 311. P. 1206–1211.
12. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. 2004. Vol. 25. P. 166–181.
13. Campbell C.L. et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review // JAMA. 2007. Vol. 297(18). P. 2018–2024.
14. Steinhubl S.R. et al. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding // Ann Intern Med. 2009. Vol. 150(6). P. 379–386.
15. Sundström J., Hedberg J., Thuresson M. et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events. A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study // Circulation. 2017. Vol. 136. P. 1183–1192.
16. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease // N Engl J Med. 2017. Vol. 377. P. 1319–1330.
17. Braunwald E. An Important Step for Thrombocardiology // N Engl J Med. 2017. Vol. 377. P. 1387–1388.
18. 2017 ESC Focused Update on DAPT in Coronary Artery Disease, developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2017 - doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
19. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur Heart J. 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.

сайт  
для практикующих  
врачей

всегда на связи

[www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)



Полные тексты статей по заболеваниям сердечно-сосудистой системы в разделе «Кардиология».

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!



# Первый российский дженерик бисопролола с полной терапевтической эквивалентностью: данные, основанные на клинических исследованиях

Профессор М.Н. Мамедов

ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в Российской Федерации.  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) – одна из основных групп сердечно-сосудистых препаратов, обладающих антигипертензивным и антиишемическим действием и имеющих широкую доказательную базу. В настоящее время предпочтение в использовании отдается селективным  $\beta_1$ -АБ с пролонгированным действием, что обусловлено не только простотой режима их применения, но и высоким профилем безопасности. При длительном применении доступность сердечно-сосудистых препаратов имеет важное значение, в связи с чем появление новых дженериков рассматривается положительно.

В статье приведен обзор данных о дженериках  $\beta$ -блокаторов, представленных на российском рынке, с анализом клинических исследований по изучению эффективности различных дженериков бисопролола. Представлен обзор литературы, посвященный особенностям применения при ССЗ первого российского дженерика бисопролола – препарата Арител, выпускаемого в соответствии с требованиями GMP. Приведены данные многоцентрового рандомизированного клинического исследования о полной терапевтической эквивалентности (наряду с биологической эквивалентностью) препарата Арител оригинальному препарату бисопролола.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания,  $\beta$ -адреноблокаторы, бисопролол, дженерик.

**Для цитирования:** Мамедов М.Н. Первый российский дженерик бисопролола с полной терапевтической эквивалентностью: данные, основанные на клинических исследованиях // РМЖ. 2017. № 20. С. 1463–1465.

## ABSTRACT

The first Russian generic of bisoprolol with full therapeutic equivalence: data based on clinical studies

Mamedov M.N.

National Medical Research Center of Preventive Medicine, Moscow

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in the Russian Federation.  $\beta$ -adrenoblockers ( $\beta$ -AB) are one of the main groups of cardiovascular drugs with antihypertensive and anti-ischemic action and a wide evidence base. Currently, the preference is given to the selective  $\beta_1$ -ABs with prolonged action not only because of the simplicity of their regimen, but also due to the high safety of these drugs. The availability of the cardiovascular drugs with prolonged use is very important. Thus, the appearance of new generics is considered to be positive.

A review of the literature devoted to the peculiarities of the application of the first Russian generic of bisoprolol in CVD is presented. The article provides an overview of data on generics of  $\beta$ -blockers available in Russia, with an analysis of clinical studies on the efficacy of various generics of bisoprolol. Arilil is a domestic bisoprolol generic, manufactured according to GMP requirements. Along with the biological equivalence of the original drug, there is data from a multicenter, randomized clinical trial on the complete therapeutic equivalence of Arilil to the original preparation of bisoprolol.

**Key words:** cardiovascular diseases,  $\beta$ -adrenoblockers, bisoprolol, generic.

**For citation:** Mamedov M.N. The first Russian generic of bisoprolol with full therapeutic equivalence: data based on clinical studies // RMJ. 2017. № 20. P. 1463–1465.

## Обзор дженериков $\beta$ -блокаторов на российском рынке

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают более 50% в структуре смертности взрослых лиц в Российской Федерации. В последнее время отмечается положительная динамика в снижении темпов смертности, что, безусловно, связано с реализацией программы первичной и вторичной профилактики, а также оказания высокотехнологичной медицинской помощи населению. Лекарственная терапия остается базовым видом лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), т. к. доказана ее эффективность в улучшении прогноза и каче-

ства жизни пациентов [1]. При длительном применении препаратов их доступность наряду с хорошим качеством имеют важное значение. В связи с этим появление новых дженериков на рынке рассматривается положительно. Как известно, дженериком называется копия оригинального препарата, содержащая то же самое действующее вещество, что и оригинальный препарат. Главным преимуществом дженерика является более низкая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом, а потенциальным недостатком – возможное неполное соответствие по клиническим свойствам. В ряде клинических исследований наблюдалось полное или почти полное со-

ответствие эффективности, в других случаях, несмотря на довольно хороший терапевтический эффект, такого соответствия выявить не удалось [2–4].

Бета-адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) являются одной из основных групп антигипертензивных и антиишемических препаратов, имеющих доказательную базу. В настоящее время предпочтение отдается селективным  $\beta_1$ -АБ с пролонгированным действием, что обусловлено не только простотой режима применения, но и высоким профилем безопасности данных препаратов [5].

Селективные  $\beta$ -АБ не влияют на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий, а также на метаболизм глюкозы. Одним из наиболее эффективных, хорошо переносимых и удобных в применении является селективный  $\beta_1$ -АБ бисопролол. Еще одной важной чертой бисопролола является его выраженный пульс-урежающий эффект, что является важным показателем в терапии пациентов с ИБС. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, именно урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) является одним из важнейших направлений терапии ИБС [1].

Бисопролол давно используется в России в качестве антигипертензивного и антиангинального средства [6]. В настоящее время зарегистрировано более 20 дженериков бисопролола. Эти препараты показали свою биоэквивалентность оригинальному бисопрололу. Однако не у всех присутствует достоверная доказательная база по терапевтической эквивалентности оригинальному препарату.

#### **Анализ клинических исследований по изучению эффективности различных дженериков бисопролола**

В ряде клинических исследований было проведено сравнение терапевтической эквивалентности дженериков бисопролола у больных с факторами риска ССЗ и ИБС. Ниже приводится краткий обзор результатов опубликованных работ.

С целью изучения клинической эффективности двух препаратов бисопролола у больных с сохранной фракцией выброса, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) с исходом в стабильную стенокардию, было проведено сравнительное исследование применения двух препаратов – оригинального бисопролола и дженерического препарата Нипертен. С этой целью в исследование были включены 60 больных после ОКС, не достигшие целевой ЧСС 55–60 уд./мин в покое, средний возраст – 60,28±8,03 года. Все пациенты были рандомизированы в группы А или Б. Пациенты группы А получали оригинальный бисопролол, пациенты группы Б – дженерический препарат. Длительность наблюдения составила 6 нед. Изучали динамику ЧСС. Для определения фактического потребления лекарственного средства был проведен расчет суммы установочных доз пульс-урежающих препаратов в каждой группе с использованием АТС/DDD-методологии. В ходе исследования было установлено, что в количественном выражении в обеих группах было зафиксировано достоверное урежение ЧСС к концу наблюдения. Однако оригинальный бисопролол урежал ЧСС более выраженно в сравнении с дженериком. Сумма установочных суточных доз пульс-урежающих препаратов в группе А в среднем на 1 человека составила 33,5 мг за 6 нед. терапии, в группе Б – 44,2 мг. Для того чтобы снизить ЧСС на 10 уд./мин в группе А, необходимо 28,15 мг суммы установочных пульс-урежающих препаратов на 6 нед., в группе Б – 48,0 мг. Авторы пришли к заключению, что при сравнении двух  $\beta$ -АБ – оригинального бисопролола и дженерика у

пациентов после ОКС первый препарат значительно превосходит второй по пульс-урежающему эффекту, тогда как по безопасности препараты не различаются между собой [7].

В другом исследовании по клинико-экономической эффективности проводился анализ оригинального бисопролола и его дженерика Коронала. В исследование был включен 61 пациент после ОКС. Длительность наблюдения составила 6 нед. В исследовании изучали динамику ЧСС, оценивали адекватность терапии при помощи нагрузочного тредмил-теста, рассчитывали соотношение затраты/эффективность. В течение 2 нед. в стационаре проводили титрацию дозы по уровню ЧСС, артериального давления (АД), переносимости и эффективности. В качестве критериев эффективности принимали урежение ЧСС до 60 уд./мин и менее, увеличение толерантности к физической нагрузке. В отсутствие достижения целевой ЧСС и возможности увеличить дозу  $\beta$ -АБ к терапии добавляли ивабрадин. По результатам исследования оба препарата проявили достоверный пульс-урежающий эффект. Однако в группе оригинального препарата по сравнению с группой дженерика максимальная ЧСС при нагрузке была значительно меньше. Больных, которые достигли целевой ЧСС за 6 нед. терапии, в группе оригинального препарата было 86%, в группе дженерика – 79%. Кроме того, оригинальный бисопролол продемонстрировал более значимую экономическую эффективность по сравнению с дженериком. Стоимость увеличения объема выполненной работы (МЕТ) на 1% в группе А составила 12,93 руб., в группе С – 19,3 руб., стоимость увеличения общей продолжительности нагрузки на 1% в группе А – 28,38 руб., в группе С – 30,25 руб., стоимость уменьшения времени восстановительного периода на 1% в группе А – 26,57 руб., в группе С – 39,31 руб. Оба препарата (оригинальный бисопролол и дженерик) достоверно снизили ЧСС и увеличили адаптацию пациентов к физической нагрузке. Однако по сравнению с дженерическим препаратом оригинальный оказался более клинически эффективным при 6-недельном лечении пациентов после ОКС [8].

В клиническом исследовании проф. Н.Ю. Григорьевой изучалась терапевтическая эквивалентность оригинального бисопролола и двух его дженериков (Бипрол и Биол) у больных стабильной стенокардией II и III функциональных классов (ФК). В исследование были включены 102 пациента: в 1-й группе (n=36) был назначен оригинальный бисопролол, во 2-й группе (n=36) – его дженерик Бипрол, в 3-й группе (n=30) – дженерик Биол. Инфаркт миокарда ранее перенесли 49% пациентов, длительность стабильной стенокардии составляла от 3 до 10 лет. Больные каждой группы получали один из препаратов бисопролола по 10 мг/сут. Эффективность терапии оценивалась на протяжении 12 нед. по следующим параметрам: по нормализации уровня АД < 130/80 мм рт. ст., достижению целевой

**Таблица 1. Сравнительная клиническая эффективность оригинального бисопролола, Биола и Бипрола (по данным Григорьевой Н.Ю., 2012 г. (9))**

Показатели эффективности	Оригинальный бисопролол 10 мг/сут	Бипрол 10 мг/сут	Биол 10 мг/сут
Достижение целевых цифр ЧСС, %	100	25	50

ЧСС, а также по увеличению показателей эндотелий-зависимой вазодилатации. В результате было продемонстрировано, что в отношении влияния на АД достоверных различий между тремя препаратами выявлено не было. Тем не менее было показано, что при использовании терапии оригинальным препаратом доля пациентов, достигших на фоне лечения целевой ЧСС (100%), статистически значимо превышала долю таких пациентов, получавших терапию Бипролом (25%) и Биолом (50%) (табл. 1) [9].

Достижение целевого уровня ЧСС при лечении пациентов с ИБС является одним из важнейших показателей эффективности  $\beta$ -АБ, т. к. ведет к снижению потребности миокарда в кислороде и, как следствие, влияет на развитие ишемии миокарда.

Обзор трех клинических исследований позволяет сделать вывод об эффективности 4-х дженериков бисопролола у пациентов с ИБС. Однако несмотря на наличие биоэквивалентности в сравнительных исследованиях, у оригинального препарата были выявлены преимущества по достижению целевых показателей ЧСС.

### **Терапевтическая эквивалентность отечественного препарата Арител**

Арител является отечественным дженериком бисопролола, производится в соответствии с требованиями GMP компанией «Канонфарма». Имеются данные многоцентрового клинического исследования с соблюдением всех правил рандомизированных клинических исследований о полной терапевтической эквивалентности (наряду с биоэквивалентностью) препарата Арител оригинальному препарату Конкор.

Клиническое исследование было инициировано секцией рациональной фармакотерапии ВНОК (руководитель секции – профессор С.Ю. Марцевич, ГНИЦ ПМ) для решения вопроса, относящегося к повседневной клинической практике и касающегося эффективности и безопасности не только отдельных дженериков. В нем оценивался сразу весь комплекс имеющихся на сегодняшний день методов длительного медикаментозного лечения пациентов со стабильной стенокардией.

Целью клинического исследования КАРДИОКАНОН было сравнить два варианта комплексной терапии, основанной на применении оригинальных препаратов и их дженериков у пациентов со стабильно протекающей ИБС. Многоцентровое открытое рандомизированное исследование провели в двух параллельных группах, в которое были включены 120 человек (93 мужчины и 27 женщин в возрасте от 40 до 72 лет со стабильной стенокардией II–III ФК (II ФК определен у 117 (97,5%), III ФК – у 3 (2,5%) больных). После рандомизации 59 человек получали терапию оригинальным препаратом, 61 – препаратом Арител. Обе группы пациентов были сопоставимы по основным клиническим показателям [10]. Эффективность проводимой терапии определяли по частоте достижения целевых показателей АД < 130/80 мм рт. ст., ЧСС 55–60 уд./мин в покое, а также по степени уменьшения количества приступов стенокардии, потребности в нитратах короткого действия и ФК стенокардии. Длительность лечения составила 12 нед.

В результате различия между изучаемыми препаратами по степени выраженности антигипертензивного эффекта не были выявлены ни на этапе плановых визитов, ни по завершении исследования. Целевая ЧСС была достигнута с одинаковой частотой как при использовании

основного препарата, так и дженерика: 51 и 53% соответственно,  $p=0,66$ . Значимых различий по течению стабильной стенокардии за время исследования не выявлено. Частота и дозы назначения оригинального препарата и дженерика были практически одинаковыми [10].

Использованный в исследовании КАРДИОКАНОН дженерик бисопролола Арител продемонстрировал полную клиническую эквивалентность оригинальному препарату по достижению целевого уровня ЧСС.

### **Заключение**

Таким образом, для снижения распространенности ССЗ и их осложнений ввиду клинической эффективности и безопасности дженерика бисопролола могут применяться как в монотерапии, так и в составе комплексной терапии для длительного лечения ИБС.

Анализ результатов клинического многоцентрового исследования, проведенного по протоколу авторитетной медицинской школы, продемонстрировал, что отечественный дженерик бисопролола Арител имеет полную терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату. Его использование может обеспечить такие же эффективность и качество терапии, что и при назначении оригинального препарата у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС в сочетании с различными соматическими заболеваниями.

### **Литература**

- Montalescot G., Sechtem U. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // Eur. Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ent296.
- Мешковский А.П. Место генериков в лекарственном обеспечении // Фарматека. 2003. № 3. С. 103–104 [Meshkovskij A.P. Mesto generikov v lekarstvennom obespechenii // Farmateka. 2003. № 3. S. 103–104 (in Russian)].
- Шашкова Г.В., Лепехин В.К., Бешлиева Е.Д. Справочник синонимов лекарственных средств. М.: Фармединфо, 2015 [Shashkova G.V., Lepahin V.K., Beshlieva E.D. Spravochnik sinonimov lekarstvennykh sredstv. M.: Farmedinfo, 2015 (in Russian)].
- Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (в ред. федеральных законов от 22.12.2014 № 429-ФЗ, от 13.07.2015 № 241-ФЗ) «Об обращении лекарственных средств». <http://base.consultant.ru> [Federal'nyj zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ (v red. federal'nykh zakonov ot 22.12.2014 № 429-FZ, ot 13.07.2015 № 241-FZ) «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». <http://base.consultant.ru> (in Russian)].
- Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Оригинальный бисопролол и дженерики. Можно ли слепо доверять воспроизведенным лекарственным препаратам? // PMJ. Медицинское обозрение. 2016. № 12. С. 749–775 [Maksimov M.L., Ermolaeva A.S. Original'nyj bisoprolol i dzheneriki. Mozhno li slepo doverjat' vosproizvedennym lekarstvennym preparatam? // RMZh. Medicinskoe obozrenie. 2016. № 12. S. 749–775 (in Russian)].
- Верткин А.Л., Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность – что стоит за терминами // Неотложная терапия. 2004. № 1. С. 16–17 [Vertkin A.L., Talibov O.B. Generiki i jekvivalentnost' – chto stoit za terminami // Neotlozhnaja terapija. 2004. № 1. S. 16–17 (in Russian)].
- Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Сравнительное клинико-экономическое проспективное исследование оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2016. № 5. С. 12–17 [Tarlovskaja E.I., Chudinovskih T.I. Sravnitel'noe kliniko-jekonomicheskoe prospektivnoe issledovanie original'nogo i genericheskogo bisoprolola u pacientov s ishemiceskoy bolezn'ju serdca // Kardiologija. 2016. № 5. S. 12–17 (in Russian)].
- Тарловская Е.И. Фармакоэкономический анализ использования пульс-урежающих препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12 (№ 1). С. 40–44 [Tarlovskaja E.I. Farmakoeconomicheskij analiz ispol'zovanija pul's urezhajushih preparatov u pacientov s ishemiceskoy bolezn'ju serdca // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2016. T. 12 (№ 1). S. 40–44 (in Russian)].
- Григорьева Н.Ю. Оценка терапевтической эквивалентности оригинального препарата бисопролол и его дженериков у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких // Кардиология. 2012. Т. 52 (№ 3). С. 10–14 [Grigor'eva N. Ju. Ocenka terapevticheskoy jekvivalentnosti original'nogo preparata bisoprolol i ego dzhenerikov u bol'nyh ishemiceskoy bolezn'ju serdca s soputstvujushhej hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih // Kardiologija. 2012. T. 52 (№ 3). S. 10–14 (in Russian)].
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., Матюшин Г.В., Скибицкий В.В., Соколова Л.А., Деев А.Д. от имени участников исследования КАРДИОКАНОН. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. № 8(2). С. 2–5 [Marcevic S. Ju., Kutishenko N. P., Ginzburg M. L., Matjushin G. V., Skibickij V. V., Sokolova L. A., Deev A. D. ot imeni uchastnikov issledovanija KARDIOKANON. Issledovanie KARDIOKANON: sposob reshenija voprosa o klinicheskoy jekvivalentnosti original'nyh i vosproizvedennyh preparatov // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2012. № 8(2). S. 2–5 (in Russian)].

# Актуальные вопросы клинического применения блокатора рецепторов ангиотензина кандесартана

Д.м.н. М.Л. Максимов<sup>1</sup>, к.м.н. О.В. Дралова<sup>2</sup>, Д.О. Кургузова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанская ГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

Артериальная гипертензия является одним из важнейших и модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) имеет исключительное значение в регуляции многих параметров сердечно-сосудистой системы и функции почек, включая поддержание артериального давления и водно-солевого обмена. Также РААС играет ведущую роль в формировании сердечно-сосудистой патологии и развитии артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Ангиотензин (АТ) II имеет большое значение в повреждении органов-мишеней, способствуя вазоконстрикции, гипертрофии, фиброзу и ремоделированию артериальных сосудов и миокарда, развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и других нарушений. Неблагоприятные эффекты гиперактивированной РААС реализуются посредством стимулированных ангиотензином II АТ1-рецепторов, что выражается в провокации вазоконстрикции и воспаления, в гипертрофии и фиброзе сердечной мышцы и сосудов. Блокаторы рецепторов ангиотензина селективно предотвращают стимуляцию рецепторов АТ1, с которыми связано большинство отрицательных эффектов ангиотензина II. Кандесартан – селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1 типа, с успехом применяющийся у пациентов с артериальной гипертензией и ХСН. В обзорной статье представлены результаты наиболее значимых отечественных и международных исследований эффективности и безопасности применения кандесартана.

**Ключевые слова:** кандесартан, Гипосарт, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты рецепторов ангиотензина II, сартаны, эффективность, профиль безопасности, воспроизведенный препарат, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

**Для цитирования:** Максимов М.Л., Дралова О.В., Кургузова Д.О. Актуальные вопросы клинического применения блокатора рецепторов ангиотензина кандесартана // РМЖ. 2017. № 20. С. 1466–1470.

## ABSTRACT

Topical issues of the clinical use of Candesartan as an angiotensin receptor blocker

Maksimov M.L.<sup>1</sup>, Dralova O.V.<sup>2</sup>, Kurguzova D.O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy - a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>2</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Arterial hypertension is one of the most important and modifiable risk factors for cardiovascular complications. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is extremely important for the regulation of many parameters of the cardiovascular system and kidney function, including maintenance of arterial pressure and water-salt metabolism. Also, RAAS plays a leading role in the formation of cardiovascular pathology and the development of hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease, and chronic heart failure. Angiotensin (AT) II is very important for damaging the target organs, contributing to vasoconstriction, hypertrophy, fibrosis and remodeling of arterial vessels and myocardium, development of endothelial dysfunction, atherosclerosis and other disorders. Adverse effects of hyperactivated RAAS are realized through angiotensin II-stimulated AT1 receptors, which is expressed in the provocation of vasoconstriction and inflammation, in hypertrophy and fibrosis of the heart muscle and blood vessels. Angiotensin receptor blockers selectively prevent the stimulation of AT1 receptors, which are associated with most of the negative effects of angiotensin II. Candesartan is a selective antagonist of angiotensin II type 1 receptors, successfully used in patients with arterial hypertension and chronic heart failure. The article reviews the results of the most significant domestic and international studies on the efficacy and safety of candesartan.

**Key words:** candesartan, Hyposart, angiotensin receptor blockers, angiotensin II receptor antagonists, sartans, efficacy, safety, generic, arterial hypertension, chronic heart failure, renin-angiotensin-aldosterone system.

**For citation:** Maksimov M.L., Dralova O.V., Kurguzova D.O. Topical issues of the clinical use of Candesartan as an angiotensin receptor blocker // RMJ. 2017. № 20. P. 1466–1470.

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) занимает лидирующие позиции среди заболеваний сердечно-сосудистой системы и, несмотря на обилие имеющихся в арсенале практического врача антигипертензивных лекарственных средств, остается актуальной проблемой современной кардиологии. АГ названа главной неинфекционной пандемией XXI в. и является одним из важнейших и

модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт, инфаркт миокарда, сердечная и почечная недостаточность, определяющим прогноз заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения России. На сегодняшний день доказана и не вызывает сомнений польза от снижения артериального давления (АД) [1–4].

На протяжении последних 25 лет патогенез ССЗ рассматривается как единый сердечно-сосудистый континуум, под которым понимается совокупность связанных между собой патологических процессов в сердечно-сосудистой системе (атеросклероз, АГ, сахарный диабет 2-го типа (СД2)) и вариантов их исходов (ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, хроническая сердечная недостаточность (ХСН)), развивающихся на единой патофизиологической базе. Создание и развитие данной концепции во многом были обусловлены пониманием исключительной роли РААС в развитии сердечно-сосудистой патологии [4–7].

**Роль РААС в формировании сердечно-сосудистых заболеваний**

РААС имеет исключительное значение в регуляции многих параметров сердечно-сосудистой системы и функции почек, включая поддержание АД и водно-солевого обмена. РААС представляет собой систему ферментов и гормонов, своеобразный каскад, запускающийся выработкой ренина в почках в ответ на снижение перфузии юктагломерулярного аппарата и другие стимулирующие факторы. Физиологическая роль РААС заключается в сохранении баланса сердечно-сосудистой системы путем регулирования уровня АД и электролитного баланса. Длительная активация РААС приводит к вазоконстрикции, повышению общего периферического сопротивления сосудов, гипоперфузии органов и тканей (в т. ч. уменьшению скорости почечной фильтрации и почечного кровотока), задержке жидкости, увеличению объема циркулирующей крови, повышению чувствительности миокарда к токсическому влиянию катехоламинов, ремоделированию миокарда и сосудов, развитию миокардиального и периваскулярного фиброза. РААС играет центральную роль в возникновении АГ и выступает в качестве неперемного участника сердечно-сосудистого континуума, начиная с этапа воздействия факторов риска и завершая финальной стадией ССЗ, сердечной недостаточности и хронической болезни почек [5–10].

Главное звено РААС – ангиотензин II имеет большое значение в повреждении органов-мишеней при АГ, способ-

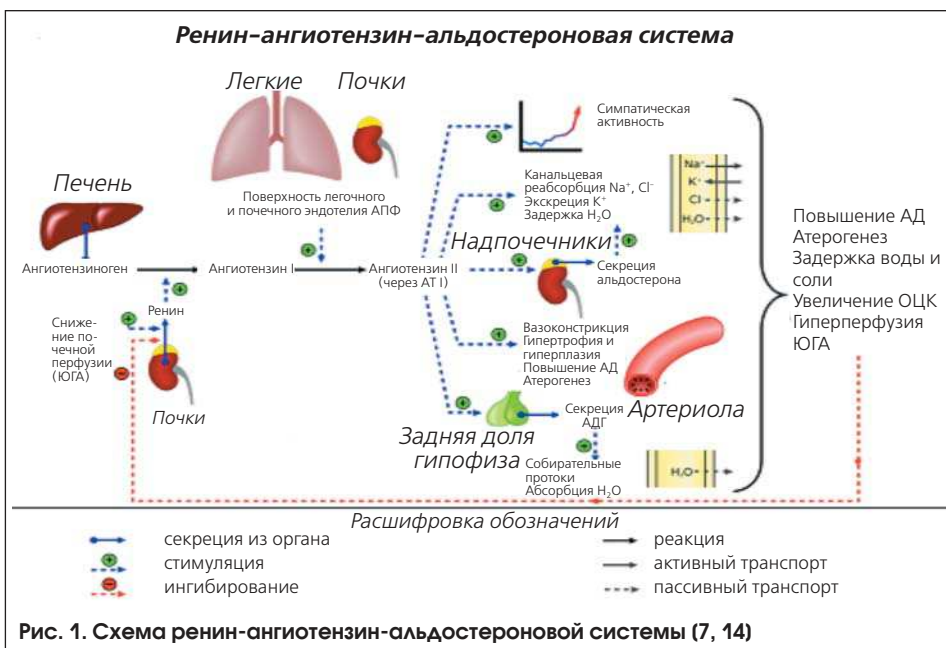
ствуя вазоконстрикции, гипертрофии, фиброзу и ремоделированию артериальных сосудов и миокарда, развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и других ассоциированных с АГ нарушений. Прессорный механизм действия ангиотензина II на сосуды обусловлен воздействием на ангиотензиновые рецепторы 1-го типа, приводя к каскаду физиологических реакций, включающих вазоконстрикцию, задержку натрия и жидкости, увеличение симпатической активности, снижение тонуса блуждающего нерва, клеточную пролиферацию и положительный инотропный эффект [7–13]. Схема РААС представлена на рисунке 1.

В патогенезе ХСН принимают участие как циркулирующая, так и локальная (тканевая), в т. ч. миокардиальная, РААС. Гиперактивация РААС, как и активация симпатoadреналовой системы (САС), на начальных этапах развития ХСН обеспечивает сохранение перфузии органов и тканей на оптимальном уровне. Адаптивно-компенсаторные реакции на начальном этапе ХСН обеспечиваются преимущественно циркулирующей РААС, ее активация приводит к следующим эффектам:

- повышение сократительной способности миокарда, выраженная вазоконстрикция (повышение тонуса вен увеличивает венозный приток крови к сердцу – возрастает преднагрузка; спазмирование артерий и артериол увеличивает постнагрузку, обеспечивает поддержание АД на должном уровне, улучшает перфузию органов и тканей);
- увеличение объема циркулирующей крови за счет усиления реабсорбции натрия и воды как непосредственно под влиянием АТ II, так и вследствие увеличения секреции альдостерона;
- увеличение частоты сердечных сокращений (положительный хронотропный эффект) [13–17].

При ХСН значительно активируется тканевая РААС, особенно миокардиальная и почечная. Главной мишенью для АТ II являются клетки интерстициальной ткани миокарда, в связи с чем важнейший компонент ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) – периваскулярный фиброз коронарных артерий, обнаруживаемый на ранних стадиях ремоделирования, следует рассматривать как проявление активации миокардиальной РААС. АТ II индуцирует гипертрофию кардиомиоцитов. Активность тканевой РААС прогрессивно нарастает и практически не нормализуется (хотя и несколько снижается) при улучшении состояния больного и устранении симптомов декомпенсации.

Неблагоприятные эффекты гиперактивированной РААС реализуются посредством стимулированных АТ1-рецепторов, что выражается в провокации вазоконстрикции и воспаления, в гипертрофии и фиброзе сердечной мышцы и сосудов. АТ1-рецепторы, как и адренокортикотропный гормон, антидиуретический гормон, катехоламины, эндотелин, серотонин и уровни ионов  $K^+$  и  $Mg^{2+}$ , являются триггерами высвобождения альдостерона. У пациентов с ХСН наряду с повышением



уровня альдостерона в плазме крови нарушается «правильная» регуляция работы минералокортикоидных рецепторов (МКР) не только в миокарде, но и в макрофагах. Патогенетически важен тот факт, что альдостерон связывается не только со своими специфическими рецепторами в перечисленных выше органах, но и с фибробластами через кортикоидные рецепторы 1-го типа. Итог чрезмерной активации фибробластов альдостероном – усиление синтеза и накопление коллагена III («неправильного») типа, что повышает жесткость миокарда в связи с развитием его периваскулярного и интерстициального фиброза, ремоделирования сердечной мышцы и артериальной сосудистой сети. Ухудшение вазомоторной реактивности коронарных сосудов, снижение коронарного резерва и перфузии миокарда ведут к гибели части кардиомиоцитов (КМЦ), ускоряя процессы фиброза. Это вызывает не только нарушение диастолического расслабления ЛЖ (диастолическая дисфункция), но и развитие его систолической дисфункции. При «коллагенизации» миокарда происходит изоляция миофибрилл, увеличивается расстояние между ними и капиллярами, что нарушает питание мышечных пучков и приводит к их дистрофии, стимуляции апоптоза КМЦ [13–20].

Альдостерон и активированные МКР – основные триггеры активации воспалительных цитокинов, липоперекисного окисления и снижения антиоксидантного резерва, повышения тканевого ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), экспрессии АТ-рецепторов, уровня ингибитора 1 активатора плазминогена, снижения оксида азота (NO) и продукции эндотелиальных клеток-предшественников, что сопровождается усилением дисфункции эндотелия и снижением репаративных возможностей сосудистой сети. В ряде экспериментальных работ установлено, что профибротическое и прогипертрофическое действие альдостерона не зависит от объема плазмы крови и уровня АД. Как и в миокарде, альдостерон стимулирует избыточное накопление «неправильного» коллагена в сосудистой стенке и ее фиброз с последующим увеличением жесткости артерий, нарушение регуляции их тонуса и дисфункции эндотелия, что сопровождается повышением риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. В частности, в исследовании RALES показано, что увеличение активности альдостерона привело к увеличению риска летального исхода и повторных госпитализаций вслед-

ствие эпизодов декомпенсации сердца. Помимо этого, альдостерон может вызывать увеличение содержания  $Ca^{2+}$  в КМЦ, эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках сосудов, что в итоге ведет к их апоптозу. Активация АТ1-рецепторов при ХСН ведет к усилению продукции альдостерона, которая не блокируется ни ингибиторами АПФ, ни блокаторами АТ1-рецепторов, поскольку зависит преимущественно от концентрации  $Na^+$ . Более того, увеличение уровня альдостерона в плазме крови и активация МКР приводят к нарушению баланса активности АПФ и экспрессии АТ1-рецепторов, что замыкает порочный круг гиперактивации РААС и требует для его прерывания двойной блокады как МКР, так и АТ1-рецепторов.

Основные эффекты альдостерона в развитии ХСН представлены на рисунке 2 [14–20].

### Возможности медикаментозной коррекции активности РААС

В настоящее время для коррекции активности РААС используют следующие группы препаратов: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторы, диуретики и прямые ингибиторы ренина (ПИР). Синтезированные в 1971 г. блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) сегодня – это один из современных и наиболее динамично развивающихся классов антигипертензивных препаратов. В основе механизма их действия – подавление активности ангиотензина II. БРА селективно предотвращают стимуляцию рецепторов АТ1, с которыми связано большинство отрицательных эффектов ангиотензина II. В повседневной клинической практике используются такие сартаны, как лозартан, валсартан, кандесартан, телмисартан, азилсартан и некоторые другие. При этом степень сродства к рецепторам ангиотензина II 1-го типа у препаратов данной группы различна и в порядке убывания выглядит так: азилсартан > олмесартан > кандесартан > эпросартан > валсартан > лозартан [3, 4, 7, 14, 15].

Кандесартан – селективный антагонист рецепторов ангиотензина II 1-го типа. В результате блокирования АТ1 рецепторов ангиотензина II происходят дозозависимое повышение активности ренина, концентрации ангиотензина I, ангиотензина II и снижение концентрации альдостерона в плазме крови.  $C_{max}$  в плазме крови достигается в течение 3–4 ч. Концентрация в плазме возрастает линейно при увеличении дозы в терапевтическом интервале (до 32 мг). Связывание с белками плазмы – более 99%. Незначительно метаболизируется в печени (20–30%) при участии CYP2C с образованием неактивного метаболита. Конечный период полувыведения – 9 ч. Не кумулирует. Общий клиренс – 0,37 мл/мин/кг, при этом почечный клиренс – около 0,19 мл/мин/кг. Кандесартан выводится почками (путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции): 26% – в виде кандесартана, 7% – в виде неактивного метаболита, с желчью – 56% и 10% соответственно. После однократного приема в течение 72 ч выводится более 90% дозы [21–24].

### Доказательная база применения кандесартана

Одним из первых и ключевых исследований по оценке эффективности терапии БРА стала программа CHARМ, состоявшая из 3 исследований (7599 человек), в которых сравнивали эффективность добавления кандесартана или плацебо к базовой терапии у больных ХСН на фоне сохра-



Рис. 2. Основные эффекты альдостерона при ХСН (14–20)

**Продлевает  
трудоспособность  
пациента  
с артериальной  
гипертензией\***

ненной (CHARM-Preserved) или сниженной (CHARM-Added, в этом исследовании кандесартан добавляли к терапии иАПФ) фракции выброса ЛЖ. В исследовании CHARM-Alternative, в которое включали больных, не переносивших иАПФ, в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо отмечено статистически значимое снижение относительного риска смерти от ССЗ и госпитализации по поводу прогрессирования симптомов ХСН на 23% ( $p=0,0004$ ). В исследовании CHARM-Added применение кандесартана по сравнению с плацебо статистически значимо снижало основной комбинированный показатель неблагоприятных клинических исходов (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,96;  $p=0,011$ ), а также смертность от ССЗ (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,72 до 0,98;  $p=0,029$ ). В исследовании CHARM-Preserved выявлена тенденция к снижению основного комбинированного показателя в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,77 до 1,03;  $p=0,118$ ). Ретроспективный анализ программы CHARM продемонстрировал достоверное снижение смертности и сердечно-сосудистых госпитализаций среди пациентов с классической сердечной недостаточностью и низкой ФВ (<40%) на фоне лечения кандесартаном. Снижение риска смерти составляло 33% после первого года наблюдения, 20% – после второго и 12% – после третьего, что очень близко к показателям, полученным в исследовании SOLVD с «эталонным» иАПФ эналаприлом (23% – через 1 год, 23% – через 2 года, 16% – через 3 года терапии соответственно). Однако часть пациентов получала комбинацию иАПФ и БРА кандесартана, что может исказить результаты. С другой стороны, кандесартан был поставлен в более сложные условия, чем иАПФ, которые применялись на фоне комбинации лишь двух препаратов – сердечных гликозидов и мочегонных. Эффект кандесартана доказан для больных ХСН, большинство из которых уже получали и гликозиды, и диуретики, и  $\beta$ -адреноблокаторы, и антагонисты альдостерона, а часть и иАПФ, но не достигли состояния компенсации [25–31].

В исследовании ALPINE назначение кандесартана больным с АГ в сравнении с терапией  $\beta$ -адреноблокатором ателнололом было метаболически нейтральным и достоверно реже приводило к возникновению метаболического синдрома и СД. В многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании HJ-CREATE с участием 2049 пациентов в 14 центрах по всей Японии с острым коронарным синдромом (35,3%) и первичным ИМ (38,0%) слепым методом оценивали конечные точки, включающие коронарную реваскуляризацию и впервые возникший СД. В группе кандесартана частота развития впервые возникшего СД была ниже на 63% ( $p=0,027$ ) по сравнению с частотой в группе, получающей стандартную терапию [32, 33].

В исследовании С.Н. Бибик и соавт. пациенты были рандомизированы на 2 группы: в 1-й ( $n=26$ ) получали телмисартан (80 мг 1 р./сут), во 2-й ( $n=26$ ) – кандесартан (16 мг 1 р./сут). Оба режима лечения были связаны со значительным снижением уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности по сравнению с базовыми показателями. 24-недельная терапия с использованием телмисартана (60%,  $p<0,01$ ) и, в меньшей степени, кандесартана приводила к увеличению секреции адипонектина. При этом содержание лептина повышалось при применении кандесартана ( $p<0,05$ ) и снижалось при применении телмисартана. Только у пациентов из 1-й группы наблюдалось значительное снижение уровня глю-



- **Доказанная органопротекция<sup>1</sup>**
- **Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов<sup>2</sup>**
- **Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата<sup>2</sup>**

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша

\*Гиларевский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее // Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

<sup>1</sup> Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension // Journal of Hypertension. – 2010. – №24. – P. 263-273

<sup>2</sup> Manca G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension // AJC. – 1999. – №84. – P. 285

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665  
Информация для медицинских и фармацевтических работников

 **акрихин**  
Люди заботятся о Людах

козы ( $p < 0,05$ ) и гликозилированного гемоглобина ( $p < 0,05$ ) натошак [34].

В рандомизированном двойном слепом исследовании SMART приняли участие 269 пациентов с протеинурией. Пациенты после 7 нед. терапии кандесартаном 16 мг/сут были рандомизированы на 3 группы, получавшие 16, 64 или 128 мг/сут кандесартана в течение 30 нед. Результаты показали, что средняя разница протеинурии была -16% у пациентов, получавших 64 мг/сут кандесартана, и -33% у лиц, получавших 128 мг/сут кандесартана, по сравнению с пациентами, получавшими кандесартан в дозе 16 мг/сут. Снижение АД не отличалось во всех трех группах лечения. Результаты исследования показали дозозависимость антипротеинурического эффекта кандесартана, достигающую максимума при применении его в дозе, превышающей рекомендуемую максимальную, но тем не менее оказывающуюся сравнительно безопасной [35].

Необходимо отметить также, что эффективность БРА в снижении микроальбуминурии не зависит от полиморфизма ренин-ангиотензинового гена. Как и для ингибиторов АПФ, БРА свойственно внутригрупповое разнообразие, в первую очередь связанное с липофильностью/водорастворимостью и степенью выведения препарата почками. По мере прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) доза сартанов с почечным выведением (кандесартан) и двойным выведением (ирбесартан, валсартан) уменьшается. Только доза телмисартана, на 98% выводимого печенью, и эпросартана (75%) не корректируется в зависимости от стадии ХБП.

### Заключение

С появлением блокаторов рецепторов АТ II, в частности кандесартана, клиницисты смогли предложить своим пациентам достаточно современную, с точки зрения патофизиологических механизмов, и надежную при ежедневном практическом применении терапию не только АГ, но и ХСН, метаболического синдрома, ишемической болезни сердца, нефропатии и, в особенности, состояний, сочетающих эти заболевания.

Эффективность и высокий профиль безопасности воспроизведенного препарата Гипосарт (кандесартан) представляются совокупностью гемодинамических, нейрогормональных и метаболических эффектов, обеспечивающих положительный прогноз и достоверную органопroteкцию у пациентов с АГ и ХСН.

Соединяя в себе хорошую переносимость, простоту использования и отсутствие выраженных побочных эффектов, Гипосарт может считаться препаратом первого выбора для лечения пациентов с АГ и ХСН, а выгодная цена делает появление этого препарата социально и экономически значимым событием на отечественном фармацевтическом рынке.

### Литература

1. Шальнова С.А. Мониторинг показателей сердечно-сосудистого здоровья населения России. Значение для практики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. № 6. С. 83–87 [Shal'nova S.A. Monitoring pokazatelej serdечно-sosudistogo zdorov'ja naselenija Rossii. Znachenie dlja praktiki // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2010. № 6. S. 83–87 (in Russian)].
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Бойцов С.А. Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? // Лечащий врач. 2016. № 7. С. 17–23 [Shal'nova S.A., Deev A.D., Balanova Ju.A., Zhernakova Ju.V., Konradi A.O., Bojcov S.A. Lechenie gipertonii u pacientov vysokogo riska. Monoterapija ili kombinacija? // Lechashij vrach. 2016. № 7. S. 17–23 (in Russian)].

3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial Hypertension // European Heart Journal of Hypertension. 2013. Vol. 31 (7). P. 1281–1357.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Клинические рекомендации // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26 [Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii: Klinicheskie rekomendacii // Sistemye gipertenzii. 2010. № 3. S. 5–26] (in Russian)].
5. Остроумова О.Д., Зыкова А.А., Максимов М.Л. Нефропротекция у больных с метаболическим синдромом: подходы к назначению антигипертензивных препаратов // Системные гипертензии. 2016. Т. 13. № 2. С. 77–83 [Ostroumova O.D., Zyкова A.A., Maksimov M.L. Nefroprotekcija u bol'nyh s metabolicheskim sindromom: podhody k naznacheniju antigipertenzivnyh preparatov // Sistemye gipertenzii. 2016. T. 13. № 2. S. 77–83 (in Russian)].
6. Клиническая фармакология: Национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 976 с. [Klinicheskaja farmakologija: Nacional'noe rukovodstvo / pod red. Ju.B. Belousova, V.G. Kukes a i dr. M.: GJeOTAR-Media, 2014. 976 s. (in Russian)].
7. Максимов М.Л. Клинико-фармакологические подходы к регуляции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных артериальной гипертензией и хронической болезнью почек: Дисс. ... докт. мед. наук / Московская медицинская академия. М., 2011 [Maksimov M.L. Kliniko-farmakologicheskie podhody k reguljacii aktivnosti renin-angiotenzin-al'dosteronovoj sistemy u bol'nyh arterial'noj gipertoniej i hronicheskoj bolezni'ju почек: Diss. ... dokt. med. nauk / Moskovskaja medicinskaja akademija. M., 2011 (in Russian)].
8. Griendling K.K., Murphy T.J., Alexander R.W. Molecular biology of the renin-angiotensin system // Circulation. 1993. Vol. 87. P. 1816–1828.
9. Unger T. Blood pressure lowering and renin-angiotensin system blockade // J Hypertens. 2003. Vol. 21(6). P. 3–7.
10. Perazella M.A., Setaro J.F. Renin-angiotensinaldosterone system: fundamental aspects and clinical implications in renal and cardiovascular disorders // J NuclCardiol. 2003. Vol. 10. P. 184–194.
11. Kobori H., Nangaku M., Navar L.G., Nishiyama A. The Intrarenal Renin-Angiotensin System: From Physiology to the Pathobiology of Hypertension and Kidney Disease // Pharmacol Rev. 2007. Vol. 59. P. 251–287.
12. Gasparo M., Catt K.J., Inagami T. et al. International Union of Pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors // Pharmacol Rev. 2000. Vol. 52. P. 415–472.
13. Goodfriend T.L. Angiotensins: actions and receptors // Hypertension. 2000. P. 11–13.
14. Кукес В.Г. и др. Клиническая фармакология: Учебник / под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1024 с. [Kukes V.G. i dr. Klinicheskaja farmakologija: Uchebnik / pod red. V.G. Kukes a, D.A. Sycheva. M.: GJeOTAR-Media, 2015. 1024 s. (in Russian)].
15. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. 11-е изд., перераб., доп. и испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Harkevich D.A. Farmakologija: Uchebnik. 11-e izd., pererab., dop. i ispr. M.: GJeOTAR-Media, 2015 (in Russian)].
16. Атрошенко Е.С., Козловский В.И. Хроническая сердечная недостаточность. Минск: Белпринт, 2002 [Atroschenko E.S., Kozlovskij V.I. Hronicheskaja serdечnaja nedostatochnost'. Minsk: Belprint, 2002] (in Russian)].
17. Espiner E.A., Nicholls M.G. The Renin-Angiotensin system (ed. by J.J.S. Robertson and M.G. Nicholls). London: Gower Medical Publishing, 1993. P. 33.1–33.24.
18. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Лечение и профилактика хронической сердечной недостаточности. М., 1997 [Sidorenko B.A., Preobrazhenskij D.V. Lechenie i profilaktika hronicheskoj serdечnoy nedostatochnosti. M., 1997 (in Russian)].
19. Weber K.N., Villarreal D. Heart failure: A salt-sensitive disorder. Columbia Missouri (USA), 1997.
20. Packer M., Cohn J.N. (eds) Consensus recommendations for the management of chronic heart failure // Amer. J. Cardiol. 1999. Vol. 83 (2A). P. 1A–8A.
21. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения кандесартан (Гипосарт) <http://grls.rosminzdrav.ru> [Instrukcija po primeneniju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primeneniija kandesartan (Giposart)]. <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian)].
22. Galzerano D., Capogrosso C., Di Michele S. et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan // Vascular Health and Risk Management. 2010. Vol. 6. P. 113–133.
23. Халимов Ю.Ш., Кадин С.В. Телмисартан и новые перспективы контроля артериального давления и нефропротекции у больных сахарным диабетом // Эффективная фармакотерапия. 2009. № 8. С. 6–11 [Halimov Ju.Sh., Kadin S.V. Telmisartan i novye perspektivy kontrolja arterial'nogo davlenija i nefroprotekcii u bol'nyh saharnym diabetom // Jeffektivnaja farmakoterapija. 2009. № 8. S. 6–11 (in Russian)].
24. Aronow W.S., Fleg J.L., Pepine C.J., Artinian N.T. et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // Circulation. 2011. Vol. 123. P. 2434–2506.
25. Леонова М.В. Новые и перспективные лекарственные препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему // PMЖ. 2013. № 17. С. 886 [Leonova M.V. Novye i perspektivnye lekarstvennye preparaty, blokirujushhie renin-angiotenzin-al'dosteronovuju sistemu // RMJ. 2013. № 17. S. 886 (in Russian)].
26. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. CHARM Investigators and Committees Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial // Lancet. 2003. Vol. 362(9386). P. 777–781.
27. Yancy C.W. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure // Circulation. 2013. Vol. 128. P. e240–e327.
28. Massie B.M. et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction // New England Journal of Medicine. 2008. Vol. 359. P. 2456–2467.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



# Эффективность и безопасность применения L-карнитина при хронической сердечной недостаточности: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (реферат)

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** до сих пор остается открытым вопрос о целесообразности применения L-карнитина при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Для оценки эффектов применения L-карнитина при лечении пациентов с ХСН был проведен метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

**Материал и методы:** в работу были включены результаты исследований, внесенные в следующие базы данных: Pubmed, Ovid Embase, Web of Science, and Cochrane Library, Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang, Chinese Biomedical (CBM) и Chinese Science and Technology Periodicals (VIP) до 30 сентября 2016 г. Исследования, соответствующие критериям включения, оценивались двумя рецензентами независимо друг от друга.

**Результаты:** в исследование были включены результаты 17 РКИ с участием 1625 пациентов с ХСН. Применение L-карнитина в лечении ХСН ассоциировалось со значительным улучшением общей эффективности (отношение шансов (ОШ) = 3,47,  $p < 0,01$ ), увеличением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (взвешенная разность средних (ВРС): 4,14%,  $p = 0,01$ ), ударного объема (УО) (ВРС: 8,21 мл,  $p = 0,01$ ), сердечного выброса (СВ) (ВРС: 0,88 л/мин,  $p < 0,01$ ) и соотношения Е/А (ВРС: 0,23,  $p < 0,01$ ). Терапия L-карнитином значительно снизила уровень мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide (BNP)) в крови (ВРС: -124,60 пг/мл,  $p = 0,01$ ), уровень N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) (ВРС: -510,36 пг/мл,  $p < 0,01$ ), сказалась на уменьшении конечно-систолического размера левого желудочка (КСР ЛЖ) (ВРС: -4,06 мм,  $p < 0,01$ ), конечно-диастолического размера ЛЖ (КДР ЛЖ) (ВРС: -4,79 мм,  $p < 0,01$ ) и конечно-систолического объема ЛЖ (КСО ЛЖ) (ВРС: -20,16 мл, 95% доверительный интервал (ДИ): от -35,65 до -4,67,  $p < 0,01$ ). Тем не менее не было выявлено значительной разницы в общей смертности от различных причин, при прохождении теста 6-минутной ходьбы и в количестве нежелательных явлений между группой пациентов, принимающих L-карнитин, и контрольной группой.

**Заключение:** терапия L-карнитином пациентов с ХСН эффективна для улучшения клинических симптомов и функций сердца, снижает уровень BNP и NT-proBNP и хорошо переносится пациентами.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, L-карнитин, клинические исследования, BNP.

**Для цитирования:** Эффективность и безопасность применения L-карнитина при хронической сердечной недостаточности: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (реферат) // ПМЖ. 2017. № 20. С. 1471–1480.

## ABSTRACT

### Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (summary)

**Background:** whether additional benefit can be achieved with the use of L-carnitine (L-C) in patients with chronic heart failure (CHF) remains controversial. We therefore performed a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to evaluate the effects of L-C treatment in CHF patients.

**Material and Methods:** Pubmed, Ovid Embase, Web of Science, and Cochrane Library databases, Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI) database, Wanfang database, Chinese Biomedical (CBM) database, and Chinese Science and Technology Periodicals database (VIP) until September 30, 2016, were identified. Studies that met the inclusion criteria were systematically evaluated by two reviewers independently.

**Results:** 17 RCTs with 1625 CHF patients were included in this analysis. L-C treatment in CHF was associated with considerable improvement in overall efficacy (OR = 3.47,  $P < 0.01$ ), left ventricular ejection fraction (LVEF) (WMD: 4.14%,  $P = 0.01$ ), stroke volume (SV) (WMD: 8.21 ml,  $P = 0.01$ ), cardiac output (CO) (WMD: 0.88 L/min,  $P < 0.01$ ), and E/A (WMD: 0.23,  $P < 0.01$ ). Moreover, treatment with L-C also resulted in significant decrease in serum levels of BNP (WMD: -124.60 pg/ml,  $P = 0.01$ ), serum levels of NT-proBNP (WMD: -510.36 pg/ml,  $P < 0.01$ ), LVESD (WMD: -4.06 mm,  $P < 0.01$ ), LVEDD (WMD: -4.79 mm,  $P < 0.01$ ), and LVESV (WMD: -20.16 ml, 95% CI: -35.65 to -4.67,  $P < 0.01$ ). However, there were no significant differences in all-cause mortality, 6-minute walk, and adverse events between L-C and control groups.

**Conclusions:** L-C treatment is effective for CHF patients in improving clinical symptoms and cardiac functions, decreasing serum levels of BNP and NT-proBNP. And it has a good tolerance.

**Key words:** chronic heart failure, L-carnitine, clinical studies, BNP.

**For citation:** Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (summary) // PMJ. 2017. № 20. P. 1471–1480.

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это сложный клинический синдром, характеризующийся снижением сократимости миокарда, нарушением гемодинамики и нейроэндокринной активацией. ХСН является глобальной проблемой, от которой страдают во всем мире

около 26 млн человек [1]. В настоящее время нейрогормональные антагонисты (ингибиторы ангиотензинпревращающих ферментов,  $\beta$ -блокаторы, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и антагонисты минералокортикоидных рецепторов) являются основными средствами, рекомендованными для лечения ХСН [2, 3]. Тем не менее сердечная

недостаточность (СН) по-прежнему остается главной причиной смертности и наиболее распространенным заболеванием во всем мире.

В последнее время растет осознание того факта, что в основе патофизиологии и симптомов СН лежат сложные метаболические процессы [4]. В сущности, сердце при СН является «мотором, у которого закончилось топливо» [5]. L-карнитин – витаминоподобная модифицированная аминокислота, играющая важную роль в поддержке метаболических функций организма. Высокие дозы L-карнитина оказывают положительное влияние при самых разных заболеваниях, например, при ишемической болезни сердца (ИБС), застойной СН, заболеваниях периферических сосудов, сахарном диабете (СД) 2-го типа, дислипидемии и артериальной гипертензии (АГ) [6].

Схемы лечения с применением L-карнитина в разных странах различаются. В Китае L-карнитин признан эффективным у пациентов с ХСН [7]. В США L-карнитин не рекомендован пациентам с симптомами СН при сохранной ФВ ЛЖ в качестве лекарственного средства [3]. В европейских рекомендациях нет упоминания о L-карнитине [2].

Для оценки терапевтических эффектов L-карнитина при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) было проведено два метаанализа РКИ [8, 9], но метаанализы РКИ при ХСН до сих пор не выполнялись. За несколько последних десятилетий было проведено несколько небольших РКИ, посвященных оценке эффективности терапии L-карнитином пациентов с ХСН. Таким образом, данный метаанализ – единственный в своем роде анализ РКИ по оценке эффективности и переносимости L-карнитина.

## Материал и методы

### 1. Стратегия поиска

Поиск информации проводился по следующим базам данных: Pubmed, Ovid Embase, Web of Science, база данных Кохрановской библиотеки, база данных Китайской национальной инфраструктуры знаний (CNKI), база данных Wanfang, Китайская биомедицинская база (CBM), база данных китайской научной и технической периодики (VIP); поиск проводился по материалам, опубликованным до 30 сентября 2016 г. Были использованы следующие ключевые слова: «L-карнитин», «карнитин», «левокарнитин», «новаин», «L-ксернитин», «Витамин ВТ», «бикарнезин», «сердечная недостаточность», «сердечная дисфункция», «застойная сердечная недостаточность», «кардиомиопатия» и «дисфункция желудочков». Электронные поиски были дополнены поиском вручную всех обзорных статей, первичных исследований и выдержек из протоколов исследований. Поиск литературы был осуществлен двумя независимыми исследователями (X. Song и Z. Yang), оценивались только исследования, выполненные на человеческих субъектах без языковых ограничений.

### 2. Отбор исследований

Отбор исследований для включения проводился обоими исследователями независимо друг от друга и далее корректировался в ходе совместного обсуждения. В обзор были включены статьи, соответствующие следующим критериям:

(1) тип исследований – рандомизированное контролируемое;

(2) участники – пациенты с ХСН (возраст – старше 18 лет);

(3) проводимое лечение – L-карнитин в сравнении с плацебо, рутинной или общепринятой терапией;

(4) конечные точки – наличие подходящих данных по одному или более из следующих параметров: смертность от любых причин, сердечно-сосудистые события, классификация Нью-Йоркской сердечной ассоциации (NYHA), общая эффективность, физическая активность (тест 6-минутной ходьбы), изменения в параметрах сердечных функций (ФВ ЛЖ, УО, СВ, Е/А, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, КСО ЛЖ, BNP, NT-proBNP) и нежелательные явления;

(5) доступность полнотекстовых вариантов статей.

Исследования, не использовавшие рандомизацию, были исключены. Исследования, которые включали другие метаболические средства, например, триметазидин, коэнзим Q10, также были исключены. Были исключены фармакокинетические исследования, исследования на животных / лабораторные исследования и общие обзоры. Также не были включены повторяющиеся публикации об одних и тех же группах пациентов.

### 3. Оценка качества

Методологические характеристики включенных в обзор РКИ оценивались в соответствии с принципами Cochrane Collaboration (Кохрановское сотрудничество), описанными в Руководстве версии 5.1.0 [10]. Оба исследователя оценивали качество независимо друг от друга. В случае возникновения разногласий в качестве арбитра привлекался третий автор обзора (H. Zhou).

### 4. Обработка данных

Оба исследователя знакомились с полными текстами статей независимо друг от друга и извлекали из них следующую информацию: данные о публикации (имя первого автора, год публикации), характеристики исследования (дизайн, объем выборки, продолжительность последующего наблюдения, критерии включения и конечные точки), клинико-диагностические характеристики пациентов (возраст, пол, класс ХСН по NYHA, данные гистологии сердца и ФВ ЛЖ), протокол лечения (доза L-карнитина) и итоговые данные (смертность от любых причин, общая эффективность, класс ХСН по NYHA, результаты нагрузочного теста 6-минутной ходьбы, изменения эхокардиографических параметров и биомаркеров (ФВ ЛЖ, УО, СВ, Е/А, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, КСО ЛЖ, BNP, NT-proBNP) и нежелательные явления. Если данные были недоступны, для их уточнения исследователи обращались непосредственно к авторам статей по электронной почте.

### 5. Статистические методы

Данные обрабатывались в соответствии с Кохрановским руководством [10]. Результаты терапии были представлены через коэффициенты вероятностей наступления или ненаступления события (отношение шансов – ОШ) с указанием 95% доверительных интервалов (ДИ) (для дихотомичных данных). Для непрерывных данных результаты были представлены через разность средних значений и 95% ДИ. Статистическая гетерогенность измерялась с использованием  $I^2$  статистических методов и  $I^2$  статистики с применением набора значимости при  $I^2$ , превышающей 50% [11].

Впервые для метаанализа была использована статистическая модель постоянных параметров. При наличии гете-

Таблица 1. Базовые характеристики исследований, включенных в метаанализ

Первый автор статьи, год	Пациенты (N) (L-C /контр.)	Возраст (средний, годы) (L-C /контр.)	Муж. (N) (L-C/контр.)	Дозировка L-C (г/день)	Длительность наблюдения	Ишемическая причина СН (%)	Класс по NYHA	ФВЛЖ (средн.,%) (L-C/контр.)	Критерий включения	Конечные точки
Gurlek, 2000	51 (31/20)	64,3/66,2	27/17	2	1 мес.	100	3,21/3,32	37,8/41,5	Ишемическая кардиомиопатия	ФВЛЖ, активность супероксиддисмутазы, неблагоприят. события
Rizos, 2000	80 (42/38)	50/48	19/20	2	3 года	0	III-IV	27/29	Дилатационная кардиомиопатия	Смертность, классификация по Веберу, макс. время при кардиопульмональном нагрузочном тесте, пиковый объем потребляемого кислорода, неблагоприят. события
Xi, 2006	60 (30/30)	63/63	18/16	3	14 дней	42	III-IV	33/34	ХСН	Рейтинг эффективности, УО, СВ, СИ, ФВЛЖ, Е/А, NYHA класс-я, неблагоприят. события
Chen, 2009	62 (31/31)	68,5/70,8	20/22	3	10 дней	35	III-IV	34/33	ХСН	Рейтинг эффективности, NYHA класс-я, ФВЛЖ, КСР ЛЖ, КСО ЛЖ
Lin, 2009	70 (35/35)	43–78/42–76	18/19	3	20 нед.	20	III-IV	35,6/36,7	Хроническая систолическая СН, ФЛВЖ < 40%	Рейтинг эффективности, NYHA класс-я, BNP, ФВЛЖ, КДО ЛЖ КСР ЛЖ, неблагоприят. события
Serati, 2010	60 (29/31)	55/58	8/7	1.5	3 мес.	NA	II	NA	NYHA II, ФВЛЖ > 45%, умеренная диастолическая дисфункция	Эхокардиографические параметры (напр., E, A, E', E/A)
Ding, 2012	136 (68/68)	75/74	41/40	2	14 дней	NA	III-IV	37/38	Хроническая застойная СН	Смертность, КСР ЛЖ, ФВЛЖ, NT-proBNP
Cheng, 2013	120 (60/60)	57,9/70,1	34/36	3	15 дней	31	III-IV	34/35	ХСН	Рейтинг эффективности, NYHA класс-я, ФВЛЖ, NT-proBNP, КДО ЛЖ, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, СК, Cysc
Pan, 2014	86 (43/43)	67,3/68,9	29/25	2	14 дней	NA	NA	NA	ХСН	Рейтинг эффективности, NYHA класс-я, BNP, 3-эндорфин, неблагоприят. события.
Nishimura, 2015	72 (36/36)	64,3/64,7	14/14	1	1 год	NA	IV	52/53	Хронический гемодиализ с СН, нуждается в госпитализации	Смертность, уровень карнитина в сыворотке, BNP, ФВЛЖ, E/A, индекс массы ЛЖ, ВМІРР
Ding, 2015	69 (35/34)	64,2/64,5	25/23	3	14 дней	100	II-IV	NA	ХСН, стабильная ишемическая СН	Рейтинг эффективности, NYHA класс-я, BNP
Gao, 2015	136 (68/68)	61–75/62–76	45/44	3	1 год	100	III-IV	35,43/36,10	ХСН, стабильная ишемическая СН	Рейтинг эффективности, NYHA класс-я, смертность, NT-proBNP, тест 6-минутной ходьбы, ФВЛЖ, УО, СВ, неблагоприят. события
Ma, 2015	72 (36/36)	55,83/56,02	21/20	2	14 дней	25	III-IV	44,12/43,74	ХСН, кардиоренальный синдром (КРС)	Рейтинг эффективности, NYHA класс-я, ФВЛЖ, УО, СВ, E/A, СК, АМК, Cysc, неблагоприят. события
Zhang, 2015	96 (48/48)	45,9/47,2	33/34	3	7 дней	58,3	III-IV	37,3/36,2	КРС без гемодиализа	Рейтинг эффективности, NYHA класс-я, ФВЛЖ, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ СК, АМК, неблагоприят. события
Jing, 2016	261 (133/128)	51,9/52,4	84/70	6	7 дней	NA	II-IV	41,12/40,39	ХСН, NYHA II-IV	Рейтинг эффективности, NYHA класс-я, ФВЛЖ, NT-proBNP, тест 6-минутной ходьбы, уровень карнитина в сыворотке крови, неблагоприят. события
Wu, 2016	100 (50/50)	74,22/73,70	26/28	2	15 дней	NA	III-IV	35/31,10	ХСН с диабетом	Рейтинг эффективности, NYHA класс-я, ФВЛЖ, глюкоза плазмы натощак, ОХ, СВ, E/A
Zhang, 2016	94 (47/47)	56,3/58,3	27/29	3	15 дней	NA	III-IV	NA	ХСН	Рейтинг эффективности, NYHA класс-я, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, неблагоприят. события

L-C – L-карнитин; СН – сердечная недостаточность; УО – ударный объем; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-терминальный рго-мозговой натрийуретический пептид; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; митральный E – пиковая скорость раннего трансмитрального потока; пиковая скорость атриального наполнения трансмитрального потока; E/A – митральный E/A; КДР ЛЖ – конечный диастолический диаметр левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический диаметр левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; ИМЛЖ – индекс массы левого желудочка; NYHA – Нью-Йоркская сердечная ассоциация; КРС – кардиоренальный синдром; ВМІРР – I-β-метилдофениловая пентадекановая кислота; ГК натощак – глюкоза крови натощак; ОХ – общий холестерин; СК – сывороточный креатинин; АМК – азот мочевины крови; Cysc – цистатин C; NA – данные отсутствуют.

рогенности использовалась статистическая модель случайных параметров. При отсутствии количественных данных использовался метод описательной статистики. В анализ включались все пациенты, которые хотя бы один раз подверглись процедуре вмешательства (ИТТ-анализ). Для анализа данных использовалась программа Review Manage (v.5.1; the Cochrane Collaboration).

**Результаты**

**1. Характеристики исследований и пациентов**

Для детальной оценки из 2870 публикаций было отобрано 468. В конечном итоге было проанализировано лишь 17 РКИ [12–28], включивших 1625 пациентов. Параметры исследований и пациентов представлены в таблице 1. Дозировка L-карнитина варьировалась от 1,5 до 6 г/сут, а длительность периода последующего наблюдения – от 7 дней до 3 лет.

**2. Оценка качества методологии**

Все исследования, включенные в данный метаанализ, являются РКИ. Оценка качества включенных РКИ представлена на рисунке 1. Четыре исследования [12, 13, 21, 26] не предоставили информации о методе рандомизации, тогда как остальные использовали метод последовательных номеров и метод адаптивной рандомизации. Три исследования [13, 17, 26] использовали слепой метод, относительно остальных работ данная информация

отсутствовала. В одном из исследований [21] имелась ошибка определения эффективности, поскольку 20% пациентов выбыли из последующего наблюдения. В трех исследованиях [13, 21, 26] результаты были представлены выборочно, поскольку данные ИТТ-анализа отсутствовали.

Следует допустить достаточно высокую вероятность присутствия в данных исследованиях различных ошибок. Вопрос о наличии потенциальных ошибок остается открытым. Поскольку большинство из исследований, включенных в обзор, было проведено в Китае, то было сделано предположение, что в метаанализе может присутствовать также ошибка отбора публикаций. Длительность периода терапии могла повлиять на результаты лечения пациентов с ХСН. В 8 исследованиях [14, 18–20, 22, 24, 27, 28] период лечения составил 14–15 дней; тогда как период последующего наблюдения в других исследованиях сильно различался. Эти исследования были выделены в подгруппу для отдельного анализа.

**3. Смертность от любых причин у пациентов с заболеваниями сердца**

В четырех исследованиях сообщалось о смерти от любых причин. Как показано на рисунке 2, РР-анализ («per protocol»-анализ, в который включены только пациенты, прошедшие полный курс лечения согласно протоколу), и ИТТ-анализ («intent-to-treat»-анализ, в который включены

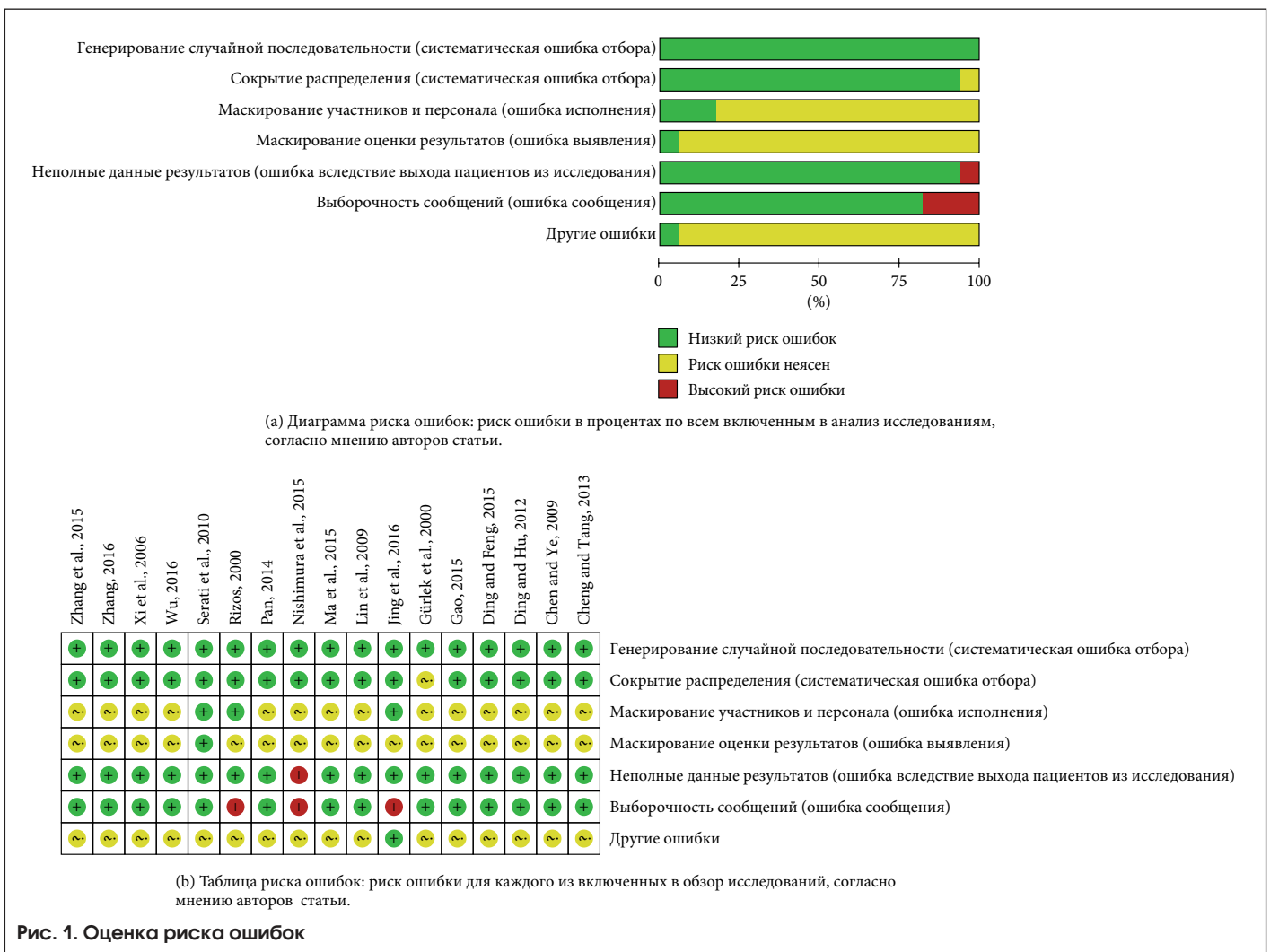


Рис. 1. Оценка риска ошибок

все пациенты, даже выбывшие и не получившие полный курс лечения), не обнаружили значительных различий в гетерогенности ( $I^2 = 6\%$ ,  $p = 0,36$  и  $I^2 = 7\%$ ,  $p = 0,36$ , соответственно). Результаты РР- и ИТТ-анализов показали наличие тенденции к снижению смертности по любым причинам в группе L-карнитина по сравнению с контрольной группой (ОШ = 0,48, 95% ДИ: 0,21–1,06,  $p = 0,07$  (рис. 2a), ОШ = 0,49, 95% ДИ: 0,22–1,08,  $p = 0,08$  (рис. 2b), соответственно).

**4. Оценка функционального состояния**

Улучшение сердечной функции (снижение класса по NYHA) было отнесено к параметру оценки общей эффективности. Конечной точкой принято снижение хотя бы на один класс по NYHA; эффективность расценивалась как положительная при снижении на один или два класса или как неэффективная, если класс оставался без изменений. Общая эффективность оценивалась путем суммирования. Двенадцать исследований [14–16, 19, 20, 22–28] продемонстрировали наличие общей эффективности и отсутствие различий в гетерогенности ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,45$ ). Метаанализ подтвердил значимо большую общую эффективность лечения в группе с L-карнитином по сравнению с группой контроля (ОШ = 3,47, 95% ДИ: 2,49–4,82,  $p < 0,01$  (рис. 3a). Анализ в подгруппе с длительностью терапии 14–15 дней также продемонстрировал, что общая эффективность лечения L-карнитином значимо выше, чем в контрольной группе (ОШ = 5,11, 95% ДИ: 2,87–9,10,  $p < 0,01$  (рис. 3)). С учетом значимой гетерогенности двух исследований [23, 26] метаанализ, выполненный по модели случайных параметров, не выявил в них достоверных межгрупповых различий по результатам нагрузочного теста 6-минутной ходьбы (ВРС: 45,41 мин, 95% ДИ: –14,46–105,29,  $p = 0,14$  (рис. 3b)).

**5. Маркеры сыворотки крови**

Среди исследований с данными по изменениям в уровнях BNP и NTproBNP в крови [16, 18–23, 26] была выявлена значимая гетерогенность ( $I^2 = 97\%$ ,  $p < 0,01$  и  $I^2 = 99\%$ ,  $p < 0,01$ , соответственно). При применении модели случайных параметров было установлено, что в группе пациентов, получающих L-карнитин, сывороточные уровни BNP и NT-proBNP существенно снизились по сравнению с таковыми в группе контроля (ВРС: –124,60 пг/мл, 95% ДИ: –220,49–28,71,  $p = 0,01$ ; ВРС: –510,36 пг/мл, 95% ДИ: –785,42–235,30,  $p < 0,01$ , соответственно (рис. 4)). Анализ в подгруппе с продолжительностью терапии 14–15 дней также показал значимое снижение уровня NT-proBNP у пациентов группы L-карнитина (ВРС: –612,44 пг/мл, 95% ДИ: –829,41–395,47,  $p < 0,01$ ).

**6. Эхокардиографические показатели левого желудочка**

Для 12 исследований [12, 14–16, 18, 19, 21, 23–27] с наличием данных по ФВ ЛЖ и значимой гетерогенностью ( $I^2 = 70\%$ ,  $p < 0,01$ ) с использованием модели случайных параметров было показано достоверное улучшение ФВ ЛЖ у пациентов, получающих терапию L-карнитином (ВРС: 4,14%, 95% ДИ: 2,34–5,93,  $p = 0,01$  (рис. 5a)). Как показано на рисунках 5b и 5c, значимой разницы по гетерогенности при анализе как УО [14, 23, 24], так и СВ [14, 23, 24, 27] ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,74$ ,  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,65$ , соответственно) выявлено не было. УО и СВ были достоверно выше у пациентов группы L-карнитина по сравнению с группой контроля (ВРС: 8,21 мл, 95% ДИ: 6,41–10,01,  $p = 0,01$ ; ВРС: 0,88 л/мин, 95% ДИ: 0,76–1,01,  $p < 0,01$ , соответственно (рис. 5b и 5c)). При сравнении Е/А в исследованиях [14, 17, 21, 24, 27] была обнаружена значимая гетерогенность ( $I^2 = 82\%$ ,  $p < 0,01$ ). При использовании модели случайных параметров анализ показал значимое повышение Е/А у паци-

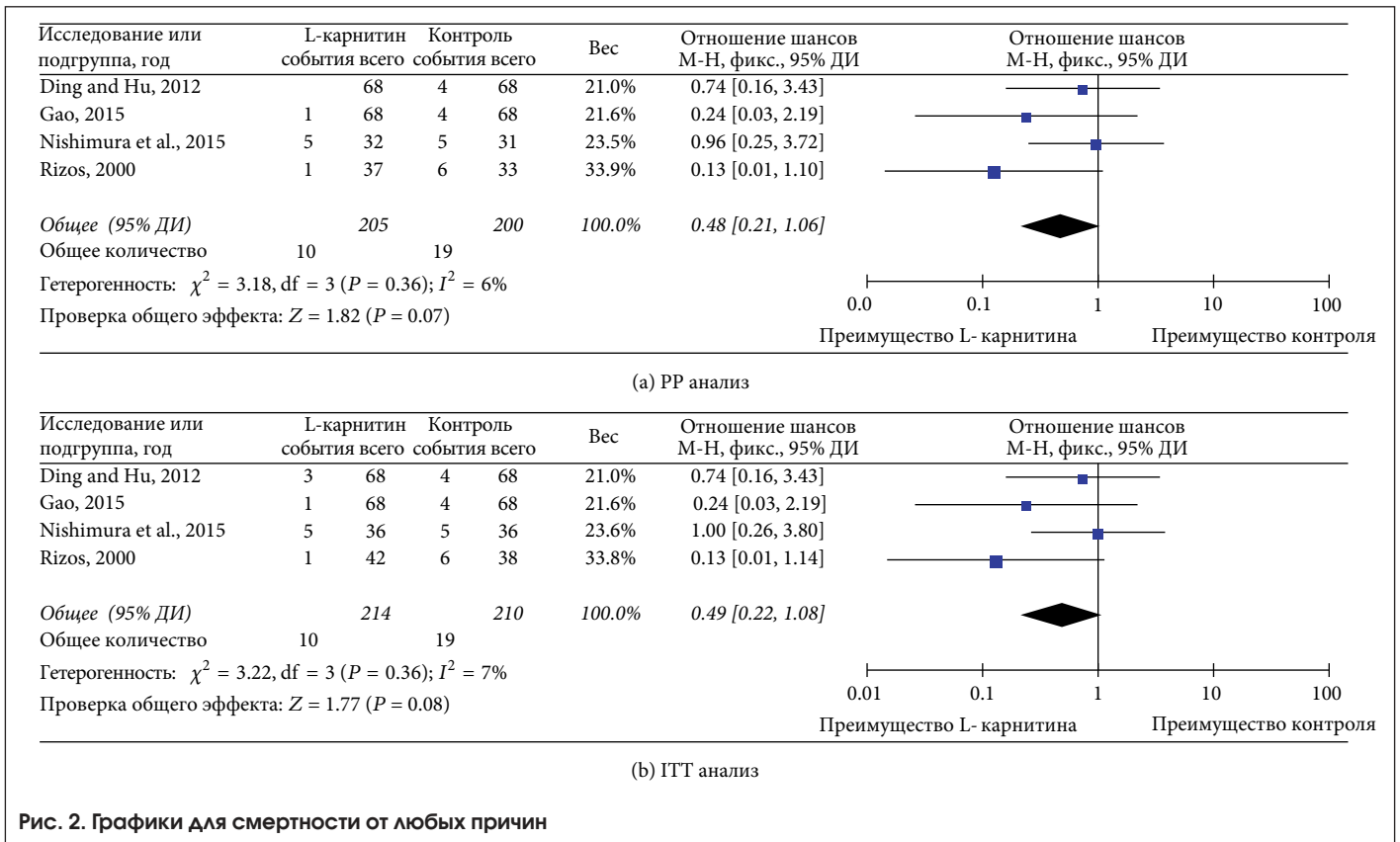


Рис. 2. Графики для смертности от любых причин

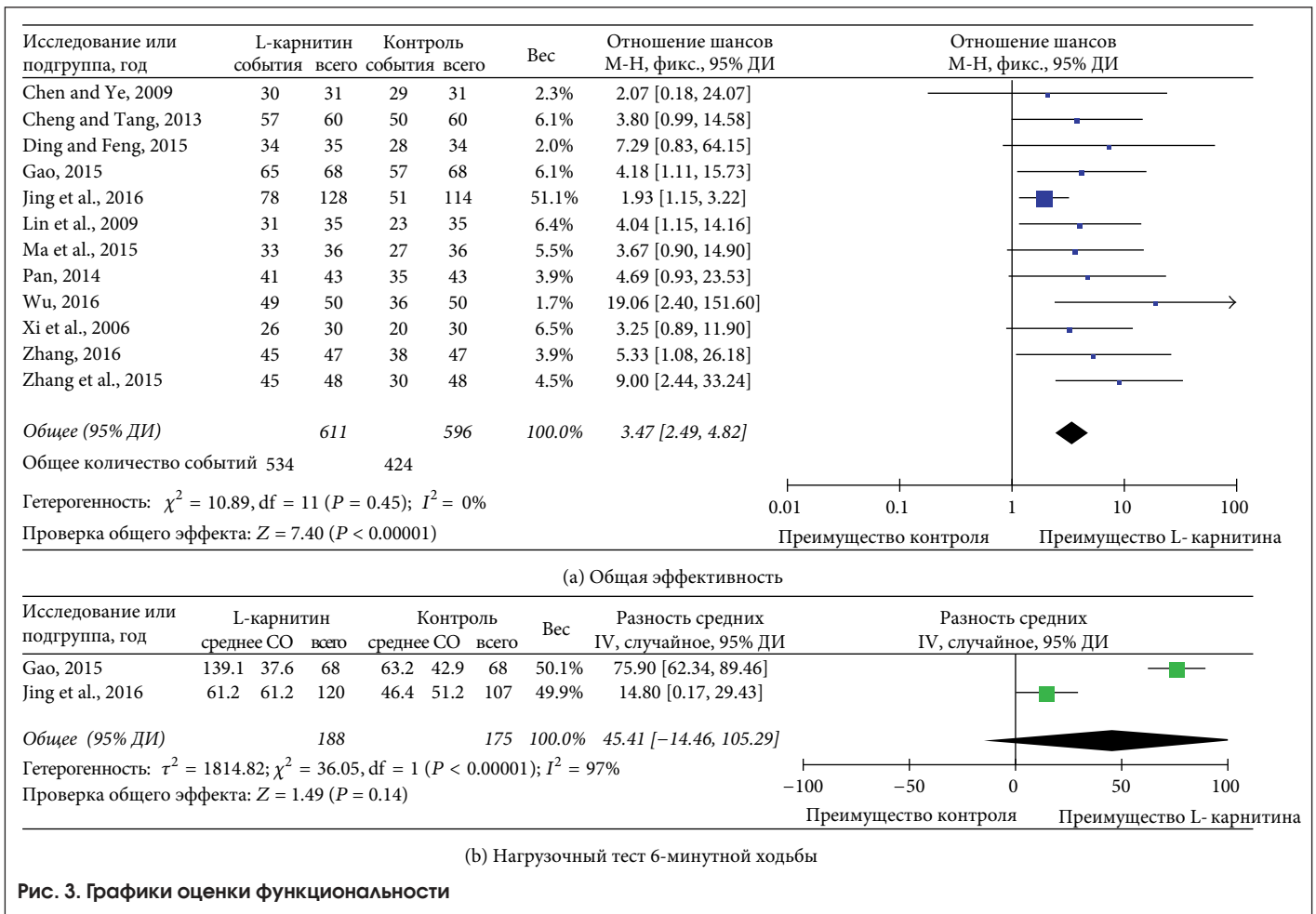


Рис. 3. Графики оценки функциональности

ентов, получавших терапию L-карнитином (BPC: 0,23, 95% ДИ: 0,11–0,35,  $p < 0,01$  (рис. 5d)). Кроме того, терапия L-карнитином коррелировала с достоверным уменьшением КСР ЛЖ [15, 16, 19, 25, 28] и КДР ЛЖ [16, 18, 19, 25, 28] (BPC: –4,06 мм, 95% ДИ: –6,57–1,55,  $p < 0,01$ ; BPC: –4,79 мм,

95% ДИ: –7,08–2,49,  $P < 0,01$ , соответственно (рис. 6а и 6б)). Также было показано, что в ответ на терапию L-карнитином достоверно уменьшался КСО ЛЖ [15, 19] (BPC: –20,16, 95% ДИ: –35,65–4,67,  $p < 0,01$  (рис. 6с)). Анализ в подгруппе с продолжительностью терапии 14–15 дней

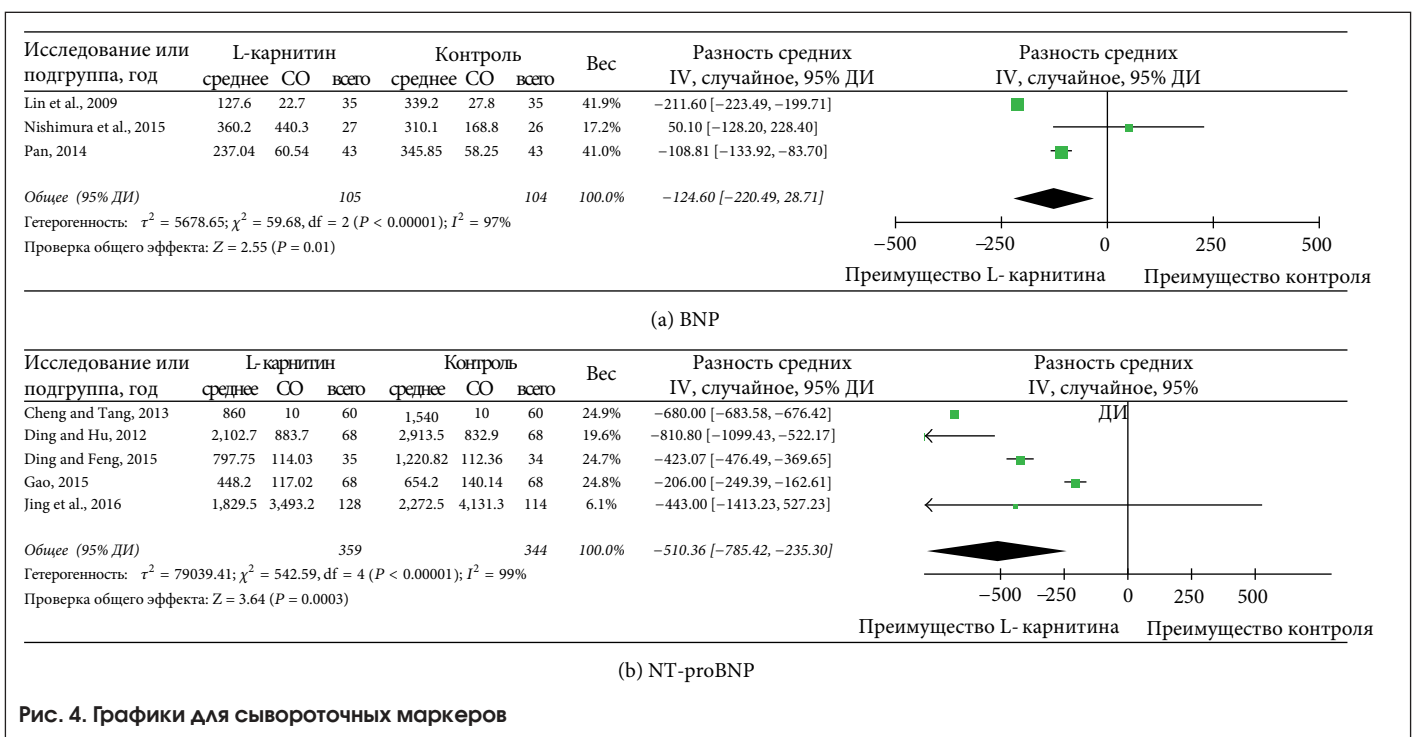


Рис. 4. Графики для сыровоточных маркеров

продемонстрировал статистически значимую корреляцию между ФВ ЛЖ, УО, СВ, Е/А, КСР ЛЖ, и КДР ЛЖ (ВРС: 6,63%, 95% ДИ: 4,78–8,47,  $p < 0,01$ ; ВРС: 9,28 мл, 95% ДИ: 5,90–12,67,  $p < 0,01$ ; ВРС: 0,90 л/мин, 95% ДИ: 0,78–1,03,  $p < 0,01$ ; ВРС: 0,31, 95% ДИ: 0,16–0,46,  $p < 0,01$ ; ВРС: –6,50 мм, 95% ДИ: –8,11–4,89,  $p < 0,01$ ; ВРС: –3,24 мм, 95% ДИ: –5,93 –0,55,  $p < 0,01$ , соответственно).

### 7. Серьезные нежелательные явления

В 6 исследованиях [12, 14, 16, 24, 25, 28] нежелательные явления, имевшие отношение к L-карнитину, отсутствовали. В 4 исследованиях [13, 20, 23, 26] говорилось о вероятных нежелательных явлениях. В основном пациенты жаловались на сухость во рту и проблемы с желудочно-кишечным трактом, также в одном исследовании [20] сообщалось о случаях высыпаний у пациентов обеих групп – контрольной (2/43) и L-карнитина (4/43). Ни один из пациентов не прекратил участия в исследованиях по причине нежелательных явлений. Метаанализ не продемонстрировал различия в вероятности наступления нежелательных явлений между обеими группами (5,4% против 5,8%, ОШ = 0,92, 95% ДИ: 0,44–1,92,  $P = 0,83$  (рис. 2)).

Оставшиеся 7 исследований не предоставили данных о нежелательных явлениях.

### Обсуждение

L.H. Оrie отмечал, что «сердце – это больше, чем просто насос». Это орган, нуждающийся в большом количестве энергии. Поэтому идеальная терапия для такого метаболического заболевания, как ишемия – это метаболическая терапия» [29]. ХСН в настоящее время рассматривается как совокупность системных заболеваний многих органов; предполагается, что в основе этого синдрома лежит метаболическая недостаточность. В сущности, больное сердце – не что иное, как «мотор без топлива» [5]. L-карнитин является природным компонентом человеческой клетки и участвует в метаболизме жирных кислот. Он играет важную роль в метаболизме жиров, являясь необходимым кофактором окисления жирных кислот и обеспечивая транспорт длинноцепочечных жирных кислот через митохондриальную мембрану, что необходимо для поступления в клетки миокарда достаточного количества АТФ [30]. Хотя в аннотации к L-карнитину в числе показаний и не стоит СН, данный обзор клинических исследований свидетельствует о существенном улучшении состояния пациентов на фоне терапии L-карнитином.

Проведенный не так давно Di Nicolantonio et al. (2013 г.) [9] метаанализ исследований применения L-карнитина при вторичной профилактике ССЗ показал, что назначение L-карнитина, по сравнению с плацебо, ассоциировалось с 27% снижением общей смертности, 65% уменьшением случаев желудочковой аритмии и 40% уменьшением случаев стенокардии у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). При этом, данный метаанализ применения L-карнитина у пациентов с ХСН показал тенденцию по снижению смертности от любых причин. Доказано, что длительное применение L-карнитина снижает воздействие неблагоприятных факторов, связанных с метаболическим синдромом и ССЗ, например, АГ, уровнем холестерина, нарушением толерантности к глюкозе и резистентностью к инсулину. L-карнитин особенно подходит для лечения пациентов с метаболическим синдромом, страдающих ожи-

# Элькар®

левокарнитин  
Раствор для инъекций



## Энергетическая реанимация клеток

- ◆ Снижает риск сердечно-сосудистых событий после ОИМ<sup>1</sup>
- ◆ Замедляет процесс ремоделирования ЛЖ после ОИМ<sup>2</sup>
- ◆ Уменьшает выраженность симптомов ХСН<sup>3</sup>
- ◆ Снижает содержание мозгового натрийуретического пептида и его предшественника при ХСН<sup>3</sup>
- ◆ Снижает образование радикалов кислорода фагоцитами крови при ХСН<sup>4</sup>

1 - Дж. Диниколантонио и соавт. РМЖ. Кардиология. 2013; 12: 651-6.

2 - Ilceto S. et al. CEDIM Trial JACC. 1995; 2: 380–7.

3 - Song X. et al. Biomed Res Int. 2017; <https://doi.org/10.1155/2017/6274854>.

4 - Асташкин Е.И. и соавт. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15: 28-32.



Реклама

Per. №: ЛСР-002224/08

Per. №: ЛСР-006143/10

рением и АГ с инсулинорезистентностью [31–33]. Результаты одного из включенных в обзор исследований [27] дают основание предположить, что L-карнитин может существенно ослабить неблагоприятное воздействие таких факторов, как повышенный общий холестерин и повышенное содержание глюкозы, положительно повлиять на сердечную функцию и облегчить клинические симптомы пациентов с СН и СД.

Результаты данного метаанализа свидетельствуют о том, что благоприятные эффекты заключались в повышении общей эффективности, ФВ ЛЖ, УО, СВ и отношения Е/А, уменьшении конечного диастолического и систолического размеров ЛЖ, конечного систолического объема ЛЖ и снижении уровней BNP и NT-proBNP в сыворотке крови. Также важно отметить удовлетворительную безопасность применения L-карнитина. В некоторых исследованиях [21,

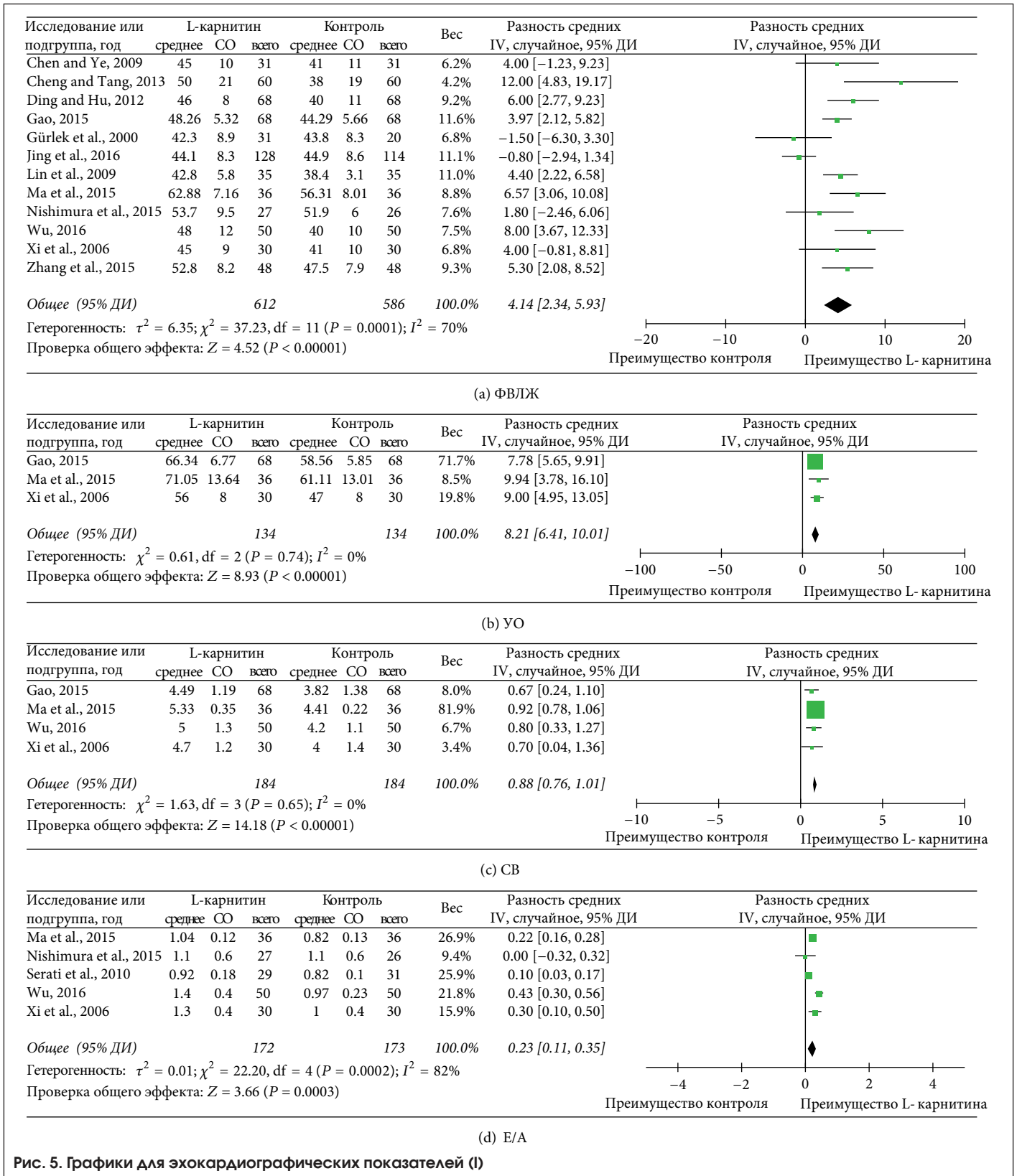


Рис. 5. Графики для эхокардиографических показателей (I)



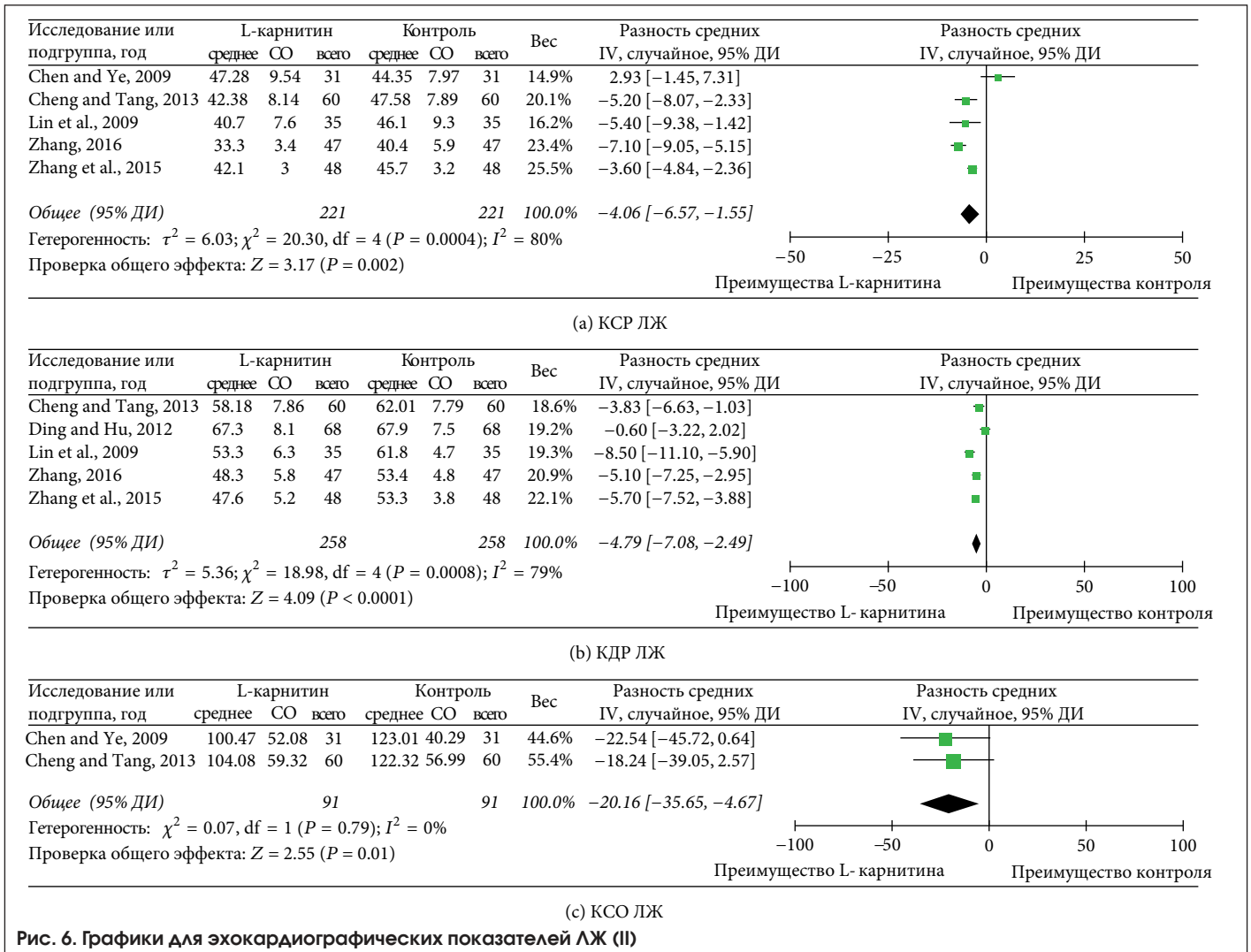


Рис. 6. Графики для эхокардиографических показателей ЛЖ (II)

24, 25] отмечалось, что вероятность улучшения клинической симптоматики, сердечной функции и функции почек у пациентов с ХСН и почечной недостаточностью выше при назначении L-карнитина.

Согласно гипотезе «энергетического голода», которая предполагает, что в основе сократительной дисфункции при ХСН лежит недостаточное обеспечение миокарда АТФ [34], кажется обоснованным предположение о положительном влиянии L-карнитина на энергетический метаболизм кардиомиоцитов, что в конечном итоге отражается на механической эффективности и способствует улучшению клинической симптоматики и сердечной функции. Также следует заметить, что L-карнитин оказывает кардиопротективный эффект через альтернативные механизмы, влияя, например, на оксидативный стресс [35], уровень оксида азота (NO) [36], повышенное артериальное давление, воспалительные и фиброзные процессы в сердце [37–39], ремоделирование миокарда [40] и функции эндотелия [41].

Стоит отметить, что L-карнитин сегодня традиционно используется в лечении нарушений энергетического метаболизма и выступает, скорее, в качестве дополнения к уже существующей терапии, чем в качестве ее замещения. ХСН, однако, является заболеванием, требующим разнонаправленной терапии, которая определяется в зависимости от стадии заболевания. Выполненный метаанализ показал, что L-карнитин представляет собой безопасный и

эффективный препарат, улучшающий энергетический метаболизм сердца, показатели его систолической и диастолической функции.

В этом метаанализе 4 показателя имели относительно высокий уровень гетерогенности: ФВ ЛЖ, BNP, NT-proBNP и тест 6-минутной ходьбы. Следует признать и следующие ограничения – причины, которые могли повлиять на расхождения в данных исследований: (1) различная дозировка L-карнитина, (2) различные стадии заболевания и терапия у пациентов, принимавших участие в РКИ, (3) отсутствие данных по производителям L-карнитина и спецификации препаратов.

В заключение нужно заметить, что, во-первых, методологическое качество включенных исследований не являлось основным критерием отбора исследований для метаанализа, поэтому исключить потенциальный риск ошибки невозможно.

Во-вторых, в 17 РКИ принимало участие только 1625 пациентов. Возможно, для более точной оценки влияния L-карнитина на пациентов с ХСН стоит дождаться более масштабных исследований.

В-третьих, продолжительность периода последующих наблюдений за пациентами варьировалась от 7 дней до 3 лет, что является недостаточным основанием для того, чтобы рекомендовать данный препарат для первой линии терапии, улучшения качества жизни и долгосрочного результата. Тем не менее, метаанализ продемонстрировал,

что применение L-карнитина у пациентов с ХСН улучшает клинические симптомы и функцию сердца, уменьшает уровень ВПР, NT-проВНР в сыворотке крови и хорошо переносится пациентами.

Реферат подготовлен к.м.н. Ю.Е. Ефремовой (ФГБУ «НМИЦК» Минздрава России) по материалам статьи Xiaolong Song, Huiyan Qu, Zongguo Yang, Jingfeng Rong, Wan Cai, and Hua Zhou «Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials» // *BioMed Research International*. 2017. Vol. 2017. Article ID 6274854, 11 p. doi:10.1155/2017/6274854.

### Литература

- Ambrosy A. P., Fonarow G. C., Butler J. et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 63(12). P. 1123–1133.
- Spinar J., Hradec J., Spinarova L., Vrtovec J. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology // *Cor et Vasa*. 2016. Vol. 58(5). P. e530–e568.
- Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American college of cardiology foundation/American Heart Association task force on practice guidelines // *Circulation*. 2013. Vol. 128(16). P. 1810–1852.
- Doehner W., Frenneaux M., Anker S.D. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 64. P. 1388–1400.
- Neubauer S. The failing heart — an engine out of fuel // *New England Journal of Medicine*. 2007. Vol. 356(11). P. 1140–1151.
- Ferrari R., Merli E., Cicchitelli G. et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004. Vol. 1033. P. 79–91.
- Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and management of chronic heart failure 2014 // *Chinese Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 42(2). P. 98–122.
- Shang R., Sun Z., Li H. Effective dosing of l-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014. Vol. 14. P. 88–96.
- DiNicolantonio J.J., Lavie C.J., Fares H. et al. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // *Mayo Clinic Proceedings*. 2013. Vol. 88(6). P. 544–551.
- Higgins J.P.T., Green S., eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0, The Cochrane Collaboration. 2011. Электронный ресурс <http://handbook.cochrane.org>.
- Higgins J.P.T., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in ameta-analysis // *Statistics in Medicine*. 2002. Vol. 21(11). P. 1539–1558.
- Gürlek A., Tutar E., Akçıl E. et al. The effects of L-carnitine treatment on left ventricular function and erythrocyte superoxide dismutase activity in patients with ischemic cardiomyopathy // *European Journal of Heart Failure*. 2000. Vol. 2(2). P. 189–193.
- Rizos I. Three-year survival of patients with heart failure caused by dilated cardiomyopathy and L-carnitine administration // *American Heart Journal* 2000. Vol. 139(2). P. 120–123.
- Xi H., Liang W., Wu J., Tan Z. Clinical research of L-carnitine treatment on chronic congestive heart failure // *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*. 2006. Vol. 14(9). P. 714–715.
- Chen L., Ye W. Clinical research of L-carnitine treatment on sixty-two patients with chronic congestive heart failure // *China Foreign Medical Treatment*. 2009. Vol. 22. Article 47.
- Lin C., Li J., Tang J., Yang P. Effects of levocarnitine among patients with chronic heart failure // *Zhejiang Practical Medicine*. 2009. Vol. 14(2). P. 109–110.
- Serati A.R., Motamedi M.R., Emami S. et al. R. L-carnitine treatment in patients with mild diastolic heart failure is associated with improvement in diastolic function and symptoms // *Cardiology*. 2010. Vol. 116(3). P. 178–182.
- Ding C., Hu X. The effectiveness of L-carnitine treatment on senile congestive heart failure // *Chinese Journal of Gerontology*. 2012. Vol. 32(13). P. 2881–2882.
- Cheng L., Tang X.-F. Influence of levocarnitine on heartfunction and endocrine among patients with heart failure // *Chinese Journal of Epidemiology*. 2013. Vol. 34(6). P. 630–632.
- Pan X. Clinical research of L-carnitine for elderly patients with chronic congestive heart failure // *Zhongguo Ji Ceng Yi Yao*. 2014. Vol. 21(23). P. 3550–3552.
- Nishimura M., Tokoro T., Takatani T. et al. Effects of intravenous L-carnitine on myocardial fatty acid imaging in hemodialysis patients: responders or non-responders to L-carnitine // *Springer Plus*. 2015. Vol. 4. P. 353–362.
- Ding J., Feng Q. The efficiency assessment of intravenous L-carnitine on elderly patients with heart failure of coronary heart disease // *Chinese Journal of Convalescent Medicine*. 2015. Vol. 24(7). P. 728–729.
- Gao L. Clinical efficiencies of levocarnitine in the treatment of ischemic cardiomyopathy heart failure and its effect on myocardial cell function // *Journal of Bengbu Medical College*. 2015. Vol. 40(12). P. 1643–1645.
- Ma J., Zhou X., Li X. The influence of L-carnitine on patients' cardiac function and renal function with resulting from chronic heart failure // *Chinese Journal of Gerontology*. 2015. Vol. 35(20). P. 5761–5762.
- Zhang W., Dai Z., Zhou J. et al. Clinical research of L-carnitine treatment on patients of cardiorenal syndrome without hemodialysis // *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*. 2015. Vol. 8(8C). P. 61–62.
- Jing Z.-C., Wu B.-X., Peng J.-Q. et al. Effect of intravenous l-carnitine in Chinese patients with chronic heart failure // *European Heart Journal, Supplement*. 2016. Vol. 18. P. A27–A36.
- Wu W. The clinical effects of intravenous L-carnitine in elderly patients with heart failure of diabetes // *Xin Xue Guan Bing Fang Zhi Zhi Shi*. 2016. Vol. 6. P. 84–85.
- Zhang K. Clinical effects and safety of intravenous L-carnitine treatment on patients of chronic heart failure // *Guide of China Medicine*. 2016. Vol. 14(4). P. 153–154.
- Opie L.H. Proof that glucose-insulin-potassium provides metabolic protection of ischaemic myocardium? // *Lancet*. 1999. Vol. 353(9155). P. 768–769.
- Wong A.P., Niedzwiecki A., Rath M. Myocardial energetics and the role of micronutrients in heart failure: a critical review // *American Journal of Cardiovascular Disease*. 2016. Vol. 6(3). P. 81–92.
- Bloomgarden Z.T. Obesity, hypertension, and insulin resistance // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25(11). P. 2088–2097.
- Eckel R.H., Alberti K., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // *The Lancet*. 2010. Vol. 375(9710). P. 181–183.
- De Fronzo R.A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *Medical Clinics of North America*. 2004. Vol. 88(4). P. 787–835.
- Katz A.M. Is the failing heart energy depleted? // *Cardiology Clinics*. 1998. Vol. 16(4). P. 633–644.
- Flanagan J. L., Simmons P. A., Vehige J., Willcox M. D., Garrett Q. Role of carnitine in disease // *Nutrition and Metabolism*. 2010. Vol. 7. Article 30.
- Koc A., Ozkan T., Karabay A. Z. et al. Effect of L-carnitine on the synthesis of nitric oxide in RAW 264 7 murine macrophage cell line // *Cell Biochemistry and Function*. 2011. Vol. 29(8). P. 679–685.
- Blanca A.J., Ruiz-Armenta M.V., Zambrano S. et al. Inflammatory and fibrotic processes are involved in the cardiotoxic effect of sunitinib: protective role of L-carnitine // *Toxicology Letters*. 2016. Vol. 241. P. 9–18.
- Zambrano S., Blanca A.J., Ruiz-Armenta M.V. et al. L-carnitine protects against arterial hypertension-related cardiac fibrosis through modulation of PPAR- expression // *Biochemical Pharmacology*. 2013. Vol. 85(7). P. 937–944.
- Omori Y., Ohtani T., Sakata Y. et al. L-Carnitine prevents the development of ventricular fibrosis and heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive heart disease // *Journal of Hypertension*. 2012. Vol. 30(9). P. 1834–1844.
- Orlandi A., Francesconi A., Ferlosio A. et al. Propionyl-Lcarnitine prevents age-related myocardial remodeling in the rabbit // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2007. Vol. 50(2). P. 168–175.
- Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Otiev M.A. et al. Effect of L-carnitine, afobazole and their combination with L-arginine on biochemical and histological indices of endothelial dysfunctions in cobalt intoxication in rats // *Patologicheskaja fiziologija i eksperimental'naia terapija*. 2015. Vol. 59(2). P. 70–75.

# Метаболическая терапия в комплексном лечении сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета типа 2

Профессор А.С. Аметов, М.А. Прудникова

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются эпидемиологические и патогенетические аспекты метаболической терапии сахарного диабета 2-го типа (СД2) и его осложнений. Приведены причины развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных СД2: нарушение поставки и утилизации глюкозы в кардиомиоцитах, накопление конечных продуктов гликирования и митохондриальная дисфункция. Описана роль метаболической терапии с применением аминокислоты таурина при СД и ССЗ. Подробно рассмотрены антиоксидантные, сосудистые, гиполипидемические и гипогликемические эффекты таурина, его роль при патологии коронарных сосудов, в механизмах ишемии-реперфузии и возможности его применения при хронической сердечной недостаточности. Приводятся доводы в пользу возможности включения препаратов, содержащих аминокислоту таурин, в комплексное лечение СД2. Показано, что применение таурина в составе комплексной терапии нарушений углеводного обмена и диабетических макроангиопатий, согласно данным проведенных исследований, способствует нормализации углеводного, жирового обмена, состояния сердечной мышцы и сосудистой стенки, что значительно улучшает течение сосудистой патологии, сопутствующей СД2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, таурин.

**Для цитирования:** Аметов А.С., Прудникова М.А. Метаболическая терапия в комплексном лечении сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета типа 2 // РМЖ. 2017. № 20. С. 1481–1485.

## ABSTRACT

Metabolic therapy in the complex treatment of cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus

Ametov A.S., Prudnikova M.A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The article considers epidemiological and pathogenetic aspects of metabolic therapy of type 2 diabetes mellitus (DM 2) and its complications. The causes of the development of cardiovascular diseases (CVD) in patients with diabetes mellitus 2: a violation of the supply and utilization of glucose in cardiomyocytes, accumulation of final glycation products and mitochondrial dysfunction. The role of metabolic therapy with the use of the amino acid taurine in diabetes and cardiovascular diseases is described. The antioxidant, vascular, hypolipidemic and hypoglycemic effects of taurine, its role in the pathology of coronary vessels, the mechanisms of ischemia-reperfusion and the possibility of its use in chronic heart failure are considered in detail. The article provides arguments for the possibility of including taurine preparations into the complex treatment of diabetes mellitus 2. It has been shown that the use of taurine in the complex therapy of carbohydrate metabolism disorders and diabetic macroangiopathies, according to the conducted studies, contributes to the normalization of carbohydrate, fat metabolism, cardiac muscle and vascular wall, which significantly improves the course of vascular pathology, associated with DM 2.

**Key words:** diabetes, cardiovascular diseases, taurine.

**For citation:** Ametov A.S., Prudnikova M.A. Metabolic therapy in the complex treatment of cardiovascular complications of type 2 diabetes mellitus // RMJ. 2017. № 20. P. 1481–1485.

**П**рогрессирующий рост распространенности сахарного диабета типа 2 (СД2) продолжается и во втором десятилетии XXI в. К 2015 г. численность заболевших превысила 415 млн человек.

Согласно данным государственного регистра, основной причиной смерти больных СД2 являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), от них умирают 72,6% больных [1]. В целом риск смерти среди пациентов с СД в 1,5–3 раза выше, чем в общей популяции [2].

Причин, по которым больные с СД2 в большей степени подвержены развитию ССЗ, несколько. Так, одной из них, несомненно, является нарушение соотношения в постав-

ках энергетического субстрата (глюкозы) и его утилизации в кардиомиоцитах. Снижение гликолитической активности в сердечной мышце приводит к накоплению промежуточных продуктов катаболизма глюкозы [3], которые запускают ряд патологических процессов, нарушая нормальный энергетический обмен, способствуя активации окислительного стресса и накоплению конечных продуктов гликирования [4, 5]. В экспериментальных условиях было показано, что одной из причин кардиопатии при СД является митохондриальная дисфункция [6].

Развитие сердечной недостаточности у пациентов с СД опосредовано нарушениями регуляции сердечных сократительных белков в условиях хронической гипергликемии,

снижением чувствительности к  $\text{Ca}^{2+}$  [7] и активацией окислительного стресса.

Накопление активных форм кислорода (АФК), в свою очередь, способствует фиброзу и гипертрофии сердечной мышцы, что приводит к кардиальной дисфункции и развитию фатальных сердечно-сосудистых событий. Также окислительный стресс способствует развитию острого повреждения сердца в период ишемии-реперфузии и ремоделированию желудочков, приводя к развитию застойной сердечной недостаточности – основной причины смерти пациентов с СД2.

Помимо прочего, окислительный стресс также нарушает нормальную чувствительность миокарда к  $\text{Ca}^{2+}$ , увеличивает апоптоз кардиомиоцитов и инициирует порочный цикл производства активных форм кислорода.

Еще одним фактором, способствующим развитию ССЗ у пациентов с СД, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), распространенность которой у данной категории пациентов достигает 75% [8]. В исследованиях было показано, что НАЖБП тесно и независимо от других факторов риска связана с различными маркерами субклинического атеросклероза, тяжестью коронарного склероза [9–12], что, по всей видимости, обусловлено как сопутствующими инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, так и активацией окислительного стресса и системного хронического воспаления у таких больных [13].

Очевидно, что столь сложный многофакторный патогенез сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с СД2, предполагает назначение комплексной терапии, влияющей на различные звенья ее развития. Перспективным в свете вышеописанного выглядит использование препаратов, содержащих аминокислоту таурин, обладающую целым рядом свойств, благотворно влияющих на течение СД2 и его осложнений.

Внутриклеточный таурин играет значительную роль в поддержании нормальной сократительной функции и жизнеспособности кардиомиоцитов. Другими словами, таурин является аминокислотой, практически незаменимой для нормальной функции человеческого сердца. Его физиологические функции включают осморегуляцию, противовоспалительное действие, стабилизацию клеточных мембран, регуляцию окислительного стресса, влияние на ионный транспорт и регуляцию синтеза митохондриальных белков, физиологическое ингибирование ангиотензина II, эндотелиотропные свойства с положительным влиянием на реактивность сосудов.

Впервые благотворное влияние таурина на состояние сердечно-сосудистой системы было показано на животной модели артериальной гипертензии еще в 1963 г. [14, 15]. В настоящее время эти данные подтверждены обширными эпидемиологическими исследованиями, в частности Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison (CARDIAC) Study [16, 17], в которых препарат в суточной дозе 1,5–6 г демонстрировал позитивное влияние на кардиоваскулярные исходы при хорошей переносимости [18].

В эксперименте было показано, что таурин эффективен в плане профилактики артериальной гипертензии, инсульта и атеросклеротического эндартериита [19, 20]. Кроме того, есть данные, подтверждающие, что таурин эффективен для предупреждения развития НАЖБП [21]. Ниже будут рассмотрены частные аспекты влияния таурина на патогенетические аспекты развития макроангиопатий и сердечно-сосудистые исходы при СД2.

### Антиоксидантные свойства таурина

Механизм антиоксидантной активности таурина до сих пор остается предметом активного изучения. Таурин является естественным поглотителем хлорноватистого аниона ( $\text{OCl}^-$ ), в результате чего образуется хлорамин таурина. Как таурин, так и хлорамин таурина обладают целым рядом физиологических защитных эффектов [22], включающих подавление генерации активных форм кислорода в митохондриальной цепи транспорта электронов и снижение интенсивности хронического неспецифического воспаления.

Хлорамин таурина модифицирует холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) таким образом, что они становятся в большей степени подвержены фагоцитозу собственными макрофагами. Кроме того, в животной модели введение таурина в течение 4 нед. было ассоциировано с повышением концентрации гомоцистеина [23, 24].

В нескольких исследованиях показано, что таурин предотвращает образование малонового диальдегида, продукта перекисного окисления липидов [25]. Также таурин предотвращает аутоокисление адреналина в адренехром, вещество, способствующее прогрессии сердечной недостаточности [26].

Хлорамин таурина также является мощным противовоспалительным средством [27], ингибирующим образование простагландина E2, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6 и синтазы оксида азота в макрофагах [28].

### Сосудистые эффекты таурина

В настоящее время известно, что таурин функционирует как регулятор внутриклеточного гомеостаза кальция, выступая в качестве естественного антагониста кальция в кардиомиоците [29], тем самым оказывая протективное действие на сердечную мышцу у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Это приобретает особое значение, если принять во внимание, что кальцийзависимые сигнальные белки (такие как кальциневрин и кальмодулин-зависимая киназа) играют важную роль в развитии гипертрофии миокарда и прогрессии сердечной недостаточности [30].

В настоящее время также подтверждено, что таурин предотвращает норадреналин-индуцированную активацию НАДФ-оксидазы [31]. Также было показано, что введение таурина предотвращает некроз клеток и накопление кальция, индуцированные изопrenalином [32].

В эксперименте с использованием животной модели артериальной гипертензии таурин продемонстрировал ан-

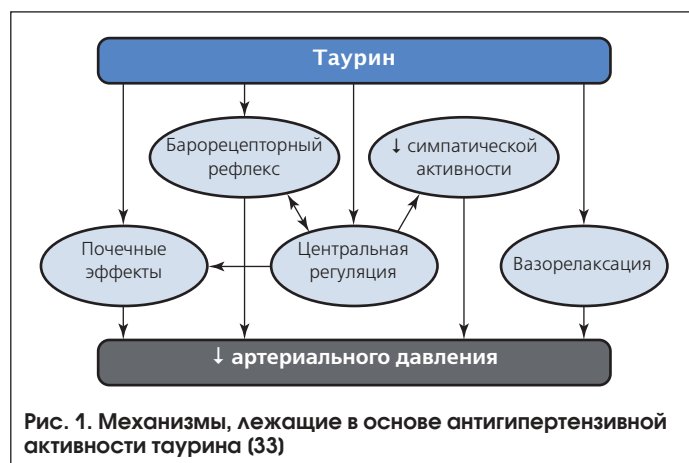


Рис. 1. Механизмы, лежащие в основе антигипертензивной активности таурина (33)

тигипертензивное действие, которое, по всей видимости, опосредуется целым рядом механизмов, включающих влияние на центральную нервную систему (в том числе активность гипоталамуса и секрецию вазопрессина), модуляцию барорецепторного рефлекса и снижение симпатической активности (рис. 1).

#### **Влияние таурина на липотоксичность**

В экспериментальных исследованиях на животных моделях также было показано, что добавление в пищу таурина подавляет развитие гиперхолестеринемии и способствует уменьшению жировых отложений в брыжеечных артериях [34].

По всей видимости, данное свойство препарата обусловлено повышением образования желчных кислот и активацией  $7\alpha$ -гидроксилазы [35]. Кроме того, таурин влияет на экспрессию рецепторов липооксигеназы-1 [36]. Таурин включен в Национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов «Кардиоваскулярная профилактика», раздел «Гиполипидемическая терапия у пациентов с сахарным диабетом» [37].

В исследованиях с участием здоровых добровольцев гиполипидемический эффект таурина проявлялся уже через 3 нед. приема препарата в дозе 6 мг/сут [38].

#### **Таурин и метаболизм глюкозы**

Существует несколько возможных механизмов, благодаря которым таурин может оказывать благотворное влияние на показатели гликемии: протекция по отношению к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы, повышение чувствительности к инсулину, инсулиноподобное действие, уменьшение всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте и улучшение ее утилизации в периферических тканях [39, 40].

В животной модели таурин улучшал передачу сигналов инсулина, способствуя лучшему захвату глюкозы сердечной мышцей [41].

В клинических исследованиях у пациентов на фоне компенсации углеводного обмена при добавлении таурина также отмечалось снижение потребности в инсулине на 2–17 ЕД/сут [42]. Улучшение показателей гликемии на фоне приема таурина сочеталось с уменьшением инсулинорезистентности по индексу HOMA (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) на 20–35%, причем чем выше были исходные нарушения, тем отчетливее прослеживалась положительная динамика [42].

#### **Влияние таурина на церебральные сосуды**

Одним из вероятных механизмов развития инсульта является хроническое неспецифическое воспаление, протекающее в сосудистой стенке [43]. Таурина хлорамин оказывает нейтрализующее действие на радикалы, продуцируемые воспалительными клетками [44], способствует выживанию сосудистых клеток и регенерации сосудистой стенки [36].

Также прием таурина способствует уменьшению концентрации высокочувствительного С-реактивного белка, надежного маркера ишемического инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС) [45]. Уменьшение интенсивности локального воспаления под влиянием приема таурина способствует нормализации функции церебральных сосудов и также может быть значимым для профилактики инсульта [46].

# Дибикор®

таурин

регулятор  
здоровья



улучшает функцию  
миокарда



улучшает липидный  
и углеводный обмены



оптимизирует артериальное  
давление



Форма выпуска:

таблетки 250 и 500 мг №60

Таурин включен в Национальные рекомендации ВНОК «Кардиоваскулярная профилактика»

12.3. Гиполипидемическая терапия у пациентов с СД

У животной модели употребление в пищу таурина было ассоциировано со снижением риска инсульта с 80 до 10% [19]. Употребление таурина в сочетании с бессолевой диетой в тех же условиях снижало риск развития инсульта до 0% [47].

#### **Таурин и патология коронарных сосудов**

Мультицентровое эпидемиологическое исследование CARDIAC включило около 100 мужчин и 100 женщин в возрасте от 48 до 56 лет, выбранных случайным образом из каждой группы населения и приглашенных к участию в диспансеризации. Целью данного исследования являлась оценка влияния содержания микронутриентов на артериальное давление и сердечно-сосудистую смертность.

Согласно полученным данным, была показана значимая отрицательная корреляция между смертностью от инсульта с поправкой на возраст и содержанием таурина в пище [49]. Поскольку японцы ежедневно употребляют в пищу рыбу и морепродукты, уровни суточной экскреции таурина у представителей данной популяции оказались крайне высокими, и впоследствии эти данные были исключены из анализа.

Однако даже после этого высокие уровни таурина в моче были тесно ассоциированы со значительным снижением сердечно-сосудистых рисков независимо от этнической принадлежности и наследственности. Результаты, полученные в исследовании CARDIAC, показывают, что потребление таурина приводит к снижению риска развития ССЗ [48].

В отечественном исследовании у больных с постинфарктным кардиосклерозом прием таурина в дозе 750 мг/сут в течение 3 мес. приводил к снижению частоты нарушений сердечного ритма (уменьшению количества желудочковых экстрасистол на 45%, снижению частоты наджелудочковых нарушений ритма сердца на 56,9%). Более того, указанные изменения сохранялись в течение 3 мес. после окончания приема препарата [49].

#### **Роль таурина в механизмах ишемии-реперфузии**

Стоит упомянуть, что таурин обладает антиапоптозной активностью [50], однако этот эффект имеет ограниченное значение в контексте ишемии-реперфузии в сердце, так как апоптозом в данных условиях обусловлено лишь около 4% общей гибели кардиомиоцитов. По всей видимости, основной точкой приложения таурина в данном случае также является окислительный стресс.

В этом плане представляет интерес исследование Nanna et al. [51], в котором было показано, что добавление таурина в питьевую воду в течение 6 мес. защищало сердце от образования АФК в период ишемии-реперфузии [52].

Сравнительно недавно Jong et al. [53] показали, что истощение запасов внутриклеточного таурина приводит к увеличению митохондриального производства АФК. Таким образом, логично предположить, что поддержание нормального уровня таурина в митохондриях обеспечивает более эффективный ток электронов в митохондриальной дыхательной цепи, блокируя образование АФК, основного повреждающего фактора в условиях ишемии-реперфузии [54]. Кроме того, терапия таурином активирует протеинкиназу В посредством модуляции процесса фосфорилирования [55].

В числе прочего в 2007 г. Ueno et al. показали, что лечение таурином во время реперфузии защищает ишемиче-

ское сердце от реперфузионного повреждения, улучшая сократительную функцию, снижая высвобождение креатинкиназы и перекисное окисление липидов [56].

#### **Применение таурина при хронической сердечной недостаточности**

Первые данные о том, что таурин способствует улучшению сократительной функции миокарда, были опубликованы более 30 лет назад. В 1985 г. Azuma et al. [57] показали, что лечение таурином способствует значительному уменьшению симптомов застойной сердечной недостаточности.

Более того, в другом исследовании тех же авторов, датированном 1992 г. [29], ежедневный прием таурина в дозе 3 г на протяжении 6 нед. способствовал значительному улучшению сердечного выброса у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, вторичной по отношению к ишемической или дилатационной идиопатической кардиопатии.

Ito et al. продемонстрировали значение таурина в физиологической функции кардиомиоцитов: у мышей с нарушенным транспортом таурина отмечалось уменьшение толщины стенки желудочков, снижался сердечный выброс и возрастало число генетических маркеров сердечной недостаточности [30]. В эксперименте таурин показал свою способность уменьшать апоптоз кардиомиоцитов и повышать выживаемость миоцитов при взаимодействии с норэпинефрином [31].

Применение таурина приводило к умеренному снижению АД и ЧСС, улучшению процессов реполяризации миокарда и диастолической функции левого желудочка с достоверным позитивным влиянием на показатели качества жизни пациентов при хорошей переносимости препарата [58].

Применение таурина в составе комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) стало предметом целого ряда отечественных исследований. Так, в одном из них на фоне приема таурина в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 3 мес. у пациентов, перенесших протезирование клапанов сердца и коронарное шунтирование, достоверно увеличивалась фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), уменьшились индекс массы миокарда ЛЖ и сывороточные уровни триглицеридов. Во всех группах пациентов, принимавших таурин, достоверно улучшалось качество жизни [59].

В другом исследовании, включившем пациентов, перенесших инфаркт миокарда с фракцией выброса ЛЖ <45% и ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA, на фоне 3-месячной терапии таурином в дозе 750 мг/сут отмечались снижение ФК ХСН на 45%, а также достоверное улучшение глобальной сократимости миокарда ЛЖ, уменьшение показателя dQT на 20,5%, зафиксирована тенденция к уменьшению количества наджелудочковых нарушений ритма сердца, в отличие от увеличения данного показателя в группе базисной терапии [60].

Кроме того, были получены сведения, что таурин увеличивает толерантность к физической нагрузке у больных с ХСН по данным велоэргометрии: по объему выполненной работы – на 25–29,4% ( $p < 0,05$ ), по пороговой мощности – на 22,8–24,1% ( $p < 0,05$ ) [42].

В недавнем исследовании М.Е. Стаценко и соавт. показали, что включение таурина в базисную терапию ХСН и СД2 в течение 16 нед. не доказывает позитивного влияния на выраженность диастолической дисфункции. Частота выявления диастолической дисфункции II степени у больных с ХСН и СД2 в группе принимающих таурин снижа-

лась на 32,2% vs 27% в группе контроля ( $p > 0,05$ ). Кроме того, у пациентов, принимавших таурин в составе комбинированной терапии, отмечалось уменьшение содержания маркера синтеза коллагена 1-го типа, специфичного для фиброза сердца, что может свидетельствовать об уменьшении прогрессирования образования фиброза в сердце под влиянием таурина [61].

В другом исследовании, проведенном той же группой ученых, было показано, что таурин в дозе 500 мг 2 раза в сутки обладает эндотелиопротекторными свойствами при его использовании в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД2. Положительные изменения при этом отмечались как на уровне микроциркуляторного русла (достоверно при спастическом типе нарушений), так и в артериальных сосудах эластического типа. На фоне приема таурина отмечались статистически значимое увеличение уровня NO в крови и одновременное снижение секреции эндотелина-1 [62].

В исследовании, включившем 117 больных ИБС, осложненной ХСН II–III ФК по классификации NYHA, у 64% пациентов, получавших таурин, отмечалось улучшение клинического состояния, проявляющееся в уменьшении одышки, утомляемости и сердцебиения при физической нагрузке [63]. Кроме того, прием препарата в течение 12 мес. сопровождался достоверным снижением уровня галектина-3 (биомаркера, который, по мнению большинства исследователей, позволяет оценивать прогноз у больных ХСН), в среднем по группе на 18%. Авторы отмечают, что подобная положительная динамика концентрации галектина-3 в крови не привела к уменьшению летальности пациентов в течение года наблюдения, но сопровождалась снижением частоты госпитализаций по сравнению с контрольной группой [64].

Следует подчеркнуть, что таурин отличается хорошей переносимостью и отсутствием побочных явлений. В клинических исследованиях был показан высокий профиль безопасности таурина при введении в дозах 3–6 г/сут, при этом так и не было обнаружено уровня, при котором бы отмечалось токсическое действие [64].

Таким образом, применение таурина в составе комплексной терапии нарушений углеводного обмена и диабетических макроангиопатий, согласно данным многочисленных исследований, способствует нормализации углеводного, жирового обмена, состояния сердечной мышцы и сосудистой стенки, что в совокупности значительно улучшает течение сосудистой патологии, сопутствующей СД2.

*Статья впервые опубликована в журнале «Эндокринология: новости, мнения, обучение». 2017. № 2. С. 34–42.*

### Литература

1. Кудрякова С.В., Сунцов Ю.И. Некоторые данные Регистра сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. 1994. № 40 (1). С. 4–6 [Kudryakova S.V., Suntsov Yu.I. Some data from the diabetes register // Problemy endokrinologii. 1994. № 40 (1). P. 4–6 (in Russian)].
2. Асфандиярова Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2015. № 18 (4). С. 12–21 [Asfandiayrova N.S. A review of mortality in type 2 diabetes mellitus // Sakharnyy diabet. 2015. № 18 (4). P. 12–21 (in Russian)].
3. Brahma M.K., Pepin M.E., Wende A.R. My sweetheart is broken: role of glucose in diabetic cardiomyopathy // Diabetes Metab J. 2017. Vol. 41 (1). P. 1–9.
4. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // Circ Res. 2010. Vol. 107. P. 1058–1070.
5. Ma H., Li S.Y., Xu P., Babcock S.A. et al. Advanced glycation endproduct (AGE) accumulation and AGE receptor (RAGE) up-regulation contribute to the onset of diabetic cardiomyopathy // J Cell Mol Med. 2009. Vol. 13. P. 1751–1764.
6. Tocchetti C.G., Saceres V., Stanley B.A. et al. GSH or palmitate preserves mitochondrial energetic/redox balance, preventing mechanical dysfunction in metabolically chal-

- lenged myocytes/hearts from type 2 diabetic mice // Diabetes. 2012. Vol. 61. P. 3094–3105.
7. Ramirez-Correa G.A., Ma J., Slawson C. et al. Removal of abnormal myofilament O GlcNAcylation restores Ca<sup>2+</sup> sensitivity in diabetic cardiac muscle // Diabetes. 2015. Vol. 64. P. 3573–3587.
8. Lonardo A., Bellentani S., Argo C.K. et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: focus on high-risk groups // Dig Liver Dis. 2015. Vol. 47. P. 997–1006.
9. Lonardo A., Ballestri S., Targher G., Loria P. Diagnosis and management of cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015. Vol. 9. P. 629–650.
10. Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S. et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease // World J Gastroenterol. 2014. Vol. 20. P. 1724–1745.
11. Oni E.T., Agatston A.S., Blaha M.J. et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? // Atherosclerosis. 2013. Vol. 230. P. 258–267.
12. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // N Engl J Med. 2010. Vol. 363. P. 1341–1350.
13. Lonardo A., Sookoian S., Pirola C.J., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease // Metabolism. 2016. Vol. 65. P. 1136–1150.
14. Okamoto K., Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats // Jpn Circ J. 1963. Vol. 27. P. 282–293.
15. Okamoto T., Yamori Y., Nagaoka A. Establishment of the strokeprone spontaneously hypertensive rat (SHR) // Circ Res. 1974. Vol. 34/35. P. 143–153.
16. Yamori Y., Strasser T. Hypertension and biological dietary markers in urine and blood: a progress report from the CARDIAC study group. In: New horizons in preventing cardiovascular diseases // Amsterdam: Elsevier. 1989. P. 111–126.
17. Yamori Y., Nara Y., Mizushima S. et al. Geneenvironment interaction in hypertension, stroke and atherosclerosis in experimental models and supportive findings from a worldwide cross-sectional epidemiological survey: a WHO-CARDIAC study // Clin Exp Pharmacol Physiol. Suppl. 1992. Vol. 20. P. 43–52.
18. Yamori Y., Taguchi T., Hamada A. et al. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies // J Biomed. Sci. 2010. Vol. 17. Suppl. 1. P. 6.
19. Nara Y., Yamori Y., Lovenberg W. Effect of dietary taurine on blood pressure in spontaneously hypertensive rats // Biochem Pharmacol. 1978. Vol. 27. P. 2689–2692.
20. Yamori Y., Nara Y., Ikeda K., Mizushima S. Is taurine a preventive nutritional factor of cardiovascular diseases or just a biological marker of nutrition? // Adv Exp Med Biol. 1996. Vol. 403. P. 623–629.
21. Chen S.W., Chen Y.X., Shi J. et al. The restorative effect of taurine on experimental nonalcoholic steatohepatitis // Dig Dis Sci. 2006. Vol. 51. P. 2225–2234.
22. Zulli A. Taurine in cardiovascular disease // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011. Vol. 14 (1). P. 57–60.
23. Zulli A., Lau E., Wijaya B.P. et al. High dietary taurine reduces apoptosis and atherosclerosis in the left main coronary artery: association with reduced CCAAT/enhancer binding protein, homologous protein and total plasmahomocysteine but not lipidemia // Hypertension. 2009. Vol. 53. P. 1017–1022.
24. Panzenboeck U., Raitmayer S., Reicher H. et al. Effects of reagent and enzymatically generated hypochlorite on physicochemical and metabolic properties of high density lipoproteins // J Biol Chem. 1997. Vol. 272. P. 29711–29720.
25. Oudit G.Y., Trivieri M.G., Khaper N. et al. Taurine supplementation reduces oxidative stress and improves cardiovascular function in an ironoverload murine model // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 1877–1885.
26. Dhalla N.S., Adameova A., Kaur M. Role of catecholamine oxidation in sudden cardiac death // Fundam Clin Pharmacol. 2010. Vol. 24. P. 539–546.
27. Schuller-Levis G.B., Park E. Taurine and its chloramine: modulators of immunity // Neurochem Res. 2004. Vol. 29. P. 117–126.
28. Marcinkiewicz J., Grabowska A., Bereta J., Stelmaszynska T. Taurine chloramine, a product of activated neutrophils, inhibits in vitro the generation of nitric oxide and other macrophage inflammatory mediators // J Leukoc Biol. 1995. Vol. 58. P. 667–674.
29. Azuma J., Sawamura A., Awata N. Usefulness of taurine in chronic congestive heart failure and its prospective application // Jpn Circ J. 1992. Vol. 56. P. 95–99.
30. Ito T., Kimura Y., Uozumi Y. et al. Taurine depletion caused by knocking out the taurine transporter gene leads to cardiomyopathy with cardiac atrophy // J Mol Cell Cardiol. 2008. Vol. 44. P. 927–937.
31. Li Y., Arnold J.M., Pampillo M. et al. Taurine prevents cardiomyocyte death by inhibiting NADPH oxidase-mediated calpain activation // Free Radic Biol Med. 2009. Vol. 46. P. 51–61.
32. Shiny K.S., Kumar S.H., Farvin K.H. et al. Protective effect of taurine on myocardial antioxidant status in isoprenaline-induced myocardial infarction in rats // J Pharm Pharmacol. 2005. Vol. 57. P. 1313–1317.
33. Abebe W., Mozaffari M.S. Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies // Am J Cardiovasc Dis. 2011. Vol. 1 (3). P. 293–311.
34. Murakami S., Yamagishi I., Asami Y. et al. Hypolipidemic effect of taurine in stroke-prone spontaneously hypertensive rats // Pharmacology. 1996. Vol. 52. P. 303–313.
35. Yokogoshi H., Mochizuki H., Nanami K. et al. Dietary taurine enhances cholesterol degradation and reduces serum and liver cholesterol concentrations in rats fed a high-cholesterol diet // J Nutr. 1999. Vol. 129. P. 1705–1712.
36. Sun Jang J., Piao S., Cha Y.N., Kim C. Taurine chloramine activates Nrf2, increases HO-1 expression and protects cells from death caused by hydrogen peroxide // J Clin Biochem Nutr. 2009. Vol. 45. P. 37–43.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Неалкогольная жировая болезнь печени и вероятность развития нарушений сердечного ритма

Профессор В.А. Ахмедов

ФГБОУ ВО «Омский ГМУ» Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

В литературном обзоре представлены современные сведения о возможности формирования нарушений ритма, таких как фибрилляция предсердий, удлинение интервала QTc, желудочковые аритмии и блокада ножек пучка Гиса у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Показана широкая распространенность ожирения и НАЖБП во всем мире. Описаны возможные патогенетические механизмы формирования нарушений сердечного ритма у пациентов с НАЖБП, возможное участие целого ряда факторов, связанных с метаболическим синдромом, таких как С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6, трансформирующий фактор роста бета, эндотелин-1 в формировании ультраструктурных изменений в кардиомиоцитах, повышении дифференциации фибробластов и развитии фиброза в миокарде, что приводит к формированию нарушений сердечного ритма. Отмечена связь толщины эпикардального жирового слоя с прогрессированием инсулинорезистентности, повышенным риском кардиальных катастроф и прогрессированием НАЖБП. Показано, что у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа отмечаются аналогичные механизмы формирования нарушений сердечного ритма, как и у больных НАЖБП без СД, и даже факторы, ассоциированные с СД, не оказывают значимого влияния на возникновение нарушений ритма сердца.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, нарушения сердечного ритма, фибрилляция предсердий, удлинение интервала QTc, желудочковые аритмии.

**Для цитирования:** Ахмедов В.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и вероятность развития нарушений сердечного ритма // РМЖ. 2017. № 20. С. 1486–1488.

## ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease and probability of development of heart rate diseases  
Akhmedov V.A.

Omsk State Medical University

The review presents modern information on the possibility of the formation of rhythm disturbances, such as atrial fibrillation, prolongation of the QTc interval, ventricular arrhythmias and HBB in patients with non-alcoholic fatty liver disease. The article shows a world-wide prevalence of obesity and non-alcoholic fatty liver disease. Possible pathogenetic mechanisms of the formation of cardiac arrhythmias in patients with non-alcoholic fatty liver disease are considered. The article describes possible involvement of a number of factors associated with the metabolic syndrome, such as C reactive protein, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, transforming growth factor beta, endothelin-1 in the formation of ultrastructural changes in cardiomyocytes, increase in fibroblasts differentiation and myocardium fibrosis, which serves as a risk factor for the formation of cardiac arrhythmias. There is a connection between the thickness of epicardial fat layer and the progression of insulin resistance, increased risk of cardiac accidents and nonalcoholic fatty liver disease. It is shown that in patients with type 2 diabetes mellitus, the mechanisms of cardiac arrhythmias are similar to those in patients with nonalcoholic fatty liver disease without diabetes mellitus, and even factors associated with diabetes mellitus did not have such a significant influence on the occurrence of cardiac rhythm disturbances.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, heart rhythm disturbances, atrial fibrillation, QTc interval elongation, ventricular arrhythmias.

**For citation:** Akhmedov V.A. Non-alcoholic fatty liver disease and probability of development of heart rate diseases // RMJ. 2017. № 20. P. 1486–1488.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время в мире более 1,9 млрд людей старше 18 лет имеют избыточный вес, из них свыше 600 млн страдают ожирением, что в целом составляет около 13% всего взрослого населения (11% мужчин и 15% женщин) [1]. По прогнозам экспертов, при сохранении существующих темпов роста к 2030 г. 38% лиц будут иметь индекс массы тела (ИМТ) от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>, еще 20% – более 30 кг/м<sup>2</sup> [2].

Учитывая значительную частоту выявления патологии печени у больных с метаболическим синдромом (МС), экс-

перты Национального института здоровья США и американской Ассоциации клинических эндокринологов в 2006 г. официально дополнили критерии МС наличием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [3], а «печеночное звено атерогенеза» позже было признано одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф [4]. Установлено, что у пациентов с НАЖБП распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертность от них выше, чем у больных, не имеющих ее, вне зависимости от наличия других традиционных факторов риска [5]. Доказана связь повышенного систолического артериального давления (АД), регистрируемого в ран-



ние утренние часы, с наличием НАЖБП у пациентов с избыточной массой тела или ожирением [6].

По оценкам экспертов, у 95–100% лиц с ожирением диагностируется НАЖБП, при этом у 13–31% от этого количества выявляется неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с характерным повышением уровня аминотрансфераз в биохимическом анализе крови [7].

В последние годы появилась серия научных публикаций о возможной связи НАЖБП с формированием у пациентов нарушений сердечного ритма, анализу которых посвящен представленный литературный обзор.

Возможная связь между НАЖБП и формированием фибрилляции предсердий (ФП) была описана в крупном исследовании, проведенном методом поперечного среза в 2013 г. и включавшем более 3700 взрослых пациентов-европеоидов [8]. По результатам данного исследования было показано, что повышение активности печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы (АлАт) и аспартатамино-трансферазы (АсАт) у пациентов с НАЖБП явилось независимым фактором риска формирования пароксизмов ФП в течение 10-летнего периода наблюдения за пациентами. Схожие результаты были получены в другом крупном популяционном исследовании, согласно результатам которого умеренное повышение активности гаммаглутамил-транспептидазы (ГГТП), являющейся маркером НАЖБП, имело сильную связь с повышенной частотой формирования пароксизмов ФП за 12-летний период наблюдения за пациентами [9]. В исследовании, проведенном совсем недавно и включавшем около 1000 жителей Финляндии средних лет (средний период наблюдения – 16 лет), было показано, что НАЖБП, определяемая по результатам УЗИ, ассоциировалась с 2-кратным увеличением риска формирования пароксизмов ФП, при этом данная ассоциация была независима от возраста, пола, ИМТ, окружности талии, употребления алкоголя и курения, уровня АД, наличия или отсутствия СД, уровня АлАт, уровня натрийуретического пептида, С-реактивного белка и эхокардиографических параметров у пациентов [10].

Почти аналогичная тенденция наблюдалась и у пациентов с СД 2-го типа (СД2). В исследовании, проведенном методом поперечного среза и включавшем 702 пациента, госпитализированных по поводу СД2, с отсутствием онкологической патологии и терминальной стадии почечной недостаточности, было показано, что при наличии у пациентов НАЖБП, выявляемой при сонографическом исследовании, отмечалось статистически значимое увеличение как пароксизмальной, так и постоянной формы ФП, по сравнению с пациентами с СД, но без наличия НАЖБП [11]. При дальнейшем проведении многофакторного регрессионного анализа в этом же исследовании было отмечено, что связь между наличием у пациентов НАЖБП и повышенной частотой формирования пароксизмальной и постоянной формы ФП оказалась независимой от сердечно-сосудистых факторов риска, осложнений, связанных с течением СД, и других потенциальных причин [11].

В крупном исследовании, включавшем 400 амбулаторных пациентов с СД2, у которых ранее не было зарегистрировано наличия пароксизмов ФП и наблюдение за которыми продолжалось 10 лет, было отмечено, что у пациентов с НАЖБП выявлялось статистически значимое увеличение впервые диагностированной ФП, по сравнению с пациентами без жировой болезни печени, при этом данная связь была независимой от возраста, пола, наличия гипертензии,

длины интервала PR на электрокардиограмме (ЭКГ), а также гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [12]. Оценке возможных патогенетических механизмов повышенной частоты формирования ФП у пациентов с НАЖБП было посвящено проведенное методом «случай – контроль» небольшое исследование [13]. По его результатам было отмечено, что у пациентов с НАЖБП, у которых не было артериальной гипертензии, СД, а также других заболеваний сердечно-сосудистой системы, отмечались наличие замедленной внутрипредсердной электромеханической проводимости, определяемой методом тканевой доплеровской эхокардиографии, а также наличие более высокой дисперсии зубца P, по сравнению с теми пациентами, у которых не отмечалось вовлечение в патологический процесс печени [13].

Определенное значение отводится НАЖБП в возможном формировании атриовентрикулярной (АВ) блокады и блокады ножек пучка Гиса. В исследовании, включавшем 2000 молодых мужчин, которым проводилось обычное ЭКГ-обследование в 12 стандартных отведениях при скрининге общего состояния здоровья, было отмечено, что наличие блокады правой ножки пучка Гиса статистически значимо чаще встречалось у лиц с выявленной по данным сонографии НАЖБП [14], однако точные патофизиологические механизмы данной ассоциации пока не изучены.

В современной литературе имеется ряд исследований, посвященных связи НАЖБП с развитием желудочковых аритмий. В исследовании, включавшем 400 амбулаторных пациентов с СД2 без документированных эпизодов ФП, было отмечено, что наличие у пациентов со среднетяжелым поражением клапанов сердца НАЖБП, определяемой по данным сонографического исследования, а также употребляющих алкоголь отмечалось почти 2-кратное увеличение частоты удлинения интервала QTc вне зависимости от возраста, пола, гипертензии, связанных с СД причин, а также хорошо известных кардиальных факторов риска [15]. Аналогичные результаты были получены и в недавно проведенном исследовании, показавшем связь между наличием НАЖБП и удлинением интервала QTc в популяции взрослого населения, при этом более тяжелое течение НАЖБП ассоциировалось с более высоким риском удлинения интервала QTc даже после исключения другой сопутствующей патологии [16]. В недавно проведенном исследовании, включавшем 330 пациентов с СД2, у которых ранее не было зарегистрировано наличия пароксизмов ФП, а также с отсутствием онкологической патологии, терминальной стадии почечной недостаточности и документированных заболеваний печени, проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ [17]. По результатам данного исследования было показано, что выявление по данным сонографии НАЖБП ассоциировалось с почти 3-кратным риском увеличения частоты желудочковых аритмий, при этом данная связь сохраняла свою статистическую значимость вне зависимости от возраста, пола, ИМТ, наличия гипертензии, курения, показателей фракции выброса ЛЖ, приема медикаментов, наличия в анамнезе ишемической болезни сердца, диабетической полинейропатии, хронической болезни почек, а также других сопутствующих заболеваний [17].

В настоящее время активно ведется поиск возможных патофизиологических механизмов выявленной связи между НАЖБП и повышенным риском суправентрикулярных, желудочковых аритмий, а также блокад.

Абдоминальное ожирение и связанная с ним инсулинорезистентность запускают избыточное отложение триглицеридов (ТГ) в клетках печени [18]. Висцеральная жировая ткань по сравнению с подкожной жировой тканью богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с системной воротной вены. Висцеральные адипоциты имеют более высокую плотность  $\beta$ -адренорецепторов (особенно  $\beta_3$ -типа), рецепторов к андрогенам, кортикостероидам и обладают низкой плотностью  $\alpha_2$ -адренорецепторов и рецепторов к инсулину [19]. Все это определяет низкую чувствительность висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина и высокую – к липолитическому действию катехоламинов [20].

В настоящее время все большее внимание в современной литературе уделяется взаимосвязи НАЖБП и толщины эпикардиального жирового слоя. Данный интерес обусловлен выявленными особенностями в виде более выраженной толщины эпикардиального жира у больных с тяжелым стеатозом по сравнению с лицами с умеренно выраженным стеатозом печени –  $9,7 \pm 0,2$  мм и  $8 \pm 0,7$  мм соответственно ( $p < 0,01$ ) [21]. При этом эпикардиальный жир характеризуется формированием прогностически серьезных особенностей у пациентов. Помимо того, что он выступает в роли постоянного депо висцерального жира сердца, его наличие еще связано с формированием и прогрессированием инсулинорезистентности, повышенным риском кардиальных катастроф и прогрессированием НАЖБП [22]. Данный факт нашел подтверждение в выявлении взаимосвязи толщины эпикардиального жира, значимо коррелирующей с толщиной висцерального жирового слоя, атеросклерозом коронарных и сонных артерий, а также параметрами жесткости сосудов [23]. В настоящее время считается, что толщина эпикардиального жирового слоя является независимым фактором риска развития ССЗ.

Как известно, у лиц с избыточной массой тела в адипоцитах сальника и брыжейки происходит усиленный распад ТГ до свободных (неэстерифицированных) жирных кислот (НЭЖК), которые попадают прямо в печень по типу облегченной диффузии через портальную вену [24]. НЭЖК усиливают секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, уменьшают его печеночный клиренс и ухудшают чувствительность периферических тканей к инсулину, что приводит к прогрессированию гиперинсулинемии [25]. Избыточное поступление НЭЖК в гепатоциты приводит к усилению синтеза ТГ *de novo*, большая часть из которых связывается с апопротеинами и в виде липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) выделяется в кровь [26]. При этом часть НЭЖК вовлекается в глюконеогенез, в результате чего в печени синтезируется избыточное количество глюкозы, тормозятся захват и разрушению инсулина гепатоцитами. Все это способствует поддержанию гиперинсулинемии и развитию инсулинорезистентности уже на уровне печеночной ткани [27]. Кроме того, НЭЖК запускают синтез провоспалительных субстанций, в частности С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, трансформирующего фактора роста бета, эндотелина-1 [28–31]. Данные провоспалительные субстанции оказывают доказанное влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений и, в частности, аритмий, приводя к формированию ультраструктурных изменений в кардиомиоцитах, повышенной дифференциации фибробластов и развитию фиброза в миокарде, что служит пусковым фактором риска развития различных нарушений ритма у боль-

ных НАЖБП [32, 33]. Более того, имеется ряд исследований, показавших, что НАЖБП может приводить и к повышенному риску развития кальцификации клапанов сердца, диастолической дисфункции ЛЖ и гипертрофии миокарда ЛЖ, что может обладать дополнительным риском запуска нарушений ритма через механизм re-entry [34–39]. Кроме того, толщина эпикардиального жирового слоя может являться независимым фактором риска развития ССЗ, в т. ч. и нарушений ритма сердца.

Таким образом, результаты представленного литературного обзора демонстрируют, что помимо многочисленных доказанных полиорганных изменений НАЖБП может быть патогенетически связана с формированием нарушений ритма у пациентов, страдающих этим заболеванием. Это необходимо учитывать гастроэнтерологам, кардиологам и терапевтам при работе с такими пациентами с целью своевременного выявления, коррекции и профилактики формирования рецидивов нарушений ритма, проводить активную немедикаментозную и медикаментозную терапию пациентов с НАЖБП с применением препаратов, оказывающих влияние на проаритмогенные факторы патогенеза.

### Литература

1. World Health Organization. Obesity and overweight (2015) [Electronic resource]. Электронный ресурс <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (дата обращения 14.07.2017).
2. Smith K. B. Obesity Statistics // Prim. Care. 2016. Vol. 43 (1). P. 121–135.
3. Tarantino G., Finelli C. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19 (22). P. 3375–3384.
4. Choi D. H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery disease in Koreans // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19 (38). P. 6453–6457.
5. Rinella M. E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review // JAMA. 2015. Vol. 313 (22). P. 2263–2273.
6. Michopoulos S. et al. Untreated newly diagnosed essential hypertension is associated with nonalcoholic fatty liver disease in a population of a hypertensive center // Clin. Exp. Gastroenterol. 2016. Vol. 13 (9). P. 1–9.
7. Karim M.F., Al-Mahtab M., Rahman S., Debnath C.R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) - A Review // Mymensingh Med. J. 2015. Vol. 24 (4). P. 873–880.
8. Sinner M.F., Wang N., Fox C.S. et al. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of newonset atrial fibrillation // Am J Cardiol. 2013. Vol. 111. P. 219–224.
9. Alonso A., Misialek J.R., Amiin M.A. et al. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort // Heart 2014. Vol. 100. P. 1511–1516.
10. Käräjämäki A.J., Pätsi O.P., Savolainen M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a predictor of atrial fibrillation in middleaged population (OPERA study) // PLoS One. 2015. Vol. 10. E 0142937.
11. Targher G., Mantovani A., Piccoli I. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes // Clin Sci (Lond). 2013. Vol. 125. P. 301–309.
12. Targher G., Valbusa F., Bonapace S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes // PLoS One. 2013. Vol. 8. E 57183.
13. Ozveren O., Izgi C., Eroglu E. et al. Doppler tissue evaluation of atrial conduction properties in patients with non-alcoholic fatty-liver disease // Ultrason Imaging. 2016. Vol. 38. P. 225–235.
14. Iscen S. RBBB is associated with an increased risk of NAFLD in young healthy individuals // Int J Cardiol. 2013. Vol. 168. P. 4056–4057.
15. Targher G., Valbusa F., Bonapace S. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes // Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014. Vol. 24. P. 663–669.
16. Hung C.S., Tseng P.H., Tu C.H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with QT prolongation in the general population // J Am Heart Assoc. 2015. Vol. 4. E 001820.
17. Mantovani A., Rigamonti A., Bonapace S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-hour holter monitoring // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. P. 1416–1423.
18. Jiang ZG., de Boer IH., Mackey R.H. et al. Associations of insulin resistance, inflammation and liver synthetic function with very low-density lipoprotein: The Cardiovascular Health Study // Metabolism. 2016. Vol. 65 (3). P. 92–99.
19. Boucher J., Kleinriders A., Kahn C.R. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2014. Vol. 6 (1). P. 1–23.
20. Haas J.T., Franque S., Staels B. Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Annu. Rev. Physiol. 2016. Vol. 78. P. 181–205.
21. Iacobellis G., Barbarini G., Letizia C., Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects // Obesity. 2014. Vol. 22 (2). P. 332–336.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ — ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП<sup>1-3</sup>




**ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н  
ПОКАЗАН В ТЕРАПИИ  
НАЖБП<sup>4</sup>**



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н. Регистрационное удостоверение номер: ПН 011496/01 от 28.06.16. Торговое название: Эссенциале® форте Н. Лекарственная форма: капсулы. Состав: в 1 капсуле содержится активный ингредиент: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3-сп-фосфатидил)-холина (синонимы: EPL, эссенциальные фосфолипиды) — 300 мг. Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство. Код АТХ: А05С. Показания к применению: хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дистрофия печени различной этиологии, токсические поражения печени, алкогольный гепатит, токсикоз беременности, профилактика рецидивов образования желчных камней, псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии), радиационный синдром. Противопоказания: известная повышенная чувствительность к фосфатидилхолину или другим вспомогательным ингредиентам препарата. Детский возраст до 12 лет (отсутствие достаточной доказательной базы). Способ применения и дозы: по 2 капсулы 3 раза в день во время еды. Как правило, продолжительность приема неограничена. Побочные действия: желудочный дискомфорт, мягкий стул, диарея, кожные аллергические реакции. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Bhatia L.S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *European Heart Journal* (2012) 33, 1190–1200.
2. Ballestri et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(7): 1724-1745.
3. N Chalasani, G Szabo. *Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Bench to Bedside*. 2016, Springer International Publishing. 372 p.
4. Gundermann et al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2016;9 105–117.

\*Эссенциальные фосфолипиды помогают восстанавливать клетки печени (проверялось в экспериментальном исследовании).  
\*\*Gundermann K.J. et al. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep*. 2011; 63(3): 643-659.

 Представительство  
АО «Санofi-авентис груп»  
Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22  
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11  
[www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. SARU.PCH.17.04.0557

Реклама

# Сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы

Профессор М.А. Гуревич

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

## РЕЗЮМЕ

С учетом высокой распространенности сахарного диабета (СД) и продолжающегося роста количества пациентов с СД в популяции, а также значительного увеличения частоты развития ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у этих пациентов проблема ведения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) на фоне СД является достаточно актуальной. Такие больные имеют общую, обычно комбинированную структуру факторов риска и отличаются крайне неблагоприятным прогнозом в плане развития макро- и микрососудистых осложнений, общей и сердечно-сосудистой смертности. В статье подчеркивается необходимость коррекции цифр артериального давления, медикаментозного влияния с целью предупреждения микро- и макрососудистых осложнений. Немаловажным является устранение дислипидемических нарушений. Также актуально применение препаратов метаболического ряда. Одним из современных требований к терапии больных СД 2-го типа с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы является индивидуальный подход к выбору антиишемических, липидкорректирующих, антигипертензивных и сахароснижающих средств при обязательном использовании немедикаментозных вмешательств. Успешная профилактика ССО у таких больных возможна при высоком уровне сотрудничества между пациентом и врачом, т. к. жесткий контроль гликемии, уровня липидов крови и адекватная терапия артериальной гипертензии, ИБС приведут к значительному снижению частоты ССО у данных больных и позволят повысить их выживаемость.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, метаболическая терапия, фактор риска, микроангиопатия.

**Для цитирования:** Гуревич М.А. Сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы // PMЖ. 2017. № 20. С. 1490–1494.

## ABSTRACT

Diabetes mellitus and diseases of the cardiovascular system

Gurevich M.A.

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

Given the high prevalence of diabetes mellitus (DM) and the continued increase in the number of such patients in the population, as well as a significant increase in the incidence of coronary heart disease (CHD) and cardiovascular complications in these patients, the problem of managing a patient with cardiovascular disease on the background of DM is very actual. Such patients have a common, usually combined structure of risk factors and have an extremely unfavorable prognosis in terms of development of macro- and microvascular complications, general and cardiovascular mortality. The article emphasizes the necessity of correcting arterial pressure, medicamental influence on the prevention of micro- and macrovascular complications. It is also important to eliminate the dyslipidemic disorders, and to use the metabolic drugs. One of the modern requirements for the treatment of patients with type 2 diabetes with concomitant diseases of the cardiovascular system is an individual approach to the selection of anti-ischemic, lipid-controlling, antihypertensive and hypoglycemic agents, with mandatory non drug treatment. Successful prevention of cardiovascular complications in such patients is possible in case of high compliance between the patient and the doctor, because strict control of blood glucose, blood lipid levels and adequate therapy of hypertension, CHD will lead to a significant reduction in the incidence of cardiovascular complications in these patients and will improve their survival.

**Key words:** diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiovascular diseases, arterial hypertension, metabolic therapy, risk factor, microangiopathy.

**For citation:** Gurevich M.A. Diabetes mellitus and diseases of the cardiovascular system // RMJ. 2017. № 20. P. 1490–1494.

## Введение

Сахарный диабет (СД) признан экспертами ВОЗ неинфекционной эпидемией и представляет собой серьезную медико-социальную проблему. В 2010 г. СД страдало около 6,4% (285 млн) жителей планеты. К 2030 г. ожидается увеличение количества больных до 7,7% (439 млн человек) [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смерти больных СД [2], причем 90% этих больных страдает СД 2 типа (СД 2) [3].

Наличие СД сопряжено с возникновением всех форм ИБС — стенокардии, безболевой ишемии миокарда (БИМ), инфаркта миокарда (ИМ), внезапной сердечной

смерти [4]. При этом макрососудистые осложнения, включая ИБС, инсульт, заболевания периферических сосудов, являются причиной смертности больных СД в 67% случаев [5]. Основываясь на имеющихся данных, можно рассматривать СД как своеобразное ССЗ [6]. В 50% случаев повышение риска развития сердечно-сосудистых поражений при СД 2 объясняется большей частотой и выраженностью традиционных факторов риска у больных СД [7]. Факторами риска у больных СД считаются: дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), курение, наследственная предрасположенность по ИБС, наличие микро- и макроальбуминурии.

### Сахарный диабет и нарушения липидного обмена

Изучение особенностей распространенности, методов диагностики и лечения дислипидемии представляет особый интерес у больных СД. Сведения о распространенности дислипидемии у пациентов с СД 2 представлены в таблице 1 [8].

Следует особо отметить гипертриглицеридемию (ГТ) и уменьшение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [10, 11]. У больных СД 2 выделяют гиперпродукцию «малых, плотных» липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [12]. При этом 69% больных СД имеют нарушения липидного обмена [13]. Атерогенное действие дислипидемии усиливается при присоединении диабетических нарушений углеводного обмена. Для больных, страдающих СД, наиболее характерна следующая липидная триада при СД: гипертриглицеридемия, увеличение процентного содержания «малых, плотных» ЛПНП, снижение концентрации ЛПВП. Данные изменения липидного спектра способствуют развитию атеросклероза независимо от повышения уровня общего ХС и общей фракции ХС ЛПНП.

Учитывая важную роль триглицеридов (ТГ) в развитии дислипидемии при СД 2, приводим классификацию уровней ТГ в сыворотке крови (табл. 2) [14].

Большое значение в развитии раннего коронарного атеросклероза имеет специфическое нарушение липидного обмена у больных СД 2 – диабетическая дислипидемия.

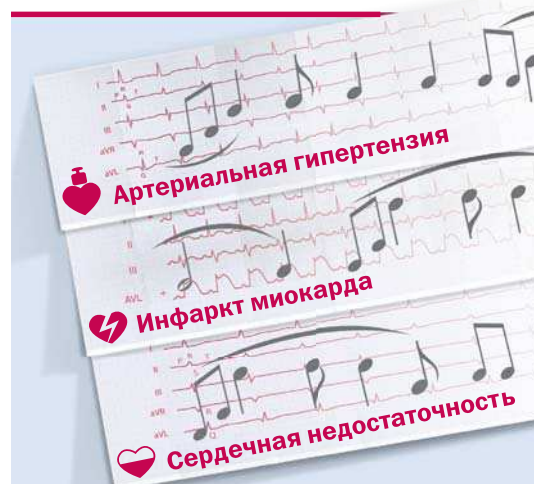
### Сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия

Эпидемиологические данные свидетельствуют о существовании достоверной связи между уровнем гликозилированного гемоглобина и риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. При увеличении уровня гликозилированного гемоглобина на 1% риск развития ССЗ возрастает на 10% [15].

Инсулинорезистентность также играет важнейшую роль в патогенезе СД 2. Гиперинсулинемия тесно связана с метаболическим синдромом, который включает в себя инсулинорезистентность, АГ и ожирение и сопровождается высоким риском ССО.

Изменение концентрации липидов плазмы крови при СД 2 является предиктором ИБС. Установлено, что у лиц с высоким уровнем глюкозы в крови натощак и после нагрузки отмечается достоверно более высокая смертность от ССЗ [16]. Бессимптомная гипергликемия, особенно у женщин, является существенным фактором риска развития ИБС [17].

Влияние гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на развитие атеросклероза связано с воздействием на процессы свертывания крови [18]. Отмечаются гиперкоагуляция и депрессия фибринолиза, что может способствовать внутрисосудистому тромбозу. У пациентов с СД 2 выявляется повреждение эндотелия и его дисфункция, что является дополнительным фактором повышенного риска развития ИБС.



- Длительный и стабильный антигипертензивный эффект<sup>1,2</sup>
- Высокая эффективность на всех этапах сердечно-сосудистого континуума<sup>1,3,4,5</sup>
- Переносимость, сравнимая с плацебо<sup>6,7</sup>
- Лучшая приверженность к лечению среди всех классов АГ<sup>1\* 8</sup>

Таблица 1. Распространенность дислипидемии

Показатели	Диабет 2-го типа, % (n=359)	Без диабета, % (n=1064)	P
ТГ > 2,3 ммоль/л (>200 мг/дл)	29,2	13,1	<0,001
ХС ЛПВП < 0,9 ммоль/л (>35 мг/дл)	24,8	11,7	<0,001
ХС ЛПНП > 3,4 ммоль/л (>130 мг/дл)	72,8	84,4	<0,001

ТГ – триглицериды; ХС – холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Таблица 2. Классификация уровней триглицеридов в сыворотке крови

Уровни триглицеридов	Значение	
	ммоль/л	мг/дл
Нормальный	<1,7	<150
Погранично повышенный	1,7–2,25	150–199
Высокий	2,3–5,6	200–499
Очень высокий	>5,6	>500



### УЛУЧШАЕТ ПРОГНОЗ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ АГ<sup>1,2,3,4</sup>

\* справедливо для класса ВРА в сравнении с другими классами АГП  
 1. Julius S et al. // Lancet 2004, 363(19):2022-2031. 2. Hemida RC et al. // Clin Ther. 2008 Jan; 30(1):108-20. 3. Pfeifer MA et al. // N Engl J Med 2003;349: 1993-1996. 4. Colm JN et al. // N Engl J Med. 2001;345:1667-1675. 5. Карпов Ю.А., Гендлин Г.Е. // Атмосфера. Новости кардиологии 2012, 2:27-31. 6. McInnes GT. // J Cardiovascular Pharmacol 1999; 33S: 29-32. 7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Валз. 8. Manica G. et al. // J Hypertens 2011, 29:1012-18.  
**Валз.** Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.  
**Регистрационный номер:** ЛП-003332 **Торговое название:** Валз (МНН): валсартан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** **Взрослые:** артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность (НЧФ). **Функциональный класс по классификации NYHA** у пациентов, получающих стандартную терапию одним или несколькими препаратами из следующих фармакотерапевтических групп: диуретики; сердечными гликозидами, а также ингибиторами АПФ или бета-адреноблокаторами. Применение каждого из перечисленных препаратов не является обязательным. Для повышения выживаемости пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда, осложненного левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, при наличии стабильных показателей гемодинамики. **Дети и подростки:** артериальная гипертензия у детей и подростков от 6 до 18 лет. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; тяжелые нарушения функции печени, билирубин цирроз и холестаза; беременность, период кормления грудью; возраст до 6 лет – по показанию артериальная гипертензия, до 18 лет – по другим показаниям; односторонний парез с атаксическим синдромом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа или нарушением функции почек; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Способ применения и дозы:** Внутрь, не разжевывая, независимо от времени приема пищи, запивая водой. **Побочное действие:** снижение гемоглобина, гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения, реакция повышенной чувствительности, повышение содержания калия в сыворотке крови, гипонатриемия, нарушение функции печени, миалгия, нарушение функции почек, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, головокружение, постуральное головокружение, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, нарушение функции почек, нарушение функции почек. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**  
**Валз Н.** Краткая инструкция лекарственного препарата для медицинского применения.  
**Регистрационный номер:** ЛСР - ЛП-003083 от 10.07.2015 **Торговое название:** Валз Н (МНН): валсартан-гидрохлорид. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинация препаратов). **Способ применения и дозы:** препарат в стандартной дозе. Валз Н необходимо скринировать водно-электролитные нарушения. Внутрь, не разжевывая, независимо от времени приема пищи, запивая водой. Препарат Валз Н назначают по 1 таблетке 1 раз в сутки. Рекомендуется подбор дозы препарата в зависимости от индивидуального антигипертензивного эффекта. С целью снижения вероятности развития выраженного снижения АД и проявления других нежелательных явлений рекомендуется постепенно повышать дозу препарата Валз Н на каждом из этапов подбора дозы. Максимальное снижение АД обычно достигается за 2-4 недели терапии. Однако некоторым пациентам может потребоваться от 4 до 8 недель лечения для достижения адекватного контроля АД. Это следует принимать во внимание в период титрования дозы (Полную информацию см. в инструкции по применению). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к валсартану, гидрохлориду и/или к другим производным сульфониамидов, или любому другому компоненту препарата; беременность и планирование беременности; период грудного вскармливания; тяжелые нарушения функции печени, билирубин цирроз печени и холестаза; анорексия, тяжелые нарушения функции почек; детский возраст до 18 лет; рефрактерная гипонатриемия, гипонатриемия, гипонатриемия, повышенная концентрация азота мочевины в сыворотке крови; нарушение функции почек; повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови; повышение билирубина в сыворотке крови; повышение креатинина в сыворотке крови; гипонатриемия, гипонатриемия, повышенная концентрация азота мочевины в сыворотке крови; нейтропения; повышенная чувствительность/аллергические реакции, включая синдромную болезнь; повышенная активность «печеночных» ферментов; ангионевротический отек, кожная сыпь; кожный зуд, буллезный дерматит; почечная недостаточность; повышение концентрации липидов в плазме крови; гипонатриемия и гиперурикемия; ортостатическая гипотензия; снижение аппетита; умеренно выраженная тошнота, рвота; крапивница и другие виды кожной сыпи; миопатия. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** отпускается по рецепту. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Основная причина смертности больных СД – ССО, составляющие до 80%. Смертность от ИМ среди больных СД составляет 39% [19], от инсульта – превышает таковую у лиц без диабета [5]. При сочетании АГ и СД в 2–4 раза возрастает риск развития ИБС, что прямо коррелирует с длительностью СД [20]. АГ обнаруживается у 20–60% больных СД 2, она встречается в 1,5 раза чаще, чем у лиц без СД. Наличие АГ при СД увеличивает риск макрососудистых (ИБС, СН, инсульт) и микрососудистых (диабетическая ретинопатия, нефропатия) осложнений [21]. Важным является тот факт, что у больных АГ и СД преимущества антигипертензивной терапии более выражены, чем у больных без СД. В связи с этим строгий контроль АД у данной группы больных крайне необходим.

При СД возможно возникновение всех форм ИБС, как болевых, так и, особенно, безболевых. Наличие микроангиопатий и невропатий при СД способствует формированию безболевых вариантов ИБС (безболевые ИМ, атипичные приступы стенокардии), протекающих в форме нарушений сердечного ритма и сердечной недостаточности. У больных СД в 2 раза чаще встречается безболевой ИМ, что связывают с автономной кардиальной невропатией. При СД частой формой ИБС является БИМ. Она заключается в проходящих нарушениях метаболизма, функции, перфузии, электрической активности миокарда, которые не проявляются приступами стенокардии или их эквивалентами.

Клинические особенности ИБС у больных СД следующие:

- одинаковая частота у мужчин и женщин;
- высокая частота безболевых форм ИБС (БИМ, безболевой ИМ);
- частое развитие постинфарктных осложнений;
- смертность в остром (10 дней) и подостром (4–8 нед.) периодах ИМ в 2 раза превышает таковую у лиц без СД.

При наличии СД следует стремиться к возможной ликвидации всех эпизодов ишемии миокарда, а не только к купированию типичных приступов стенокардии (избавление от «общего ишемического бремени» — total ischemic burden). Этого можно достичь путем снижения частоты и продолжительности эпизодов депрессий сегмента ST при холтеровском мониторировании ЭКГ, которое должно шире использоваться у пациентов с СД для оценки эффективности антиишемического лечения.

### **Сахарный диабет и поражение почек**

Наиболее ранний маркер поражения почек при СД – микроальбуминурия, она является предвестником диабетической нефропатии и существенным фактором риска формирования сердечно-сосудистой патологии. Стойкая альбуминурия на уровне 30–299 мг / 24 ч (или микроальбуминурия) служит маркером нефропатии и одновременно маркером риска развития ССО [22].

### **Сахарный диабет и сердечная недостаточность**

Фремингемское исследование достаточно убедительно подтвердило повышение риска развития сердечной недостаточности (СН) у больных СД – у мужчин в 4 раза, у женщин – в 8 раз чаще, чем у лиц без СД. По данным российского исследования ЭПОХА, наличие СН является существенным предиктором развития СД в дальнейшем. В общей популяции распространенность СД составляет 2,9%, а среди больных с СН III–IV ФК – 15,8%. При ХСН наличие

инсулин-независимого СД заметно ухудшает прогноз пациентов, особенно женщин (на 45%).

При СД миокард поражается независимо от наличия атеросклероза коронарных артерий (диабетическая кардиомиопатия). Изменения в сосудах сердца проявляются в виде микроангиопатий, нарушается микроциркуляция, отмечаются морфофункциональные изменения миокарда. Нарушается биоэлектрическая активность миокарда, снижается его сократительная способность с тенденцией к развитию декомпенсации кровообращения. При длительном течении СД, особенно 2 типа, атеросклеротические изменения касаются не только магистральных артерий, но и артерий среднего и малого калибра. Также у больных СД 2 выражена гипертрофия миокарда, способствующая нарушению коронарного кровообращения. Прогрессирование гипертрофии и дилатации левого желудочка (ЛЖ) снижает сократительную функцию, происходит напряжение стенок во время систолы, что способствует увеличению потребности миокарда в кислороде и развитию кардиосклероза. При СД нередко развивается гиперкинетический вариант центральной гемодинамики с увеличением объема циркулирующей крови, тахикардией [23].

Диабетическая кардиомиопатия проявляется гипертрофией кардиомиоцитов, миокардиальным фиброзом. Повышенное содержание коллагена в миокарде, гипертрофия ЛЖ приводят к потере эластичности с появлением жесткости, ригидности сердечной мышцы.

Таким образом, снижение сократительной способности миокарда при СД и ИБС обусловлено кардиальными и некардиальными факторами. Диабетическая миокардиодистрофия в своей основе связана с нарушением метаболизма кардиомиоцитов, имеют значение также диабетическая вегетоневропатия и микроангиопатия [24]. Кардиальные нарушения у больных СД 2 характеризуются также нарушением диастолической функции ЛЖ. В формировании поражения сердца при СД принимает участие ряд патогенетических механизмов: макроангиопатия с атеросклерозом коронарных артерий, нарушение метаболизма миокарда, расстройства микроциркуляции в форме диабетической микроангиопатии.

Поражение сердца при СД требует профилактического и лечебного воздействия.

### **Лечение дислипидемии у больных сахарным диабетом**

Коррекция дислипидемии при СД осуществляется по тем же принципам, что и у больных ИБС. Статины являются препаратами первого выбора. При этом не стоит забывать о том, что улучшение прогноза у пациентов с СД, ИБС и СН предполагает обязательный жесткий метаболический контроль за целевыми уровнями глюкозы и АД. Контроль за гликемией является важной основой лечения больных СД. Клинические исследования DCCT [25], UKPDS [26] показали, что улучшение гликемического контроля сопровождается устойчивым снижением риска ретинопатии, нефропатии, а также достоверным снижением риска микрососудистых осложнений на 25% и недостоверной тенденцией к уменьшению риска ИМ на 16%.

Целью гипополипидемической терапии при СД является достижение уровня общего ХС < 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л. Оптимальный уровень ХС ЛПВП – 1,02 ммоль/л у мужчин и > 1,28 ммоль/л у женщин [27], концентрация ТГ < 1,7 ммоль/л. В плане снижения уровня ХС ЛПНП ведущая роль принадлежит статинам; фибраты (фенофиб-

рат, гемфибразил, ципрофибрат и др.) особенно эффективны в уменьшении уровня ТГ и в увеличении уровня ХС ЛПВП. Пациентам со смешанной гиперлипидемией показано назначение комбинированной терапии (статины + фибраты).

По результатам нескольких метаанализов последних лет установлен диабетогенный эффект терапии статинами [28–30], который имеет дозозависимый характер и прямую связь с наличием факторов риска ССЗ. Вопрос о назначении статинов пациентам с СД имеет множество нюансов, требуя индивидуального подхода. Не оставляют сомнений положительные эффекты назначения статинов. У пациентов с СД предпочтение следует отдавать назначению статинов с наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом – розувастатину и аторвастатину. Самый крупный метаанализ по оценке влияния снижения уровня ЛПНП на риск развития сердечно-сосудистых событий был выполнен в 2010 г. и включил в себя 26 клинических исследований с участием 170 тыс. пациентов [31]. Среднее время наблюдения составило 5,1 года. Анализ показал, что снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к 10-процентному снижению риска общей смерти, 20-процентному снижению риска сердечно-сосудистой смертности, 11-процентному снижению риска сердечно-сосудистых событий. В 2015 г. приняты рекомендации Американской ассоциации по лечению СД (ADA), основные положения которых во многом повторяют положения, изложенные в IAS и ACC/ANA. При назначении терапии статинами учитывают наличие уровня риска ССЗ [32].

### Лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом

Наиболее часто АГ и ССЗ развиваются на фоне уже существующего СД 2. Такое сочетание несет в себе риск быстрого развития и прогрессирования ССО, характерных как для АГ, так и для СД, поскольку органы-мишени для АГ и СД одни и те же: миокард, венечные артерии, сосуды мозга, почек и сетчатки. При подобном сочетании частота развития ИБС возрастает в 3,5–4 раза, остро нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – в 3 раза, хронической почечной недостаточности (ХПН) – в 30 раз, полной потери зрения вследствие ретинопатии – в 4–5 раз по сравнению с изолированным эффектом АГ.

Развитие АГ при СД 2 связано с активацией механизмов, регулирующих уровень АД, что прежде всего касается гиперактивации симпатической нервной системы (СНС). Под влиянием активации СНС нарушается обмен норадреналина, что приводит к выраженной тканевой гиперсимпатикотонии, симпатической стимуляции сердца, сосудов, почек, способствуя повышению АД.

Контроль уровня АД, по данным Международной федерации диабета (1999), способствует снижению риска ССО у больных СД 2 на 51%.

Целевой уровень АД у больных СД ниже, чем у пациентов без СД – 130/80 мм рт. ст., а при наличии выраженной нефропатии – 125/75 мм рт. ст. При достижении такого уровня удается затормозить прогрессирование сосудистых осложнений при СД. Препаратами первого выбора являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII). Могут также использоваться медленнодействующие, пролонгированные антагонисты кальция (АК) (амлодипин, нормодипин, лацидипин и др.) и кардиоселективные β-адреноблокаторы (метопролол, карведилол, небиволол, бисопролол и др.).

У пациентов с СД с повышенной активностью СНС и АГ целесообразно применять препараты, снижающие ее активацию, в частности β-адреноблокаторы, которые широко используются при СД 2, особенно при его сочетании с АГ. Следовательно, β-адреноблокаторы, так же как и иАПФ, АРАII, предотвращают развитие кардиальных осложнений при СД 2. Ряд β-адреноблокаторов, имеющих свойства селективных β-адреноблокаторов, обладающих сосудорасширяющей и протективной активностью, показаны для применения у больных СД 2 и АГ. К таким препаратам относятся: бисопролол, небиволол, карведилол и др. Целесообразно также применение у больных СД 2 и АГ комбинации АРАII и антагониста кальция амлодипина.

Важность учета при длительной антигипертензивной терапии метаболических эффектов, и в частности развития СД, подчеркивается в последних европейских рекомендациях по АГ.



**ЗДОРОВЫЕ СОСУДЫ  
здоровое СЕРДЦЕ**



**Достижение в ОДИН ШАГ\* целевого уровня ХС ЛНП у 82% больных с гиперхолестеринемией – на стартовой дозе 10 мг<sup>1</sup>**



**Выраженный липидмодулирующий эффект – снижает ХС ЛНП и, при этом, повышает ХС ЛВП эффективнее других статинов<sup>1</sup>**



**Широкий ассортимент дозировок и форм выпуска**

\* В исследовании Stellar 82% больных достигли целевых уровней ХС ЛНП на стартовой дозе 10 мг без увеличения дозы препарата.

<sup>1</sup> Jones PJH, et al. // STELLAR Trial Am J Cardiol. 2003; 93: 152–160.  
 СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
 Регистрационный номер: ЛП-002213. Торговое название: Розарт Международное непатентованное название (МНН): розувастатин Активные действующие вещества: розувастатин 5,00 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг (в виде розувастатина кальция 5,21 мг, 10,42 мг, 20,84 мг, 41,68 мг) Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой Показания к применению: первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона), включая гетерозиготную, наследственную гиперхолестеринемия) или смешанная (комбинированная) гиперлипидемия (тип IIIb по классификации Фредриксона), в качестве дополнения к диете, для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете и другим немедикаментозным мероприятиям (физическая нагрузка и снижение массы тела); гомозиготная форма наследственной гиперхолестеринемии при недостаточной эффективности диетотерапии и других видов лечения, направленных на снижение уровня липидов (например, ЛПНП-аферез) или, если такие виды лечения не подходят пациенту; гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего холестерина и холестерина-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (> 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация холестерина-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). Способ применения и дозы: внутрь, не разжевывая, не измельчая, проглатывая целиком, заливая водой, независимо от времени суток и приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата Розарт для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг 1 раз/сут. У пожилых пациентов старше 70 лет рекомендуемая начальная доза препарата Розарт составляет 5 мг, иной коррекции дозы не требуется. Начальная рекомендуемая доза препарата для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг (Полную информацию см. в инструкции по применению). Противопоказания: Противопоказания: для всех дозировок - повышенная чувствительность к розувастатину или другим компонентам препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сыровоточной активности печеночных трансаминаз; тяжелые нарушения функции почек; миопатия; одновременный прием циклоспорина; применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; для 40 мг - непереносимость на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; диабет; почечная недостаточность тяжелой и средней степени тяжести; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут привести к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; применение у пациентов монголоидной расы; семейный или личный анамнез наследственных мышечных заболеваний (Полную информацию см. в инструкции по применению) Побочные действия: головная боль, головокружение, астенический синдром; запор, тошнота, боль в животе; сахарный диабет; миалгия; при применении всех доз розувастатина и, в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг, сообщалось о развитии миалгии, миопатии, включая миозит (Полную информацию см. в инструкции по применению) С осторожностью: наличие факторов риска развития миопатии и/или рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез миопатии при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 70 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; монголоидная раса, одновременное применение с фибратами, заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения или гипотермия/лихорадка. Срок годности: 2 года Условия отпуска: по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Информация для специалистов. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

Реклама



Общество с ограниченной ответственностью «Тева»  
 Россия, 115054, Москва, ул. Валуевая, д. 35  
 Тел. +7 495 644 22 34, Факс +7 495 644 22 35 www.teva.ru  
 ROZA-RU-00074-DOK-PHARM 05092019

### Лечение ХСН у больных сахарным диабетом

Патогенез и лечение ХСН у пациентов с СД имеют определенные особенности, которые следует учитывать при проведении рациональной терапии. Лечение СН у больных с СД в основном соответствует общепринятым принципам терапии ХСН. Однако непреходящей особенностью лечения подобных пациентов является тщательный динамический контроль за основными метаболическими показателями.

Основными средствами лечения СН при СД являются иАПФ и АРАII, эффективность которых превосходит, по данным российского исследования ФАСОН [33, 35], терапию декомпенсации кровообращения у пациентов без СД.

В метаанализе (исследование САРРР), посвященном сравнению эффективности иАПФ,  $\beta$ -адреноблокаторов, АК и диуретиков при лечении больных АГ и СД, было показано, что назначение иАПФ и АРАII достоверно снижает риск острого ИМ на 48%, ССО – на 32%.

Приоритетными являются современные кардиоселективные и неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы со свойствами непрямого вазодилататоров (метопролол, небиволол, бисопролол, карведилол и др.). Гемодинамические эффекты карведилола заключаются в снижении общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и преднагрузки, увеличении сердечного выброса без рефлекторной тахикардии. Кроме того, препарат обладает антиоксидантной и антиаритмической активностью, вазопротекторным эффектом. Перечисленные свойства делают карведилол весьма ценным при лечении больных с сочетанием СД и ХСН.

АК снижают частоту и продолжительность БИМ. Предпочтительнее использование вазоселективных и долгодействующих АК (амлодипин, фелодипин и др.), не вызывающих рефлекторную тахикардию, увеличение уровня катехоламинов и проишемический эффект. Кроме того, АК обладают антиатерогенным действием.

Среди диуретиков используются калийсберегающие средства (альдактон, верошпирон), индапамид; осторожно следует назначать петлевые и тиазидные диуретики – под контролем показателей углеводного обмена и уровня калия в крови.

Целесообразно применение метаболических средств – триметазидина и др.

### Литература

- Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // *Diabetes Res Clin Pract.* 2010. Vol. 87. P. 4–14.
- Fuller J.H., Stevens L.K., Wang S.L. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // *Diabetologia.* 2001. Vol. 44(2). P. 54–64.
- Betteridge D.J. Epidemiology of the Cardiac Complications of Type 2 Diabetes Mellitus // *Medicographia.* 2001. Vol. 23. P. 95–99.
- Pyorala K. Diabetes and coronary artery disease: what a coincidence? // *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990. 1 Vol. 6(9). P. 8–14.
- Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G.L. et al. American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association // *Circulation.* 2007. Vol. 115(1). P. 114–126.
- Wilson P.W., Kannel W.B. Obesity, diabetes, and risk of cardiovascular disease in the

- elderly // *Am J GeriatrCardiol.* 2002 Mar-Apr. Vol. 11(2). P. 119–125.
- Alexander C.M., Antonello S. // *Pract Diabet.* 2002. Vol. 21. P. 21–28.
- Mykkanen L., Laakso M., Pyorala S.K. Asymptomatic hyperglycemia and atherosclerotic vascular disease in the elderly // *Diabetes Care.* 1992 Aug. Vol. 15(8). P. 1020–1030.
- Laakso M. Epidemiology of Diabetic Dyslipidemia // *Diabetes Rev.* 1995. Vol. 3. P. 408–422.
- Steiner G. Risk Factors for Macrovascular Disease in Type 2 Diabetes. Classic Lipid Abnormalities // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 22(3). P. 6–9.
- Langsted A., Freiberg J.J., Nordestgaard B.G. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction // *Circulation.* 2008. Vol. 118. P. 2047–2056.
- Gerber P.A., Thalhammer C., Schmiel C. et al. Small Dense LDL Particles Predict Changes in Intima Media Thickness and Insulin Resistance in Men with Type 2 Diabetes and Prediabetes - A Prospective Cohort Study // *PLoS One.* 2013. 8(8). e72763.
- Slender M., Eaton S., Clark D., Hopkinson P. Cardiovascular risk factors and outcomes in type 2 diabetes patients in primary care. The future of diabetes care. Selected Abstracts of the 36th Annual Meeting from the European Association for the Study of Diabetes. 2000. Poster 1073. P. 9.
- Adult Treatment Panel III, ATP 111 2001.
- Barrett Connor E.M. Does hyperglycemia really cause coronary heart disease? // *Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. P. 1620–1623.
- Balkou B., Shipley M., Jarrett R.J. et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21. P. 360.
- Pyorala K., Pederson T.R., Kjekshus J. et al. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease // *Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. P. 614–620.
- Sobel B.E. Coronary artery disease and fibrinolysis: from the blood to the vessel wall // *Thromb Haemost.* 1999 Sep. Vol. 82(1). P. 8–13.
- Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K. et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // *Diabetologia.* 2001 Sep. Vol. 44(2). P. 14–21.
- Lehto S., Ronnemaa T., Haffner S.M. et al. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM // *M. Diabetes.* 1997 Aug. Vol. 46(8). P. 1354–1359.
- Sawicki P.T., Heise T., Berger Antihypertensive treatment and mortality in diabetic patients. What is the evidence? // *M. Diabetologia.* 1997 Jul. Vol. 40(2). P. 34–37.
- Parving H.H. Initiation and progression of diabetic nephropathy // *Engl J Med.* 1996 Nov 28. Vol. 335(22). P. 1682–1683.
- Соколов Е.И. Диабетическое сердце. М.: Медицина. 2002 [Sokolov E.I. Diabetic heart. M.: Medicina. 2002 (in Russian)].
- Reaven G.M. et al. Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system // *N Eng J Med.* 1996. Vol. 334. P. 374–381.
- The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 1983–1993.
- UK Prospective Diabetes Study Group // *Lancet.* 1998. 352. P. 837–853.
- Lipton J.A., Can A., Akoudad S., Simoons M.L. The role of insulin therapy and glucose normalization in patients with acute coronary syndrome // *Neth Heart J.* 2011 Feb. Vol. 19(2). P. 79–84.
- Priess D., Seshasai S.R., Welsh P. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis // *JAMA.* 2011. Vol. 305(24). P. 2556–2564.
- Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al. Statin and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials // *Lancet.* 2010. Vol. 375(9716). P. 735–742.
- Rajpathak S.N., Kumbhani D.J., Crandall J. et al. Statin Therapy and Developing Type 2 Diabetes: a meta-analysis // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32(10). P. 1924–1929.
- Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials // *J Am Coll Cardiol.* 2014 Aug 5. Vol. 64(5). P. 485–494.
- American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management // *Diabetes Care.* 2015 Jan. 38 (Suppl). P. 49–57.
- ФАСОН. Фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью. 2001 г. [FASON. Farmakoeconomicheskaja ocenka ispol'zovanija iAPF v ambulatornom lechenii bol'nyh s serdechnoj nedostatochnost'ju. 2001 g. (in Russian)].
- Alleman Y., Fraile B., Lambert M. et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study // *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008 Mar. Vol. 10(3). P. 185–194.
- Wu H.Y., Huang J.W., Lin H.J. et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis // *BMJ.* 2013 Oct 24. 347. F 6008.



## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

**Ж**урнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть статьи** должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте [www.regmed.ru](http://www.regmed.ru). При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru)



**Takeda**

НОВОЕ РЕШЕНИЕ  
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АД

**эдарби®**  
азилсартана медоксомил  
40 мг • 80 мг таблетки

**РАННЕЕ  
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ  
ЗНАЧИМЫЙ ЭФФЕКТ  
УЖЕ НА 2-й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ<sup>1-4</sup>**

**ПРЕВОСХОДИТ  
ДРУГИЕ САРТАНЫ\*  
В СНИЖЕНИИ АД<sup>1-4</sup>**

**СТАБИЛЬНЫЙ  
КОНТРОЛЬ АД  
В ТЕЧЕНИЕ  
24 ЧАСОВ<sup>1-4</sup>**

**УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО\*\***

\*Валсартан, олесартан.

\*\*Статистически значимое превосходство в снижении клинического систолического АД vs. валсартан 320 мг и олесартан 40 мг<sup>1,4</sup>.

Информация для специалистов здравоохранения  
1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби®, таблетки 20 мг, 40 мг, 80 мг. Рег. уд. ЛП-002359 от 03.02.2014.  
2. Bakris G., et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13(2): 81–8.  
3. Sica D., et al. J Clin Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467–472.  
4. White W., et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413–20.

**СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

**Торговое название:** Эдарби®. **Международное непатентованное название (МНН):** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма и дозировка:** таблетки 20 мг, 40 мг и 80 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжёлые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимается внутрь один раз в сутки. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приёма очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатининфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отеки. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкальциемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**  
№ RU/EUA/0317/0007.

© 2014 Takeda Фармасьютикалс; 119048, г. Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1. Тел. +7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625. Рег. уд. ЛП-002359. Дата выпуска рекламы: октябрь 2017.



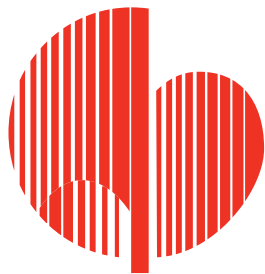
# СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих  
врачей

[www.RMJ.RU](http://www.RMJ.RU)

Полные тексты статей по заболеваниям  
сердечно-сосудистой системы в разделе «Кардиология».

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы  
в разделе «Избранное» после регистрации  
в личном кабинете!



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФГБУ РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ  
КОМПЛЕКС МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ  
РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ  
РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ



V ВСЕРОССИЙСКИЙ  
КОНГРЕСС

# «ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются  
до 1 октября 2017

**МОСКВА** • 13-14 декабря 2017

# ЭГИЛОК®

метопролол



## Для больных с АГ, ИБС и нарушениями ритма<sup>1</sup>

### Краткая инструкция по медицинскому препарату Эгилок®

**Регистрационный номер** №П №015639/01. **Торговое название препарата:** Эгилок®. **Международное непатентованное название:** метопролол. **Лекарственная форма:** таблетки, 25 мг, 50 мг, 100 мг по 30 или 60 в упаковке. **Фармакотерапевтическая группа:** бета<sub>1</sub>-адреноблокатор селективный. **Показания к применению:** артериальная гипертензия (в монотерапии или (при необходимости) в сочетании с другими гипотензивными препаратами); функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией; ишемическая болезнь сердца: инфаркт миокарда (вторичная профилактика – комплексная терапия), профилактика приступов стенокардии; нарушения ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия); гипертиреоз (комплексная терапия); профилактика приступов мигрени. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к метопрололу или любому другому компоненту препарата, а также другим бета-адреноблокаторам; атриовентрикулярная блокада (AV) II или III степени; синоатриальная блокада; синусовая брадикардия (ЧСС менее 50/мин), синдром слабости синусового узла; кардиогенный шок; тяжелые нарушения периферического кровообращения; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, возраст до 18 лет (ввиду отсутствия достаточных клинических данных), одновременное в/в введение верапамила, тяжелая форма бронхиальной астмы и феохромоцитомы без одновременного применения альфа-адреноблокаторов. В связи с недостаточностью клинических данных Эгилок® противопоказан при остром инфаркте миокарда, сопровождающимся частотой сердечных сокращений ниже 45 уд/мин, с интервалом PQ более 240 мс, и систолическим артериальным давлением ниже 100 мм рт.ст. **Побочные действия:** Со стороны нервной системы: повышенная утомляемость; головокружение, головная боль; Со стороны ССС: брадикардия, ортостатическая гипотензия, похолодание нижних конечностей, ощущение сердцебиения; Со стороны пищеварительной системы: тошнота, боль в животе, запор или диарея. Со стороны дыхательной системы: одышка при физическом усилии. **С осторожностью:** Сахарный диабет, метаболический ацидоз, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), почечная/печеночная недостаточность, миастения, феохромоцитомы (при одновременном применении с альфа-адреноблокаторами), тиреотоксикоз, AV блокада I степени, депрессия (в т.ч. в анамнезе), псориаз, облитерирующие заболевания периферических сосудов ("перемежающаяся" хромота, синдром Рейно), беременность, период лактации, пожилой возраст, у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом (возможно снижение ответа при применении адреналина). **Влияние на способность управлять транспортными средствами и сложной техникой:** Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания (риск развития головокружения и повышенной утомляемости).

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

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эгилок

Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8  
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ