

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в кардиологии и ангиологии

№ 1
март 2010

Гипертрофия левого желудочка

Хроническая болезнь почек
и сердечно-сосудистый риск

Первичная и вторичная
профилактика атеросклероза

Тема номера:

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ

КОРБИС

Бисопролол (5 и 10 мг)

DR. REDDY'S

Сердце в ритме жизни



Урежает ритм сердца

Обеспечивает кардиоселективность

Действует 24 часа

Защищен надежной упаковкой

Соответствует мировому качеству (US FDA)

Представительство в России: Д-р Редди'с Лаборатория Лтд,
115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр.1;
тел. (495) 795 39 39, 783 29 01; факс: (495) 795 39 08;
www.drreddys.ru, www.drreddys.com, E-mail: inforus@drreddys.com



Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российское научное медицинское общество терапевтов
Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи
Всероссийское научное общество кардиологов
Всероссийское общество неврологов
Научное общество гастроэнтерологов России
Российское общество клинических исследователей
Российский государственный медицинский университет
Институт повышения квалификации Федерального
медико-биологического агентства России

24–26 ноября 2010 года

Москва, проспект Вернадского, 84

Национальный конгресс терапевтов

115 лет со дня рождения Е. М. Тареева

Секретариат Конгресса:

117420, Москва, а/я 1
НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 518-26-70
электронная почта congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Выставка:

НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 786-25-57
электронная почта congress@nc-i.ru
Дмитрий Смирнов,
Дмитрий Альперович

В рамках Конгресса:

11-й ежегодный форум
Скорая помощь  **2010**

Основные вопросы программы:

- Современные диагностические технологии в практике врача-терапевта.
- Нефрологическая патология в практике терапевта.
- Актуальные вопросы современной кардиологии.
- Профилактическая кардиология.
- Инфекционные эндокардиты, миокардиты и кардиомиопатии.
- Ревматические заболевания в клинике внутренних болезней.
- Диагностика, профилактика и лечение артериальных и венозных тромбозов.
- Патология желудочно-кишечного тракта в практике врача-терапевта.
- Отдельные аспекты гепатологии.
- Современные тенденции антибактериальной терапии в общеклинической практике.
- Внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения основных терапевтических заболеваний, стандартизация терапевтической помощи.

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ ВРАЧ
ВЕСТИК

Информационные спонсоры:



Миссия журнала. Создание такого издания должно способствовать своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России; привлечению внимания социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний), формированию повсеместной потребности в здоровом образе жизни.



Здравоохранение сегодня:

государственная политика, экономика, менеджмент в области кардиологии и ангиологии

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Оценка и расчет затрат на лечение основных заболеваний и побочных эффектов.

Анализ схем лечения с позиции качества жизни пациента и совокупных затрат общества

Клиническая эффективность лечения: компромисс между качеством и стоимостью

Фармакоэкономический анализ в терапии различных заболеваний

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Стандартизация и качество медицинской помощи

Клинико-экономический анализ медицинских вмешательств (с использованием стандартов, протоколов, формуляров, клинических руководств)

Эффективность и безопасность лекарственных средств

Клинические и эпидемиологические исследования

НЕПРЕРЫВНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ВРАЧЕЙ

Медицинская кафедра: инновации, технологии, методики

Практические школы и лекции для лечащих врачей

Симпозиум по проблеме

Обзоры, рефераты, дайджесты, зарубежный опыт

ФОРУМ (Календарь медицинских мероприятий)

Медицинские специализированные мероприятия

Международные проекты, исследования.

Зарубежные новости медицины и фармации

СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ БИЗНЕСА

Социально-значимые заболевания (статистика, прогнозы, эпидемиология)

Валеология и профилактика заболеваний (социальная реклама)

Адресная помощь социально-незащищенным и декретированным группам населения

Формирование новой социальной потребности в здоровом образе жизни

КОМПАНИИ И ИХ ПРОДУКЦИЯ

Производитель лекарственных средств: марка качества (новости, интервью, обзоры стратегий, маркетинговые программы фармацевтических компаний). Фармакологический справочник - информация о современных препаратах (фармакологическое действие, показания, противопоказания, способ применения и дозы)

Основные рубрики журнала ЭФ

Здравоохранение сегодня
Фармакоэкономика
Эффективная фармакотерапия
Доказательная медицина
Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей
Наука
Компании и их продукция
Социальная ответственность бизнеса
Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (14000 экз.)

Бесплатное распространение издания по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, аптечным сетям, дистрибьюторским фирмам, прямая адресная доставка лечащим врачам Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Ростова-на-Дону, Новосибирска с использованием базы данных редакции и технологий call центров, раздача издания врачам и медицинским специалистам в обмен на заполненную анкету на всех специализированных медицинских мероприятиях.

На журнал можно подписаться в редакции, направив заявку по e-mail: podpiska@webmed.ru

Специализированное распространение

- Управления здравоохранения регионов России
- Главные кардиологи 7 федеральных округов
- Главные кардиологи 78 субъектов РФ
- Реестр врачей кардиологов и ангиологов России
- ЛПУ (отделения кардиологии, кардиореанимации, ангиологии)
- Кардиологические клинические больницы, диспансеры, центры
- Кардиохирургические центры
- Детские кардиологические центры
- Поликлинические кардиологические отделения
- Центры медицинской профилактики
- Областные и республиканские кардиологические центры
- Детские кардиологические отделения в ЛПУ
- В рамках программы "Непрерывное образование врачей" (медицинские вузы: кафедры кардиологии, ангиологии, курсы повышения квалификации)
- Страховые медицинские компании и их клиенты (ЛПУ)
- Научно-исследовательские институты и их филиалы
- Научные кардиологические и ангиологические общества

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА

Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, первичных и вторичных артериальных гипертензий, сердечной недостаточности, пороков сердца, атеросклероза сердца и сосудов, облитерирующих тромбангиитов, геморрой и других), новые диагностические и лечебно-профилактические технологии, современные подходы к медикаментозному и оперативному лечению.

Современные алгоритмы диагностики заболеваний сердца, основные инструментальные исследования: ЭХО-КГ, коронарография, скintiграфия миокарда и т.д. Стандарты лекарственной терапии при основных сердечно-сосудистых заболеваниях и редко встречающейся патологии сердца и сосудов.

Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением: эссенциальная (первичная) гипертензия, вторичные гипертензии.

Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия, стенокардия с документально подтвержденным спазмом (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия), острый инфаркт миокарда, атеросклеротический кардиосклероз, острый коронарный синдром.

Легочное сердце, тромбоз легочной артерии, легочная гипертензия.

Эндокардиты, миокардиты, перикардиты Кардиомиопатии: дилатационная, гипертрофическая, констриктивная.

Нарушения сердечного ритма: атрио-вентрикулярная блокада и блокада ножек пучка Гиса, синдром преждевременного возбуждения желудочков (WPW-синдром), пароксизмальные тахикардии, фибрилляция и трепетание предсердий, экстрасистолия.

Хроническая сердечная недостаточность, острая левожелудочковая недостаточность.

Нарушение липидного обмена, семейная гиперлипидемия.

Врожденные и приобретенные пороки сердца.

Современные перспективы хирургических технологий в кардиологии.

Детская кардиология.

Опухоли сердца.

Цереброваскулярные болезни: субарахноидальное кровоизлияние, инфаркт мозга, церебральный атеросклероз, последствия цереброваскулярных болезней.

Болезни артерий, артериол и капилляров: атеросклероз, синдром Рейно, облитерирующий тромбангиит, эмболия и тромбоз артерий, диабетическая ангиопатия.

Болезни вен: флебит и тромбофлебит поверхностных и глубоких сосудов нижних конечностей, эмболия и тромбоз вен, варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой, постфлебитический синдром.

Медицинская техника в кардиологии и ангиологии.



Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия В кардиологии и ангиологии

Редакция журнала

руководитель проекта **А. Синичкин**
(e-mail: sinmed@mail.ru)

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: stoinova@mail.ru)

выпускающие редакторы **В. Павлова, В. Маркова**

ответственный секретарь **О. Разговорова**

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

корректор **Г. Альперина**

набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **Т. Кудряшова**
(e-mail: podpiska@mail.ru)

менеджер по рекламе **И. Климова**
(e-mail: terapevt@webmed.ru)

Редакционный совет

Ж.Д. Кобалава,
научный редактор журнала

Г.П. Арутюнов

С.А. Бойцов

М.Г. Глезер

С.П. Голицин

П.Я. Довгалецкий

В.С. Задонченко

Д.А. Затейщиков

Р.С. Карпов

Ю.М. Поздняков

А.И. Мартынов

Р.И. Стрюк

А.Л. Сыркин

С.В. Шалаев

Е.В. Шляхто

И.С. Явелов

контактная информация

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр. 3, офис 3515
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 14000 экз.

Перепечатка материалов разрешается

только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

№ 106-77051/08.09.2005 г.

№1 март 2010

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: антигипертензивная терапия

Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава

Артериальная гипертония: новые цели терапии **6**

Д.В. Небиеридзе

Актуальные вопросы комбинированной терапии артериальной гипертонии **12**

гипертрофия миокарда

Т.В. Павлова, Д.В. Дупляков

Гипертрофия левого желудочка и возможности антигипертензивной терапии **16**

кардиопротективная терапия при нефропатии

Ж.Д. Кобалава, М.А. Ефремовцева

Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск **22**

клиническая эффективность

С.В. Виллевальде, Е.А. Троицкая, Ж.Д. Кобалава

Первичная и вторичная профилактика атеросклероза:
определение эффективной стратегии **28**

стандарты лечения

О.В. Аверков, Ж.Д. Кобалава

Антитромботическое лечение в кардиологии: возможность использования
новых средств и новых подходов к терапии **34**

лекции для врачей

Д.В. Небиеридзе

Блокаторы РААС в клинической практике: новые возможности применения **44**

опыт регионов

«Сердечно-сосудистые заболевания легче предупредить, чем лечить»
Интервью с главным кардиологом Ульяновской области **Е.В. Мовчан**
и заместителем главного врача ГУЗ «Областной кардиологический
диспансер», заведующей поликлиникой **О.А. Андреевой**

50

В России одобрено новое показание к применению препарата Крестор®

Препарат Крестор® компании AstraZeneca открывает новые возможности в лечении атеросклероза. В ходе международного мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования METEOR была продемонстрирована возможность терапевтического воздействия на атеросклеротическое поражение сонных артерий у пациентов из группы низкого риска развития ишемической болезни сердца. Как показало исследование, в группе пациентов, получавших терапию препаратом Крестор®, скорость прогрессирования атеросклероза была существенно ниже, чем в группе, получавшей плацебо.

19 февраля 2010 года Росздравнадзор РФ зарегистрировал препарат Крестор® (розувастатин) для применения в новом показании «замедление прогресси-

рования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности». В настоящее время Крестор® применяется более чем в 95 странах мира для лечения первичной гиперхолестеринемии типов IIa и IIb, семейной гомозиготной гиперхолестеринемии.

Крестор® – новый представитель группы статинов – гипохолестеринемический и гиполипидемический препарат для лечения и профилактики атеросклероза. Он характеризуется эффективным снижением уровня ХС ЛПНП, а также значительно повышает уровень ХС ЛПВП и замедляет прогрессирование атеросклеротического процесса, основной причины сердечно-сосудистых заболеваний.

Источник: пресс-релиз компании AstraZeneca

Оценка вариабельности АД и точность прогнозирования риска инсульта

Показатель вариабельности АД на визитах к врачам является точным предиктором риска инсульта у пациентов и может способствовать оптимизации антигипертензивной терапии.

В трех статьях, опубликованных Rothwell с коллегами в журнале Lancet, показано, что вариабельность АД на визитах к врачам способствует не только прогнозированию риска инсульта, но и объясняет различия эффективности разных антигипертензивных препаратов в отношении снижения АД.

У пациентов наибольшей децили вариабельности АД вероятность развития инсульта оказалась в 6,22 раза выше по сравнению с пациентами наименьшей децили. В другом исследовании – ASCOT-BLPA авторы показали, что на фоне применения амлодипина вариабельность АД снижалась, в то время как на фоне применения ателолола – повышалась.

Источник: Cardiosite.ru

Отказ от курения существенно снижает риск ИБС

Отказ от курения может привести к увеличению массы тела и усугублению других сердечно-сосудистых факторов риска, однако суммарный риск ИБС существенно снижается.

Unai Tamura (University of Yamanashi, Япония) с коллегами проанализировали результаты когортного исследования, в котором приняли участие 1995 мужчин-курильщиков. У них исходно и через 4 года наблюдения оценили сердечно-сосудистые факторы риска. В целом 985 мужчин продолжили курить, а 117 отказались от курения на период не менее 6 месяцев. У мужчин, отказавшихся от курения, в течение 4 лет наблюдали увеличение массы тела на 2,4 кг, в то время как у тех, кто продолжал курить, увеличение массы тела составило 0,5 кг. Кроме того, у мужчин, отказавшихся от курения, наблюдалось усугубление ряда факторов риска по сравнению с курильщиками, в том числе повышение АД, общего холестерина, триглицеридов и уровней глюкозы натощак. Однако уровень холестерина ЛВП у отказавшихся от курения повысился в достоверно большей степени по сравнению с курильщиками (повышение на 3,7 мг/дл и 2 мг/дл). Однако суммарный сердечно-сосудистый риск у отказавшихся от курения снизился на 24%. Таким образом, отказ от курения улучшает прогноз, несмотря на усугубление некоторых факторов риска, таких как избыточная масса тела.

Источник: Cardiosite.ru

Витамин D может способствовать профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

В систематическом обзоре, опубликованном американскими исследователями, показано, что применение препаратов витамина D, но не препаратов кальция может способствовать профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Lu Wang (Brigham and Women's Hospital) проанализировали 17 проспективных когортных и рандомизированных исследований. В 6 проспективных когортных исследованиях выявили обратную ассоциацию между потреблением витамина D и риском смерти от ССЗ, хотя 5 из них включали пациентов, находящихся на гемодиализе. В 4 проспективных исследованиях с участием практически здоровых лиц не выявили положительного эффекта препаратов

кальция в отношении риска ССЗ. При проведении анализа 8 рандомизированных исследований выявили статистически значимое снижение риска ССЗ на фоне применения препаратов витамина D в дозе 1000 МЕ в день.

В другом исследовании, включавшем анализ 13 проспективных наблюдательных исследований и 18 рандомизированных исследований, выявили снижение риска развития СД у пациентов с высокими концентрациями витамина D по сравнению с пациентами с низкими концентрациями.

Несмотря на полученные результаты, для массового применения препаратов витамина D с профилактическими целями необходимы дальнейшие исследования.

Источник: Cardiosite.ru

Замена насыщенных жиров ненасыщенными может на 20% сократить риск развития ССЗ

Замена насыщенных жиров ненасыщенными, которыми богаты рыба и растительные масла, может на 20% сократить риск развития заболеваний сердца. Коллектив ученых из Гарвардской медицинской школы (США) проанализировал результаты восьми предыдущих исследований, в которых приняли участие более 13 тысяч человек. Как выяснилось, увеличение потребления полиненасыщенных жиров на 5% снижает вероятность возникновения сердечных заболеваний на 10%, а если съедать на 10% больше таких жиров, то через 4 года риск сердечных недугов сократится на 20%. Совершеннолетним рекомендуется получать не более 11% энергии из насыщенных жиров, содержащихся в основном в сливочном масле, молочных продуктах

и мясе. Такие рекомендации объясняются тем, что насыщенные жиры поднимают уровень «плохого» холестерина, который блокирует артерии, ведущие к сердцу. Для сравнения: полиненасыщенные жиры оказывают противоположное действие, повышая уровень «хорошего» холестерина. Кстати, недавно американские ученые пришли к выводу, что насыщенные жиры не столь вредны для сердца, как представлялось. Анализ результатов 21 исследования не позволил специалистам связать усиленное потребление насыщенных жиров и риск возникновения сердечных болезней и инсультов. Риск заболеть одинаков как у тех, кто почти не ест насыщенных жиров, так и у тех, кто не ограничивает себя в употреблении мясных и молочных продуктов.

Источник: Computerra.ru

Стресс на рабочем месте ассоциирован с ухудшением прогноза пациентов, перенесших первый инфаркт миокарда

Шведские ученые показали, что стресс на рабочем месте ассоциирован с ухудшением прогноза пациентов, перенесших первый ИМ. Krisztina Laszlo (Karolinska Institute, Стокгольм) с коллегами проанализировали результаты наблюдения за участниками эпидемиологического популяционного исследования в возрасте 45–70 лет, исходно без ИМ в анамнезе. В анализ включили 676 лиц в возрасте моложе 65 лет, которые работали на момент развития первого ИМ. В течение 8,5 лет наблюдения 155 пациентов умерли от сердечно-сосудистых причин или перенесли нефатальный ИМ. Оказалось, что у лиц с высоким уровнем стресса на рабочем месте риск смерти или нефатального ИМ оказался в 1,73 раза выше по сравнению с лицами с низким стрессом.

Источник: Cardiosite.ru

Одиночество провоцирует повышение давления

Хроническое чувство одиночества влияет с течением времени на артериальное давление, а спустя четыре года приводит к заметному его повышению. Найденная исследователями Чикагского университета (США) связь не зависит от факторов возраста, веса, расы, курения и употребления алкоголя. Высокое кровяное давление часто называют тихой угрозой, повышающей риск инфаркта и инсульта и ухудшающей работу почек. Как и гипертонию, признаки вреда одиночества на самочувствие человека также бывает трудно обнаружить. Даже при наличии множества знакомых и людей, с которыми есть возможность общаться, человек внутри может ощущать личное одиночество, поскольку он не находит в окружающих понимания, поясняют специалисты. Психологи рассмотрели физическое и психическое здоровье 229 человек от 50 до 68 лет. За 5-летний период наблюдений врачи нашли четкую связь между чувством одиночества и постепенным повышением артериального давления. Внутреннее ощущение одиночества негативно сказалось на здоровье даже тех участников, которые имели умеренные уровни этого состояния. Кардиологи предполагают, что эмоциональное одиночество приводит к культивированию чувства социальной угрозы безопасности личности, тем самым способствуя физиологическим изменениям в организме, повышая тревогу и, как следствие, артериальное давление.

Источник: Ami-tass.ru

Риск заболеваний сердца у женщин зависит от числа родов

Как показало исследование, проведенное шведскими учеными, риск заболеваний сердца и инсультов у женщины среднего возраста и старше зависит от того, сколько детей она родила на своем веку. «Наименее подвержены болезням сердца женщины, рожавшие дважды, а наиболее — рожавшие 5 и более детей», — отмечает д-р Erik Ingelsson из Института Каролинска в Стокгольме. Предыдущие исследования, рассматривавшие связь между числом родов и величиной риска заболеваний сердца у женщин, дали противоречивые результаты. В большинстве своем это были небольшие исследования, тогда как д-р Ingelsson с коллегами решили проверить данные в исследовании с участием 1,3 млн женщин 50 лет и старше. За период наблюдения, который составил до 23 лет (в среднем 9,5 лет), у испытуемых зафиксировано более 65 тыс. событий, связанных с заболеваниями сердца, в том числе инфарктов миокарда и инсультов, сообщают ученые в «Американском кардиологическом журнале» (American Heart Journal).

По сравнению с женщинами, рожавшими дважды (группа наименьшего риска), у женщин без детей и женщин, родивших одного или трех детей, риск заболеваний сердца в будущем повышался на 10%. У женщин, родивших 4 детей, этот риск был выше на 30%, а у матерей 5 и более детей — на 60%. Аналогичные результаты были получены и при анализе подгруппы, состоящей из почти 600 тыс. участниц исследования, имевших доношенную беременность и родивших как минимум одного ребенка в период с 1973 по 2005 гг. Причем связь сохранялась и после поправки на осложнения беременности (артериальную гипертонию и сахарный диабет беременных) и родов, то есть эти явления не могут служить объяснением повышению риска. Беременность приводит к заметным изменениям кровотока, что впоследствии может повышать риск инсульта и заболеваний сердца. По мнению д-ра Ingelsson и его коллег, тщательное изучение этих изменений может помочь в понимании патогенеза этих заболеваний у женщин.

Источник: Solvay-pharma.ru

Ю. В. КОТОВСКАЯ,
Ж. Д. КОБАЛАВА
РУДН, Москва

Артериальная гипертензия: новые цели терапии

В области артериальной гипертензии (АГ) 2009 год прошел под знаком ожидания обновления рекомендаций Европейского общества по АГ и Объединенного национального комитета США. Некоторые новые аспекты европейских рекомендаций были представлены на Конгрессе по артериальной гипертензии в Милане, а затем опубликованы в Journal of Hypertension в октябре 2009 г. Публикация VIII доклада американских экспертов перенесена на начало 2010 г. В ожидании обновления рекомендаций, в отсутствие новых крупных завершившихся исследований в области АГ продолжалось обсуждение результатов и практического значения исследований ACCOMPLISH, ONTARGET, HYVET и их потенциального вклада в пересмотр рекомендаций.

Продолжалась публикация результатов дополнительных анализов и исследований LIFE и ASCOT, которые дали возможность обсуждать появление новых целей антигипертензивной терапии. 2009 год стал годом бурных дискуссий вокруг обоснованности рекомендуемых целевых уровней АД, особенно в популяциях больных высокого риска, и «возрождения» концепции J-кривой. Велись дебаты вокруг прогностического значения частоты сердечных сокращений при АГ и ее изменений на фоне лечения, места гидрохлоротиазида, двойной блокады ренин-ангиотензиновой системы с использованием ингибиторов АПФ и антагонистов AT1-рецепторов ангиотензина II. В фоку-

се внимания оказалась резистентная АГ и возможности ее коррекции с использованием аппаратных и инвазивных методов. Наконец, были продолжены доклинические и клинические исследования новых антигипертензивных препаратов, зарегистрированы новые фиксированные комбинации.

ACCOMPLISH

Результаты исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) были опубликованы в конце 2008 г. и продолжали обсуждаться в течение 2009 г. (1). Основным результатом исследования стало достоверное на 20% снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (первичной комбинированной конечной точки) в группе больных АГ высокого риска (n = 11506), получавших бенazeприл/амлодипин, по сравнению с получавшими бенazeприл/гидрохлоротиазид. На сегодня это единственное исследование, в котором сравнивались исходы при использовании двух фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов.

В качестве объяснения полученных результатов обсуждались более выраженная антигипертензивная эффективность амлодипина, чем гидрохлоротиазида, на фоне использования субоптимальной дозы гидрохлоротиазида, выбор диуретика, особенности группы наблюдения и первичной конечной точки, благоприятный аддитивный

АД-независимый кардиопротективный эффект амлодипина и бенazeприла. Различия уровня АД между режимами лечения составили менее 1 мм рт. ст., сопоставимость контроля АД была подтверждена в под-исследовании с использованием суточного мониторирования АД (20). Группа наблюдения оказалась популяцией с показателями для назначения антагониста кальция и относительными противопоказаниями для назначения тиазидного диуретика (2): средний возраст пациентов составил 68 лет, 60% из них имели анамнез сахарного диабета (50% – ожирение), 36% – анамнез коронарной реваскуляризации, 23% – анамнез инфаркта миокарда, 11% – анамнез нестабильной стенокардии, не включались пациенты с бессимптомной систолической дисфункцией. В состав первичной комбинированной конечной точки не входила госпитализация в связи с сердечной недостаточностью (событие, по способности предотвращать которое антагонисты кальция заведомо уступают другим препаратам, включая тиазидные диуретики (3, 4), но включалась коронарная реваскуляризация (обычно является компонентом вторичной конечной точки)). При этом на долю реваскуляризации пришлось более 40% событий, зарегистрировавшихся в качестве первичной конечной точки.

Высказывалась точка зрения, что результаты исследования могли бы быть иными, если бы вместо гидрохлоротиазида использовался хлорталидон, поскольку первый

является «слабым препаратом», эффективность которого в современных дозах 12,5-25 мг/сут. «не была доказана ни в одном из рандомизированных контролируемых исследований» (11). Контраргументом такой точке зрения являются результаты дополнительного анализа исследования LIFE, в ходе которого из 9193 больных АГ с ЭКГ-ГЛЖ 70% получали гидрохлоротиазид дополнительно к основной терапии лозартаном или атенололом в течение 4,8 лет наблюдения (12): назначение гидрохлоротиазида 12,5-25 мг/сут. ассоциировалось со снижением первичной конечной точки на 30% и смерти от любой причины на 45% независимо от снижения АД, регресса ГЛЖ и рандомизированной терапии.

Таким образом, на исходы исследования ACCOMPLISH могли оказать влияние прежде всего особенности популяции наблюдения и первичной конечной точки. Предвидя главный вопрос в связи с результатами ACCOMPLISH, должна ли комбинация иАПФ с антагонистом кальция вытеснить комбинацию иАПФ с тиазидным диуретиком, авторы подчеркнули, что «результаты исследования не должны вызывать сомнений в способности диуретиков снижать риск сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ». К важным практическим урокам ACCOMPLISH следует отнести расширение возможностей выбора для начальной терапии АГ за счет подтверждения высокой клинической ценности фиксированных комбинаций и подтверждение значения сопутствующих состояний для оптимального выбора антигипертензивной терапии.

HYVET: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Дополнительные аргументы в пользу применения диуретиков в лечении больных АГ, в том числе в комбинации с иАПФ, предоставили данные открытого наблюдения за участниками исследования HYVET, представленные на конгрессе Европейского общества кардиологов в Барселоне (6). В открытую фазу исследования были включены

1712 пациентов (средний возраст 84,8 года, женщины 61,4%, АД 151,6/78,5 мм рт. ст.), которые на момент окончания основного исследования получали двойную-слепую терапию. Всем пациентам была назначена терапия индапамидом ретард 1,5 мг с возможным последующим добавлением периндоприла по той же схеме, как в основном исследовании. Целевое АД составило < 150/80 мм рт. ст. Через год была проанализирована частота основных сердечно-сосудистых исходов в зависимости от режима терапии в двойную-слепую фазу – активная терапия или плацебо. В конце открытого периода лечения у пациентов, получавших во время основного исследования плацебо, было отмечено снижение АД со 158/81 до 146/76 мм рт. ст., в группе активной терапии – со 145/77 до 143/76 мм рт.ст. Через год наблюдения в группе двойной-слепой активной терапии показатели смертности были по-прежнему значительно ниже, чем у пациентов, получавших плацебо в период основного исследования: для общей смертности ОР 0,48 (0,26-0,87, $p = 0,016$), для сердечно-сосудистой ОР 0,19 (0,04-0,87, $p = 0,033$).

По другим исходам, в отношении которых в ходе двойного-слепого исследования были выявлены преимущества активной терапии по сравнению с плацебо, – инсультам, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистым событиям, – не было выявлено различий в период годичного открытого наблюдения: ОР для инсульта составил 1,05 (0,29-3,75), сердечной недостаточности 0,28 (0,03-2,71), сердечно-сосудистых событий – 0,77 (0,35-1,68).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в популяции больных АГ старше 80 лет, включенных в исследование HYVET, для снижения риска инсульта или сердечной недостаточности назначать антигипертензивную терапию никогда не поздно, но для того чтобы продлить жизнь таким пациентам, лечение должно быть начато как можно раньше.

БЕЗОПАСНЫЙ ДИАПАЗОН СНИЖЕНИЯ АД У БОЛЬНЫХ АГ ВЫСОКОГО РИСКА

В 2009 г. возобновились дебаты вокруг J-зависимости между уровнем АД, достигнутым в ходе лечения, и риском сердечно-сосудистых событий. Дополнительный анализ результатов ONTARGET, представленный на Конгрессе Европейского общества кардиологов в 2008 г. и опубликованный в 2009 г., показал, что благоприятные последствия снижения САД < 130 мм рт. ст. у больных высокого риска ограничиваются снижением риска инсульта, в то время как риск инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти не снижается или растет. Надир САД составил 130 мм рт. ст. для сердечно-сосудистой смертности и 126 мм рт. ст. для инфаркта миокарда (7).

Результаты этого незапланированного анализа ONTARGET оказались аналогичны данным дополнительного анализа исследования TNT у больных со стабильной ИБС (8), который показал, что надир АД для сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности составляет 140,6 мм рт. ст. для САД и 79,8 мм рт. ст. для ДАД. Надиры для систолического АД в исследованиях ONTARGET и TNT (популяция которых не была представлена только пациентами с АГ) оказались значительно выше, чем в исследовании INVEST (все больные с АГ и ИБС, надир 112 мм рт. ст.). По-видимому, J-зависимость между сердечно-сосудистыми событиями и уровнем АД, отмеченная в этих исследованиях, отражает тяжесть поражения сосудистого русла у пациентов в этих исследованиях.

Аргументы в поддержку достижения более низких уровней АД у пациентов с АГ, чем рекомендуемые в современных руководствах по АГ, предоставило исследование Cardio-Sis Lancet (9). В этом открытом исследовании 11111 пациентов > 55 лет без сахарного диабета, с САД ≥ 150 мм рт. ст. на фоне ≥ 12 -недельной антигипертензивной терапии рандомизировались для достижения более жесткого (< 130 мм рт. ст.) или обычного (< 140 мм рт. ст.)



ст.) контроля САД. Через 2 года наблюдения частота достижения САД < 130 мм рт. ст. в группе жесткого контроля АД составила 72,2%, САД < 140 мм рт. ст. в группе обычного контроля – 78,7%. В группе жесткого контроля на 36% ($p = 0,009$) чаще использовали диуретики, в то время как спектр других использованных антигипертензивных препаратов был сопоставим. Появление ЭКГ-признаков ГЛЖ – первичной конечной точки исследования – достоверно реже на 37% ($p = 0,013$) отмечалось в группе жесткого, чем обычного контроля АД.

В контексте дискуссии о целевом уровне АД и уровне АД, при котором следует начинать антигипертензивную терапию, представляет интерес метаанализ 147 рандомизированных клинических исследований, опубликованный в период с 1996 по 2007 гг., с включением порядка 464000 больных (10). Результаты исследований были проанализированы в трех взаимоисключающих подгруппах: 1) без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, 2) с анамнезом ИБС, 3) с анамнезом инсульта. Данные метаанализа продемонстрировали, что профилактический эффект классов антигипертензивных препаратов у людей без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний в отношении риска ИБС или инсульта сопо-

ставим и обусловлен исключительно снижением АД (за исключением более высокой эффективности β -адреноблокаторов в ранние сроки после инфаркта миокарда).

На основании полученных результатов авторы считают, что назначение антигипертензивной терапии не должно быть ограничено пациентами с «высоким» АД, и снижение АД показано каждому с достаточно высоким риском независимо от причины этого высокого риска: «рекомендации по использованию антигипертензивной терапии могут быть упрощены до назначения при любом уровне АД людям с достаточно высоким риском определенного возраста вместо того, чтобы измерять АД у каждого и лечить немногих» (10).

В обновленной версии рекомендаций Европейского общества по АГ проведен тщательный анализ данных рандомизированных контролируемых исследований, результаты которых служат основанием для рекомендаций по уровням АД для начала антигипертензивной терапии и целевым уровням АД.

Уровень АД, при котором следует начинать медикаментозную антигипертензивную терапию:

- сохранены рекомендации начала медикаментозной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ 1 степени низкого/среднего ри-

ска после определенного периода изменений образа жизни и более раннее начало медикаментозного лечения у пациентов с АГ 1 степени и высоким риском или АГ 2 и 3 степени;

- по-прежнему не доказана польза (за исключением отдаления начала АГ) медикаментозного лечения у пациентов с высоким нормальным АД без сахарного диабета или предшествующего анамнеза сердечно-сосудистых событий;

- начало антигипертензивной медикаментозной терапии у больных с сахарным диабетом и высоким нормальным АД не поддерживается результатами проспективных исследований. Сегодня представляется обоснованным рекомендовать начало лечения у этих пациентов при наличии субклинического поражения органов-мишеней, особенно микроальбуминурии или протеинурии;

- данные исследований, касающиеся назначения медикаментозной терапии у пациентов с анамнезом сердечно-сосудистых событий без АГ, противоречивы. Требуется дальнейшие исследования для формирования четких рекомендаций;

- ранняя антигипертензивная терапия до того, как разовьются или станут необратимыми поражения органов-мишеней или произойдут сердечно-сосудистые события, представляется обоснованной рекомендацией, поскольку у больных АГ высокого риска даже интенсивная сердечно-сосудистая медикаментозная терапия несмотря на пользу не может снизить общий сердечно-сосудистый риск ниже уровня очень высокого риска.

Целевое АД:

- в целом имеются достаточные данные для того, чтобы рекомендовать снижение САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст. у всех больных АГ, как низкого, так и высокого риска. Исключение составляют пациенты пожилого возраста, в отношении которых преимущества снижения САД < 140 мм рт. ст. никогда не тестировались в рандомизированных исследованиях;

- рекомендация предыдущих ру-

Основным результатом исследования ACCOMPLISH стало достоверное на 20% снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (первичной комбинированной конечной точки) в группе больных АГ высокого риска ($n = 11506$), получавших бенazeприл/амлодипин, по сравнению с получавшими бенazeприл/гидрохлортиазид. На сегодня это единственное исследование, в котором сравнивались исходы при использовании двух фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. В качестве объяснения полученных результатов обсуждались более выраженная антигипертензивная эффективность амлодипина, чем гидрохлортиазида, на фоне использовании субоптимальной дозы гидрохлортиазида, выбор диуретика, особенности группы наблюдения и первичной конечной точки, благоприятный аддитивный АД-независимый кардиопротективный эффект амлодипина и бенazeприла.

Амлотоп

ководств о достижении более низкого уровня САД (< 130 мм рт. ст.) у пациентов очень высокого риска (с анамнезом сердечно-сосудистых событий) может быть разумной, но не полностью поддерживается данными исследований. Ни в одном из рандомизированных исследований у пациентов с сахарным диабетом не было показано пользы снижения САД < 130 мм рт. ст., в то время как снижение САД < 130 мм рт. ст. у больных с анамнезом сердечно-сосудистых событий привело к противоречивым результатам;

- несмотря на их очевидные ограничения и меньшую доказательную силу незапланированные дополнительные анализы данных исследования показали прогрессивное снижение риска сердечно-сосудистых событий при снижении САД до уровня 120 мм рт. ст. и ДАД до уровня 75 мм рт. ст., даже ввиду очень незначительных дополнительных благоприятных последствий достижения низкого уровня АД. Маловероятно появление J-зависимости до достижения более низких значений за исключением пациентов с далеко зашедшим атеросклеротическим поражением артерий;

- на основании имеющихся данных представляется разумным рекомендовать снижение АД в диапазоне 130-139/80-85 мм рт. ст., по возможности ближе к нижним значениям диапазона у всех пациентов с АГ. Однако желательное дальнейшее подтверждение исследований.

НОВЫЕ ЦЕЛИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Дополнительный анализ LIFE (13) предоставил новые данные в поддержку потенциальной значимости некоторых метаболических эффектов антигипертензивных препаратов, а именно динамики ХС-ЛВП на фоне лечения для прогноза. Впервые обозначило эту проблему исследование ASCOT-BPLA (5), в конце которого были отмечены достоверные различия по уровню ХС-ЛВП в конце лечения, потребовавшие введения в модель статистической обработки коррекции по этому показателю как фактору, потенциально влияющему на исходы, для интерпретации полученных результатов. В ASCOT-BPLA коррекция по достигнутому ХС-ЛВП привела к исчезновению достоверности различий по первичной конечной точке с 14% ($p < 0,05$) до 10% ($p = 0,06$). В дополнительном анализе LIFE были проанализированы значение исходного ХС-ЛВП и его динамики на фоне лечения у 8611 больных, для которых имелись данные по исходному и конечному уровню показателя. В обеих группах рандомизированной терапии ХС-ЛВП снизился, при этом снижение было более выраженным в группе ателолола, чем лозартана (медиана снижения составила 0,098 ммоль/л), и на протяжении всего исследования значения ХС-ЛВП были более высокими в группе АРА II, чем β-блокатора.

Оказалось, что наиболее неблагоприятным прогнозом характеризовались пациенты с исходным низким уровнем (< 1,43 ммоль/л) ХС-ЛВП и его снижением больше медианы (> 0,098 ммоль/л), ОР первичной точки у которых составил 2,77 (2,15-3,57), относительно пациентов с исходно высоким ХС-ЛВП (> 1,43 ммоль/л) и снижением его уровня менее медианы (< 0,098 ммоль/л). Снижение исходно высокого уровня ХС-ЛВП (> 1,43 ммоль/л) на величину более медианы (> 0,098 ммоль/л) сопровождалось досто-



ЛИДЕР врачебных рекомендаций*

- ▲ самый назначаемый антагонист кальция
- ▲ производится по европейским стандартам GMP
- ▲ доступен для длительной терапии артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и вазоспастической стенокардии

* Данные аналитической компании Comcon Pharma, Medi-Q, 2008 г.

верным увеличением риска на 29% (ОР 1,29 (1,01-1,65)) (13).

Дополнительный анализ исследования ASCOT-BPLA (14) был адресован значению модификации ЧСС на фоне лечения для больных АГ. Было проанализировано значение исходной ЧСС у 12759 из 19257 участников основного исследования ASCOT-BPLA, которые не принимали препараты, влияющие на ЧСС, на момент скрининга и рандомизации. Результаты анализа показали, что исходная ЧСС не повлияла на риск исходов, преимущества комбинации антагонист кальция/иАПФ над β -блокатором/тиазидом прослеживались во всех диапазонах ЧСС (14).

СТАТИНЫ И ЦЕНТРАЛЬНОЕ АД

После публикации результатов под-исследования ASCOT-CAFE, показавшего потенциальное значение для прогноза различий эффектов антигипертензивных препаратов в отношении центрального АД, с интересом ожидалось результаты аналогичного под-исследования в зависимости от использования статина – ASCOT-CAFÉ-LLA (15). В основном исследовании назначение аторвастатина 10 мг по сравнению с плацебо привело к снижению ОР первичной конечной точки (несмертельный инфаркт миокарда и смерть от ИБС) на 36%, инсульта – на 27% (16). В ASCOT-CAFÉ-LLA тестировалась гипотеза о способности статинов модулировать функцию крупных артерий и влиять на центральное АД и АД в плечевой артерии по механизмам, связанным и не связанным со снижением ХС-ЛНП. В под-исследовании принял участие 891 пациент. В связи с тем, что по протоколу исследования более 80% больных переводились на рандомизированную антигипертензивную терапию без отмывочного периода, исходная аппланационная тонометрия для оценки центрального АД выполнялась через год после начала АД-снижающей части (и, соответственно, назначения статина), когда подбор доз антигипертензивных препаратов был завершен.

Таким образом, в фокусе CAFE-LLA

были эффекты статина в сравнении с плацебо на фоне стабильной антигипертензивной терапии. Повторная аппланационная тонометрия была выполнена в среднем через 1,3 года после первого исследования. Аторвастатин по сравнению с плацебо не повлиял на уровень АД в плечевой артерии, центрального САД и пульсового давления (ПД), параметры отраженной волны и скорость распространения пульсовой волны. Различия эффектов режимов антигипертензивной терапии в отношении центрального САД и ПД сохранились при анализе с учетом назначения аторвастатина или плацебо.

Однако результаты другого под-исследования ASCOT-LLA, посвященного влиянию статинов на показатели артериальной ригидности, показали, что статины могут влиять на параметры отраженной волны. Оценка характеристик жесткости сонной артерии с использованием ультразвукового исследования у 142 пациентов показала, что при равном контроле АД в плечевой артерии и сопоставимой СРПВ в сонной артерии терапия аторвастатином ассоциировалась с достоверно более низкими значениями индекса прироста САД в сонной артерии (21,7%) по сравнению с плацебо (25,9%, $p < 0,001$) и более низким давлением augmentation (соответственно, 10,2 и 13,1 мм рт. ст., $p < 0,001$). При этом анализ уровня САД в сонной артерии в зависимости от антигипертензивной терапии позволяет обсуждать наличие благоприятного для эластических характеристик артериальной стенки взаимодействия между аторвастатином и комбинацией АК/иАПФ, поскольку только в этой подгруппе были выявлены достоверные различия САД в сонной артерии при сравнении между аторвастатином и плацебо (122 против 133 мм рт. ст.).

Интерпретируя результаты этого под-исследования, необходимо отметить, что подгруппа участников не была репрезентативной по отношению к общей популяции исследования, так как была представлена преимущественно мужчинами

(127 из 149). Таким образом, два под-исследования ASCOT-LLA открывают дальнейшие перспективы исследования эффектов статинов в отношении ригидности артериальной стенки и модификации пульсовой волны.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ОСТРУЮ ФАЗУ ИНСУЛЬТА

Вопрос о пользе назначения антигипертензивной терапии в остром периоде инсульта остается одним из самых сложных. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHNIPS) было адресовано вопросам возможности, безопасности и последствий двух режимов снижения АД у пациентов с инсультом (18). Пациентов ($n = 174$, средний возраст 74 года) с инфарктом мозга или геморрагическим инсультом и САД > 160 мм рт. ст. (среднее АД 181/95 мм рт. ст.) рандомизировали для назначения лабеталола ($n = 58$), лизиноприла ($n = 58$) или плацебо ($n = 63$) в течение 36 ч после начала симптомов. Препараты назначали перорально, если пациенты не имели дисфагии, при наличии дисфагии лабеталол назначался внутривенно, лизиноприл – сублингвально. При недостижении целевого АД дозы препаратов могли быть увеличены. Не было выявлено различий между режимами терапии по частоте первичного исхода – смерти или развития инвалидности через 2 недели – ОР 1,03 (95% ДИ 0,80-1,33; $p = 0,82$).

Несмотря на значительное снижение САД в первые 24 ч на фоне активной терапии по сравнению с плацебо (21 мм рт. ст. vs 11 мм рт. ст., $p = 0,004$), не было выявлено признаков ухудшения неврологической симптоматики (ОР 1,22, 0,33-4,54; $p = 0,76$). Кроме того, активная терапия не сопровождалась ростом риска серьезных нежелательных явлений (ОР 0,91, 95% ДИ 0,69-1,12; $p = 0,50$), но ассоциировалось с 2-кратным снижением смертности в течение 3 мес. (9,7% в группе активной терапии и 20,3% в группе плацебо, ОР 0,40, 95% ДИ 0,2-1,0; $p = 0,05$).

Принимая во внимание небольшое количество пациентов, результаты исследования следует интерпретировать с осторожностью. Не исключено, что раннее снижение АД с использованием лабеталолола и лизиноприла может оказаться эффективным подходом для снижения смертности и инвалидизации.

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЙ СТЕНОЗ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ: ХИРУРГИЧЕСКОЕ ИЛИ КОНСЕРВАТИВНОЕ ВЕДЕНИЕ?

Наличие атеросклеротического стеноза почечных артерий ассоциировано с прогрессированием АГ и нарушениями функции почек. Данные о клинических преимуществах чрескожной реваскуляризации, вытесняющей полостные оперативные вмешательства с целью коррекции стеноза, над терапевтическим ведением таких пациентов ограничены и неоднозначны.

Исследование Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions (ASTRAL) (19) ставило своей целью определить, обладает ли выполнение реваскуляризации до-

полнительно к медикаментозной терапии перед тактикой только медикаментозного ведения больных с атеросклеротическим стенозом почечных артерий в отношении функции почек и других исходов. 806 больных (средний возраст 70 лет, 63% мужчины, 30% с СД) со значимым анатомическим атеросклеротическим стенозом почечных артерий (стеноз > 70% у 59%) были рандомизированы для процедуры реваскуляризации дополнительно к получаемой медикаментозной терапии или только медикаментозной терапии. Медикаментозная терапия в группах наблюдения была представлена диуретиками (соответственно, 70% и 67%), иАПФ или АРА II (47% и 38%, $p = 0,02$), β -блокаторами (46% и 52%), антагонистами кальция (61% и 68%), α -блокаторами (39% и 27%), статинами (96% и 95%), аспирином (91% и 93%). Пациенты получали от 1 до 6 антигипертензивных препаратов (в среднем 2,8), уровень АД составил 150/76 мм рт. ст., креатинина сыворотки 179 мкмоль/л (< 150 мкмоль/л – 40%, 150-300 мкмоль/л –

53%), СКФ 40 мл/мин. (25-50 мл/мин. – 53%, < 25 мл/мин. – 22%). Средняя длительность наблюдения составила 34 мес. Скорость прогрессирования нарушения функции почек и уровень креатинина сыворотки были достоверно ниже в группе реваскуляризации, уровень АД достоверно не различался. Не было выявлено также и различий по частоте почечных (в группе реваскуляризации ОР 0,97 95% ДИ 0,67-1,40; $p = 0,88$), крупных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,94; 95% ДИ 0,75-1,19; $p = 0,61$) и смерти (ОР 0,90; 95% ДИ 0,69-1,18; $p = 0,46$). Однако, у 23 пациентов развились серьезные осложнения реваскуляризации, включая 2 смерти и 3 ампутации пальцев стоп или нижних конечностей.

Таким образом, выполнение реваскуляризации дополнительно к медикаментозной терапии не сопровождалось значимым клиническим преимуществом по сравнению только с медикаментозным лечением, но было ассоциировано со значительным риском осложнений процедуры. 

Литература

- Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N Engl J Med.* 2008; 359: 2417-28.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 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.* 2007; 25: 1105-87.
- Psaty B.M., Lumley T., Furberg C.D. et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis // *JAMA.* 2003; 289: 2534-44.
- Costanzo P., Perrone-Filardi P., Petretta M. et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients // *J Hypertens.* 2009; 27: 1136-1151.
- Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* 2005; 366: 895-906.
- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A. Bulpitt C. on behalf of HYVET investigators. Immediate benefit of treating very elderly hypertensive patients: results from active treatment extension to the Hypertension in the very elderly trial. <http://spo.escardio.org/eslides/presenter.aspx?eventid=33&letter=B>.
- Sleight P., Redon J., Verdecchia P. et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study // *J Hypertens.* 2009; 27: 1360-1369.
- Bangalore S., Messerli F.H., Wun C.C. et al. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) trial. *American Society of Hypertension*; May 7, 2009; San Francisco, CA. Poster 177.
- Verdecchia P., Staessen J.A., Angeli F. et al. The Cardio-Sis Investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomized trial // *Lancet.* 2009; 374: 525-533.
- Law M.R., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *BMJ.* 2009; 338: b1665.
- Messerli F.H. et al. Hydrochlorothiazide is inappropriate for first-line antihypertensive therapy. ESH Meeting; June 12-16, 2009; Milan, Italy. Abstract LB1.3.
- Okin P.M., Devereux R.B., Hille D.A. et al. Concomitant Hydrochlorothiazide Therapy in Hypertensive Patients is Associated with Reduced Cardiovascular Morbidity and Mortality Independent of Blood Pressure and Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy: The LIFE Study Circulation. 2008; 118: S886.
- Olsen M.H., Wachtell K., Beveers G. et al. Effects of losartan compared with atenolol on lipids in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study // *J Hypertension.* 2009; 27: 567-574.
- Poulter N.R., Dobson J.E., Sever P.S. et al. Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) // *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 1154-1161.
- Williams B., Lacy P.S., Cruickshank J.K. et al. Impact of Statin Therapy on Central Aortic Pressures and Hemodynamics Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation – Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study. *Circulation.* 2009; 119: 53-61.
- Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Niemenen M., O'Brien E., Ostergren J., for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* 2003; 361: 1149-1158.
- Manisty C., Mayet J., Tapp R.J., Sever P.S. et al. on behalf of the ASCOT Investigators. Atorvastatin Treatment Is Associated With Less Augmentation of the Carotid Pressure Waveform in Hypertension A Substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT) // *Hypertension.* 2009; 54.
- Potter J.F., Robinson T.G., Ford G.A. et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial // *The Lancet Neurology.* 2009; 8 (1): 48-56.
- the ASTRAL Investigators. Revascularization versus Medical Therapy for Renal Artery Stenosis // *N Engl J Med.* 2009; 361: 1953-62.
- <http://www.medscape.com/viewarticle/702679>

Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ,

д.м.н., профессор

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи,
Москва

Актуальные вопросы комбинированной терапии артериальной гипертензии

Ввиду широкой распространенности и высокого риска осложнений (ИБС, мозговых инсультов, сердечной и почечной недостаточности) артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения как в России, так и во всем мире.

В России у 40% мужчин и женщин старше 18 лет отмечаются повышенные показатели артериального давления (АД) (1). Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ, стратегической целью лечения этого заболевания является максимально возможное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Главным условием выполнения такой задачи является адекватный контроль АД, т.е. достижение целевого его уровня, за который принимают АД < 140/90

мм рт. ст. у всех больных АГ. При осложненной АГ (в сочетании с ИБС, инсультами мозга) или в сочетании с сахарным диабетом или поражением почек рекомендуется снижение АД до уровня менее 130/80 мм рт. ст. (2). Однако в реальной клинической практике только у небольшого количества пациентов достигаются целевые уровни АД. Если не повысить эффективность терапии, т.е. не увеличить долю адекватно леченных пациентов с АГ, то рассчитывать на перелом в снижении ССО не приходится.

В настоящее время возможно использование двух стратегий терапии АГ для достижения целевого АД – монотерапии и комбинированного лечения. **Монотерапия** базируется на поиске оптимального для конкретного больного препарата, и переход на комбинированную терапию целесообразен только в случае отсутствия эффекта последнего. **Комбинированная терапия** уже

на старте лечения предусматривает подбор эффективной комбинации препаратов с различными механизмами действия.

Каждый из этих подходов имеет свои достоинства и недостатки. Преимущество монотерапии состоит в том, что в случае удачного подбора лекарственного средства больному не будет необходимо дополнительно принимать еще один препарат. Однако, как правило, при монотерапии удается достигнуть целевого АД в среднем только у 30-40% больных АГ. Это вполне естественно, поскольку один класс препаратов не в состоянии контролировать все патогенетические механизмы повышения АД: активность симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, объемзависимые механизмы. Кроме того, монотерапия требует от врача кропотливого поиска наиболее оптимального для пациента антигипертензивного средства с частой сменой препаратов и их дозировок, что нередко лишает врача и больного уверенности в успехе и в конечном итоге снижает приверженность лечению. Это особенно актуально для больных с мягкой и умеренной АГ, большинство из которых не испытывают дискомфорта от повышения АД и не мотивированы к лечению.

Недостатком комбинированной терапии является неудобство, связанное с тем, что больному приходится дополнительно принимать еще один, а иногда и несколько препаратов. Однако в большинстве случаев назначение антигипертензивных средств с различными ме-

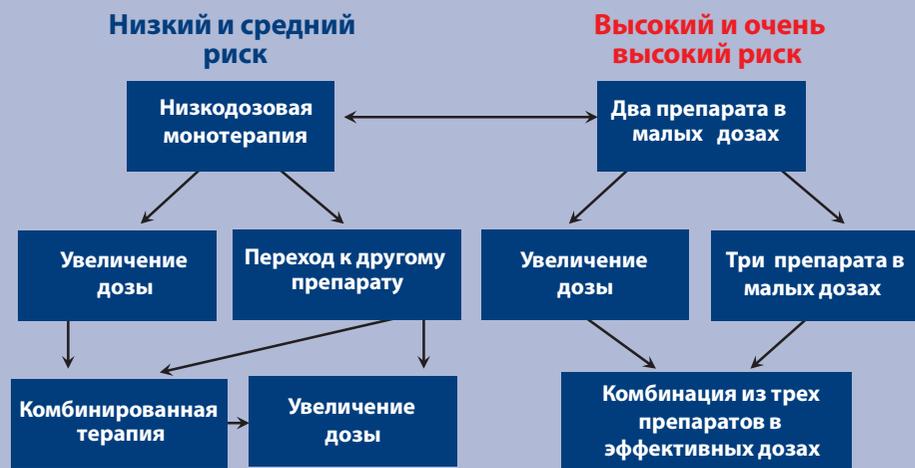


Рисунок 1. Выбор стартовой терапии для пациентов различных групп риска

ханизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого АД, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов.

Таким образом, переход к комбинированной терапии, позволяющей эффективно контролировать различные механизмы повышения АД, дает возможность надеяться на повышение эффективности антигипертензивной терапии. Тем более что подавляющее большинство пациентов, наблюдаемых врачами, принадлежат к категории высокого и очень высокого риска (с поражением органов-мишеней или с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями), которые по определению нуждаются в комбинированной терапии (рисунок 1).

Существуют различные комбинации антигипертензивных средств. Среди комбинаций двух препаратов эффективными и безопасными считаются: диуретик + ингибитор АПФ (иАПФ); диуретик + антагонист рецепторов к ангиотензину II (АРА); антагонист кальция дигидропиридинового ряда + β -адреноблокатор; антагонист кальция + иАПФ; антагонист кальция + диуретик; α -адреноблокатор + β -адреноблокатор; Возможны также комбинации иАПФ, антагониста кальция, АРА и диуретика с агонистом I_1 имидазолиновых рецепторов. Наиболее популярной в России является комбинация иАПФ и диуретика. Как показывают результаты исследования Пифагор, почти треть врачей в России отдает предпочтение сочетанию именно этих препаратов (3).

Важнейшим шагом на пути совершенствования стратегии комбинированной терапии стало создание фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (два компонента в одной таблетке), которые значительно улучшают приверженность пациентов терапии. Однако наряду с преимуществами (возможность приема одной таблетки, содержащей два лекарства), такой подход имеет и серьезные недостатки. Так, врач не может варьировать дозы каждого из входящих в комбинацию препаратов, что затрудняет лечение, особенно при появлении побочных реакций, четко связанных с одним из входящих в комбинацию компонентов. Об этом, кстати, сказано в новом пересмотре Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертонии (4). Во избежание подобных трудностей приходилось создавать несколько разных дозировочных форм, что может частично облегчить проблему (например, препараты Энап-Н и Энап-НЛ, содержащие разные дозы диуретика), но не решает ее полностью.

В связи с этим интерес представляет создание нефиксированных комбинаций, содержащих два препарата в одном блистере, что позволит при необходимости варьировать дозы каждого из них. Первым в России препаратом подобного типа стал Энзикс – комбинация эналаприла с индапамидом.

Созданию этой формы препарата во многом способствовали результаты многоцентрового исследования ЭПИГРАФ, в котором принимали участие врачи 38 поликлиник из 17 городов России (5). Всего в исследование было включено 550 больных с АГ II-III степени (исходное систолическое АД > 160 мм рт. ст.), причем среди них были пациенты не только с эссенциальной, но и с симптоматической АГ. Особенностью данного исследования явилось то, что уже в начале лечения больным назначалась комбинация эналаприла и индапамида. Причем если доза индапамида была постоянной



- стойкий антигипертензивный эффект в течение суток
- высокий комплайенс терапии
- безопасность для больных сахарным диабетом и неуропатией
- хорошая переносимость
- улучшение прогноза и повышение качества жизни

Энзикс

эналаприл 10 мг
15 таблеток
индапамид 2,5 мг
15 таблеток



Энзикс Дуо

эналаприл 10 мг
30 таблеток
индапамид 2,5 мг
15 таблеток



Энзикс Дуо Форте

эналаприл 20 мг
30 таблеток
индапамид 2,5 мг
15 таблеток



Эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом у больных со стабильной АГ

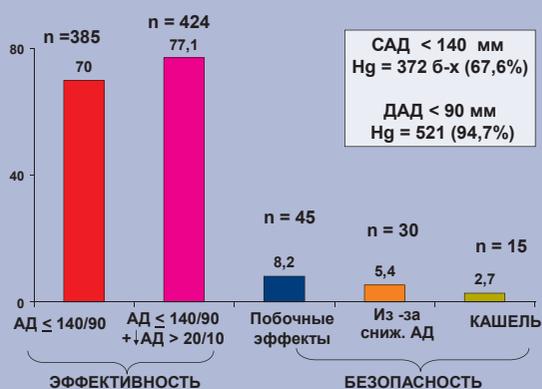


Рисунок 2. Основные результаты исследования ЭПИГРАФ

– 2,5 мг, то доза эналаприла варьировала в зависимости от исходного уровня АД. Вместе с тем врачи имели возможность коррекции доз в зависимости от достижения целевого уровня АД в течение 14 недель. Средняя доза эналаприла в исследовании составила 15,2 мг.

В результате лечения больных АГ дифференцированными дозами эналаприла и индапамида удалось добиться существенного снижения как систолического, так и диастолического АД. При этом у 70% пациентов удалось достичь целевого уровня АД, несмотря на его весьма высокий исходный уровень (рисунок 2). Побочные реакции были отмечены лишь у 8,1% больных, причем у 5,4% они были обусловлены чрезмерным снижением АД, что может быть устранено при более аккуратном подборе дозировок препаратов.

Главный вывод исследования состоит в том, что эффективность и безопасность комбинации эналаприла с индапамидом в лечении АГ не зависят от пола, возраста и причины, вызвавшей повышение АД (первичная АГ или вторичная АГ почечного генеза). Особенно следует обратить внимание на последнее обстоятельство в связи с укоренившимся мнением, что эффективность антигипертензивной терапии является более низкой у больных симптоматической АГ. Особенно предпочтительным сочетание эналаприла с индапамидом было у женщин, у которых монотерапия иАПФ может быть менее эффективной.

Результаты исследования ЭПИГРАФ позволили отработать наиболее эффективные дозы эналаприла и индапамида для больных АГ различной степени, что стало основой для создания 3 видов препарата Энзикс: Энзикс – 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (однократный прием утром) для больных АГ I степени; Энзикс ДУО – 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (утром) + 10 мг эналаприла (вечером) для больных АГ II степени; Энзикс ДУО форте – 20 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (утром) + 20 мг эналаприла (вечером).

Эффективность и безопасность Энзикса оценивалась в исследовании ЭПИГРАФ-2, которое по дизайну являлось сравнительным рандомизированным многоцентровым, включавшим 9 центров в России и 1 центр в Сербии (6). Всего в исследование было включено 313 больных, которые были рандомизированы в две группы. В группу Энзикса вошли 211 пациентов, в группу контроля – 102 больных. В контрольной группе проводилось лечение другими классами антигипертензивных препаратов (кроме иАПФ и диуретиков). Через 2, 4 и 6 недель лечения в тех случаях, если не удавалось достичь целевого АД (< 140/90 мм рт. ст. для всех больных и < 130/80 мм рт. ст. для пациентов с сахарным диабетом), дозы Энзикса удваивались, а терапия больных, рандомизированных в группу сравнения, также корректировалась для достижения целевого АД. Общая длительность лечения составила 14 недель.

Все пациенты, рандомизированные в группу Энзикса, были разделены на две подгруппы в зависимости от исходного уровня АД.

В первой подгруппе 118 пациентам с АГ I степени и исходным систолическим АД 140-160 мм рт. ст. была назначена комбинация 10 мг эналаприла и 2,5 мг индапамида (соответствует форме Энзикс). В процессе лечения 88 (74,6%) из них продолжали принимать первоначальную дозу, а у 26 (22,1%) пациентов доза эналаприла была удвоена (10 мг утром + 10 мг вечером) при сохранявшейся дозе индапамида (2,5 мг утром), что соответствовало форме Энзикс ДУО. Только одному больному с АГ I сте-

пени потребовалось назначение комбинации 40 мг эналаприла (20 мг утром + 20 мг вечером) и 2,5 мг индапамида, что соответствовало форме Энзикс ДУО форте. Трое пациентов не завершили исследование.

Во второй подгруппе 93 пациентам с АГ II степени и систолическим АД 160-180 мм рт. ст. терапия началась с 20 мг эналаприла (по 10 мг утром и вечером) и 2,5 мг индапамида (соответствует форме Энзикс ДУО). В процессе лечения у 46 пациентов эта дозировка была сохранена, а у 45 больных доза эналаприла была увеличена до 40 мг/сут. (20 мг утром + 20 мг вечером) при неизменной дозе индапамида 2,5 мг, что соответствовало форме Энзикс ДУО форте. Еще 2 больным исходная доза эналаприла была уменьшена до 10 мг при сохранении исходной дозы 2,5 мг индапамида, что соответствовало форме Энзикс.

При анализе числа больных, у которых в результате лечения произошла нормализация уровня АД, некоторые преимущества имела группа пациентов, получавших Энзикс (72,5%), в сравнении с группой контроля (66,7%). И это несмотря на то, что систолическое АД в «опытной» группе было исходно на 2,7 мм рт. ст. выше, чем в контрольной. Если же суммировать общее количество больных, положительно отреагировавших на лечение (число пациентов с нормализацией АД или снижением систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. от исходного уровня), то к концу лечения оно достигло 82,4% в среднем по группе, принимавшей Энзикс, причем среди пациентов с АГ I степени эта величина составляла 89,8%, а у больных с АГ II степени – 77,2%.

Таким образом, раннее начало лечения больных с АГ I-II степени нефиксированной комбинацией эналаприла и индапамида (Энзикс) в сравнении с рутинной антигипертензивной терапией позволяет чаще достигать нормализации уровня АД. Кроме того, в группе Энзикса удалось достоверно уменьшать число пациентов с гипертрофией левого желудочка и протеинурией, улучшить качество жизни, снизить число госпитализаций и дополнительных визитов к врачу. Помимо всего про-

чего, терапия Энзиксом экономически выгодна.

Большое значение в настоящее время придается метаболическим эффектам антигипертензивной терапии. Суть метаболической теории заключается в том, что ряду антигипертензивных препаратов, например диуретикам и β -адреноблокаторам (особенно неселективным), свойственно ухудшение липидного профиля и усугубление инсулинорезистентности, что может в долгосрочной перспективе повышать риск развития сахарного диабета и снижать эффективность терапии в плане предупреждения развития ССО (7).

Недавно завершенные крупномасштабные исследования подтвердили правомочность метаболической теории. В группах пациентов, принимавших диуретики и β -адреноблокаторы, частота развития СД была достоверно выше, чем при лечении антагонистами кальция, иАПФ и АРА (8-10). В связи с этим эффективность антигипертензивной терапии необходимо оценивать не только с точки зрения достижения целевого АД, но и с позиций вероятности метаболических эффектов. Это в полной мере касается и комбинированной терапии.

Уместно подчеркнуть, что компоненты препарата Энзиск в этом отношении не вызывают опасений. Эналаприл, как показывают иссле-

дования, является метаболически нейтральным, а индапамид занимает особое место среди диуретиков. В рекомендуемых дозах (1,5-2,5 мг/сут.) он не только обеспечивает адекватный антигипертензивный эффект, но и также является метаболически нейтральным. Доказано, что индапамид не вызывает гипокалиемии, изменений в углеводном (11) и липидном профиле (12). Особенно убедительное свидетельство метаболической нейтральности индапамида получено в результате проведения метаанализа трех исследований, включивших в общей сложности 1195 пациентов. По итогам лечения ретардной формой индапамида в течение 9-12 месяцев влияния на углеводный и липидный профиль, а также уровень мочевой кислоты выявлено не было (13).

Индапамид, помимо мочегонного эффекта, оказывает вазодилатирующее действие за счет снижения содержания натрия в стенке артерий, регулирования поступления кальция в гладкомышечные клетки сосудов, а также увеличения синтеза простагландина E_2 в почках и простаглицлина в эндотелии (14). Таким образом, индапамид, оказывая более выраженное по сравнению с другими диуретиками прямое действие на сосуды, влияет на эндотелиальную функцию. Он оказывает антиоксидантное действие, повышая биодоступность NO и уменьшая

его разрушение (15). В исследовании LIVE доказана способность терапии индапамидом вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка (16).

Таким образом, благодаря проекту ЭПИГРАФ была создана новая форма комбинированного препарата – нефиксированная комбинация, которая позволяет в реальной клинической практике добиться адекватного контроля АД у большинства пациентов. Присутствие двух антигипертензивных препаратов в одном двойном блистере безусловно будет способствовать повышению приверженности к лечению. Три различные дозировки Энзиска будут способствовать адекватному подбору нефиксированной комбинации в различных клинических ситуациях, связанных с различными степенями повышения АД. Кроме того, компоненты Энзиска эналаприл и индапамид являются метаболически нейтральными и обладают органопротективными свойствами, что позволяет использовать эту комбинацию у широкого круга пациентов – с метаболическими нарушениями, СД типа 2, поражением органов-мишеней.

Появление первой нефиксированной комбинации Энзиск значительно расширяет возможности комбинированной терапии и будет способствовать эффективному лечению пациентов с АГ. 

Литература

- Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002; №1: 5-9.
- Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМО-АГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 6 (Приложение 2).
- Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией в России // Качественная клиническая практика. 2004; №1: 17-27.
- Reappraisal of European guidelines on hypertension management; a European Society of Hypertension Task force document // Journal of Hypertension. 2009; 27: 2121-2158.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. От имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ. Эналаприл плюс индапамид в лечении стабильной артериальной гипертонии: оценка эффективности и безопасности рациональной комбинированной фармакотерапии (ЭПИГРАФ). Первые результаты Российского многоцентрового исследования // Сердце. 2005; Т. 2, №4: 3-7.
- Беленков О.Н. и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2. Эналаприл плюс индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности рациональной фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации эналаприла и индапамида (Энзиск). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2 // Сердце. 2005; Т. 4, №5: 277-286.
- Kaplan M. Metabolic Aspects of Hypertension. Science press, 1994, London.
- Pepine C.J., Handberg E.M., Rhonda 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; 21(290): 2805-61.
- 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; 288: 2981-97.
- 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; 359: 995-1003.
- Leonetti G., Rappelli A., Salvetti A. et al. Long-term effects of indapamide: final results of a two-year Italian multicenter study in systemic hypertension // Am J Cardiol. 1990; 65: 67-71.
- Harrower A.D.B., McFarlane G., Donnelly T. et al. Effect of indapamide on blood pressure and glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes // Hypertension. 1985; 7 (Suppl. II): 161-63.
- Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. Drug safety. 2001; 24: 1155-65.
- Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles // Am J Med. 1988; 84 (Suppl. IB): 10-14.
- Schini V.B., Dewey J., Vanhoutte P.M. Related effects of indapamide on endothelium – dependent relaxations in isolated canine femoral arteries // Am J Cardiol. 1990; 65: 6-10.
- Gosse P.H., Sheridan D.J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus Enalapril 20 mg: LIVE study // J Hypertens. 2000; 18: 1465-75.

Т.В. ПАВЛОВА,
Д.В. ДУПЛЯКОВ
Самарский областной
клинический
кардиологический
диспансер

Гипертрофия левого желудочка и возможности антигипертензивной терапии

Гипертрофия (от греч. hyper – много и trophē – питание) миокарда – компенсаторный процесс, развивающийся вследствие изменения гемодинамических условий работы сердца. Длительное повышение нагрузки на миокард сопровождается его морфологическими, структурно-функциональными и цитохимическими изменениями, которые заключаются в увеличении размеров сердца вследствие возрастания объема и числа кардиомиоцитов, а также в значительном увеличении количества сократительных и вспомогательных белков. Формирование дополнительного количества и массы миокардиальных структур дают сердцу возможность адекватно функционировать в условиях повышенных гемодинамических нагрузок.

Первое описание гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) было сделано еще в 1748 г., однако патогенетическое обоснование процесса формирования ГЛЖ как механизма адаптации к повышенной нагрузке было дано лишь во второй половине XX в. Тем не менее связь между ГЛЖ и высокой смертностью была замечена еще в начале XX в., однако в те годы эти данные не имели достаточного статистического обоснования.

Проведенные в дальнейшем крупные эпидемиологические исследования показали, что общая и сердечно-сосудистая смертность нарастают по мере увеличения выраженности ГЛЖ. Например, со-

гласно результатам Корнельского и Фремингемского исследований, у лиц с признаками ГЛЖ общая смертность в 4 раза выше, а смертность от сердечно-сосудистых причин в 7-9 раз выше по сравнению с лицами без признаков ГЛЖ. У мужчин в возрасте до 65 лет ГЛЖ увеличивает риск смерти в 7 раз по сравнению с общей популяцией. Среди лиц без клинических симптомов сердечно-сосудистой патологии, но с признаками ГЛЖ на электрокардиограмме (ЭКГ) 33% мужчин и 21% женщин умирают в течение 5 лет (10, 14, 23, 28, 30).

Природа формирования ГЛЖ носит мультифакториальный характер. Важное значение в патогенезе ГЛЖ имеют пол, масса тела, повышенное потребление соли и алкоголя. По мере увеличения возраста отмечается рост частоты встречаемости ГЛЖ – за каждые 10 лет жизни риск развития ГЛЖ возрастает на 15%. Расовая принадлежность также имеет значение при определении распространенности ГЛЖ: исследование, проводившееся в США, показало практически четырехкратное увеличение встречаемости ГЛЖ у афроамериканского населения по сравнению с белым (13, 30).

В современных представлениях о патогенезе ГЛЖ важнейшую роль отводят многочисленным нейрогенным и гуморальным факторам, и в первую очередь – симпатoadрeналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) системам, активация которых способна как индуцировать гипертрофию, так и ускорять ее развитие (1, 11, 27).

Наконец, накопление новых данных по эпидемиологии сердечно-сосудистого ремоделирования и внедрение методов молекулярной кардиологии привели к формированию концепции существенной роли генетических факторов в развитии изменений в сердечно-сосудистой системе. Среди генов, структурный полиморфизм которых обсуждается как фактор развития гипертрофии миокарда и сосудистой стенки, на первом месте стоят гены белков РААС и гены других факторов роста и регуляторных пептидов, участвующих в передаче гипертрофических стимулов (39).

Имеется тесная связь между ГЛЖ и уровнем артериального давления (АД) – ГЛЖ выявляется примерно у половины больных с артериальной гипертензией (АГ). Доказано, что ГЛЖ при АГ является независимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности, а также основным доклиническим проявлением поражения сердечно-сосудистой системы, которое повышает риск ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и застойной сердечной недостаточности, внезапной смерти и общей смертности (26). Термин «гипертоническое сердце», предложенный еще в середине XX в., определяет все многообразие функциональных и морфологических изменений в сердце как органемии при АГ (4).

Сущность гипертрофии может быть определена как увеличение сердца вследствие увеличения объема и/или числа кардиомио-

цитов. Этот процесс сопровождается увеличением количества сократительных и вспомогательных белков выше нормального уровня. До настоящего времени имеются противоречивые мнения о том, связан ли прирост массы миоцитов исключительно с гипертрофией (увеличением размера клеток) или в некоторых случаях также имеется элемент гиперплазии (деления клеток и увеличения их количества). Гипертрофированный миокард характеризуется значительным количеством электрофизиологических нарушений: во многих исследованиях показаны замедление реполяризации, нарушение распространения волны электрического возбуждения при ГЛЖ (8, 11, 18).

Традиционно выделяют два типа ГЛЖ (рисунок 1): концентрическую и эксцентрическую. **Концентрическая ГЛЖ** характеризуется утолщением стенки ЛЖ вследствие функциональной нагрузки давлением, при этом гипертрофия кардиомиоцитов развивается преимущественно за счет утолщения миофибриллярных пучков, в то время как длина кардиомиоцитов заметно не изменяется. Для этого типа ГЛЖ характерны высокое общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), субнормальный ударный объем и повышенное пульсовое АД, обусловленное значительной ригидностью артерий.

Эксцентрическая ГЛЖ развивается вследствие нагрузки объемом и характеризуется увеличением объема полости левого желудочка (ЛЖ), при этом кардиомиоциты удлиняются за счет добавления новых саркомеров к предшествующим миофибриллам, а поперечные размеры сердечных миоцитов и длина саркомера в этом случае не изменяются. Для пациентов с эксцентрической гипертрофией свойственно увеличение полости левого желудочка, высокий ударный выброс, сравнительно низкое пульсовое АД, что обусловлено податливостью артериального сосудистого русла в отсутствие выраженных вазоспастических реакций (5).

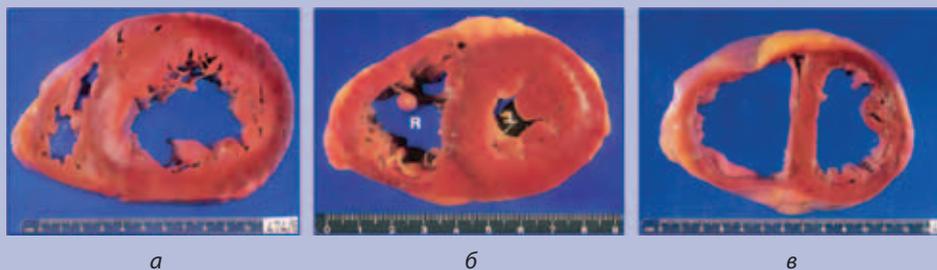


Рисунок 1. Различные типы геометрии левого желудочка:
 а – норма; б – концентрическая ГЛЖ; в – эксцентрическая ГЛЖ

Геометрия ЛЖ является индикатором развития жизнеугрожающих нарушений ритма. Согласно данным J. Ghali (18, 19), концентрическая гипертрофия сопряжена с высоким риском желудочковых аритмий: при динамическом наблюдении в течение 9 лет за пациентами с ГЛЖ концентрическая гипертрофия сопровождалась более высоким риском смерти вследствие развития жизнеугрожающих аритмий, чем эксцентрическая, причем эта закономерность была выявлена как при наличии сопутствующей ИБС, так и без нее (12).

В Фремингемском исследовании был проведен анализ прогноза больных с различными типами геометрии ЛЖ, который показал, что наличие концентрической ГЛЖ является самостоятельным фактором риска неблагоприятного прогноза, прежде всего в плане развития ИБС и ее осложнений. В рекомендациях Европейского кардиологического общества по лечению АГ (2007) подчеркнута важность определения типа геометрии ЛЖ для стратификации риска больных с АГ (22).

ГЛЖ сопровождается снижением коронарного резерва вследствие уменьшения в гипертрофированном миокарде количества резистивных артериол. Такое несоответствие отражает нарушение способности артериолярной сети к росту адекватно увеличению количества кардиомиоцитов. В норме во время систолы происходит уменьшение коронарного кровотока из-за компрессии, обусловленной периваскулярными силами сжатия. В условиях гипертрофии действие сил сжатия на коронарный кровоток в систолу увеличивается, чему спо-

собствует и усиление напряженности стенки миокарда ЛЖ, связанное с повышением АД. Влияние этих неблагоприятных факторов приводит к тому, что гипертрофированный миокард в большей степени подвергается коротким эпизодам ишемии, причем максимальная степень снижения коронарного резерва выявляется при гипертонивной ГЛЖ концентрического типа (5).

В настоящее время установлено, что изменение морфологии сердца одновременно сопровождается нарушением морфологии крупных сосудов: у больных с более выраженными гипертрофическими изменениями миокарда утолщение стенок крупных сосудов также выражено гораздо больше. Эта зависимость, скорее всего, является следствием общности регуляторных механизмов, лежащих в основе формирования и ГЛЖ, и утолщения сосудистой стенки (2, 5).

По мере нарастания гипертрофии стенок ЛЖ возникает и усугубляется его диастолическая дисфункция, усиливается внутримиекардиальное напряжение, повышается конечное диастолическое давление. Вслед за диастолической начинает страдать и систолическая функция, и при увеличении массы миокарда ЛЖ выше критического уровня (200 г) возникает латентная сердечная недостаточность.

Вследствие описанных патологических моментов развивается комплекс механизмов, приводящих в итоге к развитию сердечно-сосудистых осложнений и значительному ухудшению прогноза у больных с ГЛЖ. Так, ГЛЖ является независимым фактором риска ИБС и ИМ. У пациентов с ГЛЖ риск ИМ



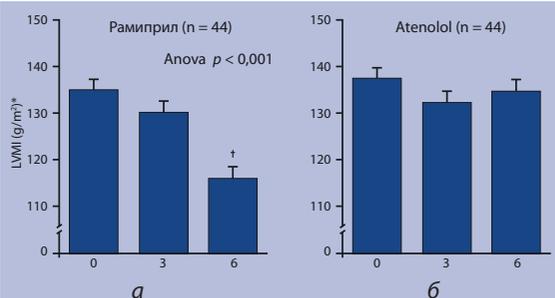


Рисунок 2. Сравнительное влияние рамиприла (а) и атенолола (б) на массу миокарда ЛЖ через 3 и 6 месяцев с момента начала лечения

в 4 раза выше, чем у людей с нормальной геометрией сердца. Более того, у пациентов с ГЛЖ ИМ протекают тяжелее и характеризуются большим количеством осложнений. Столь значимая связь между ГЛЖ и риском ишемических событий объясняется прежде всего снижением коронарного резерва на фоне ГЛЖ и относительной ишемией гипертрофированного миокарда при недостаточном его кровоснабжении, а также сопутствующей эндотелиальной дисфункцией и микроангиопатией коронарных сосудов.

При наличии ГЛЖ в 6-12 раз увеличивается риск инсульта, что, скорее всего, обусловлено сопутствующими изменениями в системе мозговых сосудов, поскольку между ГЛЖ и поражением крупных сосудов имеется неразрывная связь. Согласно результатам исследования, проведенного в Японии К. Kohaga и соавт. (25), концентрическая ГЛЖ является маркером доклинического поражения ЦНС. ГЛЖ ассоциирована также с риском развития атеросклероза сосудов нижних конечностей.

ГЛЖ в настоящее время рассматривается как основное звено в цепи сердечно-сосудистого континуума и в развитии сердечной недостаточности. Признаки гипертрофии на ЭКГ сопровождаются увеличением частоты развития синдрома ХСН в 14 раз. При этом такие клинические состояния, как ИМ и инсульт, успешно предотвращаются на фоне адекватного контроля АД, в то время как профилактика сердечной

недостаточности требует более пристального внимания именно к поражению сердца.

Оригинальные исследования продемонстрировали, что ГЛЖ на ЭКГ является важным независимым фактором риска внезапной смерти как у мужчин (6-кратное увеличение риска), так и у женщин (3-кратное увеличение риска). Результаты проведенных исследований свидетельствуют в целом о большей частоте желудочковых аритмий у больных с ГЛЖ, чем без нее. Это справедливо и для более сложных нарушений ритма по типу парных экстрасистол, ранних желудочковых экстрасистол и коротких пробежек желудочковой тахикардии (8).

Механизмы развития нарушений ритма при ГЛЖ включают в себя как непосредственные изменения электрофизиологических свойств сердечной мышцы вследствие ее гипертрофии и фиброза, так и снижение коронарного резерва, систолическую и диастолическую дисфункцию, активацию симпатической нервной системы и других нейрогуморальных систем. Данные оригинальных исследований подтверждены результатами Фремингемского исследования, которое продемонстрировало увеличение частоты фибрилляции предсердий в 1,5 раза при увеличении индекса массы ЛЖ на каждые 40 г/м². ГЛЖ увеличивает риск фибрилляции предсердий (ФП) в 3-4 раза при одинаковом возрасте пациентов, и каждые 4 мм утолщения стенки ЛЖ приводят к увеличению ФП на 28% (40).

Исходя из всего вышеизложенного, ГЛЖ должна быть объектом лечения и профилактики, и современные принципы терапии ССЗ во многом направлены на то, чтобы остановить прогрессирующую ГЛЖ или уменьшить ее степень. Как было показано во многих клинических исследованиях, в ряде случаев удается не только затормозить, но и добиться определенной регрессии нарушений геометрии ЛЖ.

Способность благоприятно влиять на процессы ремоделирования

ЛЖ была продемонстрирована для ряда медикаментозных препаратов. При этом для снижения общей заболеваемости и смертности не менее важно корректировать модифицируемые факторы риска, влияющие на ГЛЖ и ее распространенность, такие как уровень АД, масса тела, количество потребляемой соли и алкоголя (3, 4, 7).

Антигипертензивные препараты оказывают различное влияние на обратное развитие ГЛЖ при равном гипотензивном эффекте, что может быть обусловлено их особым воздействием на САС, РААС и факторы роста. У больных АГ при наличии ГЛЖ необходимо отдавать предпочтение антигипертензивным препаратам, обладающим способностью вызывать обратное развитие ГЛЖ, так как препараты, снижающие АД без изменения массы миокарда ЛЖ, не уменьшают риска развития сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти (34). Наиболее эффективны для лечения больных АГ с ГЛЖ ингибиторы АПФ (иАПФ) и/или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), а также антагонисты кальция. Далее по убывающей – β-адреноблокаторы и диуретики (16, 41).

Лидирующая роль иАПФ в снижении массы миокарда ЛЖ была выявлена В. Dahlöf с соавт. (16) по результатам проведенного метаанализа 109 исследований и подтверждена метаанализами, выполненными Shmieder R.E. с соавт. (41) и Klingbeil A.U. с соавт. (24) и включившими в общей сложности 12142 пациента. Необходимо отметить, что все гипотензивные препараты примерно одинаково уменьшают механическую нагрузку на миокард путем снижения АД, в то время как иАПФ оказывают непосредственное действие на ангиотензин II. Причем в большей степени регрессу ГЛЖ способствуют иАПФ, имеющие повышенное сродство к тканевой РААС, – квинаприл, периндоприл, рамиприл и трандалоприл. Эти препараты, обладающие большей тканевой аффинностью, устраняют дисфункцию эндотелия, замедляя распад брадикинина – мощного

Защищая сосуды, пролеживает жизнь



ХАРТИЛ®

рамиприл: таб. 2,5; 5; 10 мг N 14,28



РУ № ЛС-000346

Дополнительная информация: ОАО ЭГИС Представительство в России, г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www: www.egis.ru



вазодилатора, вызывающего образование простаглицина, оксида азота и эндотелиального гиперполяризирующего фактора. Они также уменьшают продукцию супероксидного аниона и деградацию оксида азота, препятствуют пролиферации гладкомышечного слоя сосудов, предупреждая таким образом действие ангиотензина II в тканях.

В исследованиях RACE (33) доказано, что при одинаковом влиянии на АД и АПФ рамиприл вызывает более выраженный регресс ГЛЖ, чем β -адреноблокатор атенолол (рисунок 2). В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании HUSAR (31), сравнивавшим применение рамиприла в дозах 1,25 мг/сут., 5 мг/сут. и плацебо, было установлено, что через 6 месяцев лечения масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) достоверно увеличивалась в группе плацебо и достоверно уменьшалась в группах рамиприла. Более выраженное снижение было получено в группе с большей (5 мг/сут.) дозой рамиприла.

В исследовании HEART (36) было доказано, что раннее применение рамиприла (с первых суток) в дозе 10 мг/сут. у больных острым инфарктом миокарда предупреждает ремоделирование ЛЖ и вызывает более значительное увеличение его фракции выброса по сравнению как с низкими дозами (0,625 мг/сут.), так и с отсроченным назначением препарата (на 14-е сутки).

Ряд российских исследований также подтвердил достоверное положительное действие иАПФ на структурно-функциональное состояние миокарда. Так, на базе Ростовского государственного медицинского университета (9) оценивалось влияние рамиприла (Хартил, EGIS) на процессы ремоделирования сердца у пациентов с сочетанным течением АГ и ИБС ($n = 40$). Дополнительное назначение этого препарата к аспирину, статины и β -адреноблокатору сопровождалось тенденцией к более выраженному уменьшению толщины задней стенки ЛЖ, снижению миокардиального стресса (на 12,2%,

$p = 0,001$) и повышению фракции выброса (на 7,3%, $p = 0,002$) к концу 12-недельного периода наблюдения.

Сотрудники Московского государственного медико-стоматологического университета обследовали 60 женщин, страдающих ХСН неклапанной этиологии, находящихся в постменопаузе (6). Пациентки были рандомизированы в группы приема рамиприла (Хартил, EGIS) и эналаприла в дополнение к стандартной терапии. Исходно и через 6 месяцев у пациенток определяли тяжесть ХСН и морфофункциональные изменения сердца. Терапия ХСН во всех группах привела к некоторому уменьшению толщины стенок и размеров левого желудочка. Однако в группе рамиприла к концу исследования отмечено достоверное уменьшение степени диастолической дисфункции ($p = 0,062$), а также улучшение переносимости физической нагрузки, снижение функционального класса ХСН, улучшение качества жизни и снижение степени эндотелиальной дисфункции. Применение рамиприла сопровождалось низкой частотой развития побочных эффектов, что повышало приверженность к лечению и его эффективность.

Антагонисты рецепторов ангиотензина также оказывают выраженное действие на тканевую РААС, что ассоциируется со значительным органопротективным эффектом. В настоящее время накоплен достаточный клинический опыт по оценке их влияния на гипертрофированный миокард ЛЖ.

В исследовании LIFE (15, 17) было показано достоверное преимущество лозартана перед атенололом в снижении массы миокарда ЛЖ. В этом исследовании принимали участие 9193 пациента в возрасте 55-80 лет с АГ и ЭКГ-признаками ГЛЖ. Лозартан по сравнению с атенололом приводил к уменьшению относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 11%, инсульта – на 25%, новых случаев сахарного диабета – на 25%. Назначение лозартана сопровождалось более выраженным, чем при использовании

атенолола, уменьшением ГЛЖ – на 10,2% и 4,4% по Корнельскому индексу и на 15,3% и 9,0% по индексу Соколова–Лайона соответственно. Аналогичные результаты получены и при использовании телмисартана в сравнительных исследованиях с гидрохлортиазидом, эналаприлом и карведилолом.

Антагонисты кальция также оказывают влияние на регресс ГЛЖ. Уменьшение гипертрофии миокарда на фоне их применения обусловлено ингибированием рецепторов эпидермального ростового фактора. Метаанализ, проведенный Dahlof с соавт. (16), показал, что антагонисты кальция (нифедипин) уменьшают массу ЛЖ на 10%, а иАПФ – на 16% (32, 37). Однако в большинстве проанализированных работ использовался нифедипин короткого действия, который, как известно, недостаточно эффективен при редукции ГЛЖ, что связывают с повторными эпизодами симпатической стимуляции.

В то же время при использовании нифедипина ультрадлительного действия ММЛЖ в течение года уменьшилась на 19%, что сопоставимо с эффектом иАПФ (37). Аналогичные данные получены Расса с соавт. (38), показавшими одинаковый гипотензивный эффект и достоверное снижение ММЛЖ в группах больных, принимавших амлодипин (10 мг/сут.) или эналаприл (20 мг/сут.).

Однако не все антагонисты кальция также эффективны в отношении влияния на ГЛЖ, как амлодипин. Например, фелодипин обладает гораздо более низкой активностью, скорее всего, вследствие повышения уровня норадреналина и увеличения ЧСС на фоне его приема (29).

Остальные группы гипотензивных препаратов (β -адреноблокаторы, антагонисты α -рецепторов, диуретики) вызывают менее выраженный регресс ГЛЖ, чем иАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II или антагонисты кальция. Однако ряд исследований, оценивавших эффективность мочегонных препаратов (хлорталидон, индапамид, ретард, гидрохлортиазид) в сопо-

ставлении с иАПФ (эналаприл) и β-адреноблокаторами (ацебутолол, атеналол) (TOMHS, 1993; Veterans Administration Study, 1997; LIVE, 2000) (20, 21, 35) по влиянию на регресс ГЛЖ, существенно усилили позиции диуретиков.

Следовательно, определенная

коррекция геометрических изменений ЛЖ представляется возможной и реально достижимой. Уменьшение ГЛЖ сопровождается увеличением коронарного резерва, улучшением систолической и диастолической функций ЛЖ, а также уменьшением числа желудочковых

нарушений ритма. Таким образом, снижение массы миокарда ЛЖ в результате лечения сопровождается улучшением прогноза и снижением риска смерти, и именно это доказанное свойство должно быть определяющим критерием в выборе медикаментозного препарата. 

Литература

- Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // Сердечная недостаточность, 2002; №4: 161-163.
- Конради А.О., Рудоманов О.Г., Захаров Д.В. и др. Ремоделирование миокарда и крупных сосудов при гипертонической болезни. Сб. научных трудов, посвященный 100-летию кафедры факультетской терапии им. Г.Ф. Ланга. СПб., 2000. С. 56-60.
- Крикунов П.В., Васюк Ю.А., Копелева М.В., Крикунова О.В. Гипертрофия левого желудочка как мишень терапевтического вмешательства / Сердце, 2008; №5: 324-334.
- Оганов Р.Г., Волкова Э.Г., Григоричева Е.А. и др. Гипертоническое сердце. М., 2008.
- Сафарова А.Ф., Котовская Ю.В., Коровина Е.П. Современные методы диагностики гипертрофии миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией. М., 2009.
- Терещенко С.Н., Жиров И.В., Маличенко Е.В., Казанцева Е.Э. Сравнительная эффективность ингибиторов АПФ рамиприла и эналаприла в лечении хронической сердечной недостаточности у женщин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2008; №3: 19-25.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. М., 2007.
- Чапурных А.В. Нарушения ритма сердца – структурно-функциональное и электрическое ремоделирование. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь, 2000.
- Чесникова А.И., Кошенская И.Н., Терентьев В.П. и др. Эффективность рамиприла у больных артериальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2008; №2: 41-46.
- Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертонии. Руководство по артериальной гипертонии. М., 2007. С. 79-95.
- Agabiti-Rosei E., Muiesan M.L. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. Blood Pressure. 2001; 10: 288-298.
- Akinboye O.O., Chou R.L., Bergmann S.R. Myocardial blood flow and efficiency in concentric and eccentric left ventricular hypertrophy. Am J Hypertension. 2004; 17: 433-438.
- Arnett D.K., Strogatz D.S., Ephross S.A. et al. Greater incidence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in black men than in white men in Evans County, Georgia. Ethn Dis. 1992; 2: 10-17.
- Cecchi F., Olivetto I., Gistri R. et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy // N Engl J Med. 2003; 16: 532-541.
- Dahlof B., Devereux R., de Faire U et al. The losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE) in hypertension study. Rational, design and methods. Am J Hypertens. 1997; 10: 705-713.
- Dahlof B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metanalysis of 109 treatments studies. Am J Hypertens. 1992; 5: 95-110.
- Devereux R.B., Dahlof B., Gerds E. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. Circulation. 2004; 110: 1456-1462.
- Ghali J., Kadakia S., Cooper R. et al. Impact of left ventricular hypertrophy patterns on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1991; 17: 1277-1282.
- Ghali J.K., Liao Y., Cooper R.S. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1998; 31: 1635-1640.
- Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. Registration of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study // J Hypertens. 2000; 18: 1465-1475.
- Gottdiener J.S., Reda D.J., Massieu B.M. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Circulation. 1997; 95: 2007-2014.
- Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) // J Hypertens. 2007; 25: 1105-1187.
- Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor // J Hypertension. 1991; 9: 3-9.
- Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med. 2003; 115: 41-46.
- Kohara K., Zhao B., Jiang Y. et al. Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension. Am J Cardiol. 1999; 83: 367-370.
- Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med. 1991; 114: 345-352.
- Laine H., Katoh C., Luotolahti M. et al. Myocardial oxygen consumption is unchanged but efficiency is reduced in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. Circulation. 1999; 100: 2425-2430.
- Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // N Engl J Med. 1990; 322: 1561-1566.
- Leenen F.H., Holliwel D.L. Antihypertensive effect of felipine associated with persistent sympathetic activation and minimal regression of left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol. 1992; 69: 639-645.
- Liao Y., Cooper R., Mensah G. et al. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, and ventricular dysfunction on survival among black adults. JAMA. 1995; 273: 1592-1597.
- Lievre M., Guercet P., Gayer C. et al. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals // J Hypertens. 1995; 25: 92-97.
- Mathew J., Sleight P., Lonn E. et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin enzyme inhibitor, ramipril. Circulation. 2001; 104: 1615-1621.
- Muiesan M.L., Salvetti M., Rizzoni D. et al. mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment // J Hypertens. 1995; 13: 1091-1097.
- Neal B., MacMahon S., Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration // Lancet. 2004; 24: 332-364.
- Neaton J.D., Grimm R.H. Jr., Prineas R.J. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. JAMA. 1993; 270: 713-724.
- Pfeffer M.A., Greaves S.C., Arnold M.O. et al. Early versus delayed Angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. Circulation. 1997; 95: 2643-2651.
- Phillips R.A., Ardeljan M., Shimabukuro S. Normalisation of left ventricular mass and associated changes in neurohormones and atrial natriuretic peptide after 1 year of sustained nifedipin therapy for severe hypertension. J Am Coll Cardiol. 1991; 17: 1595-1602.
- Picca M., Bisceglia J., Zocca A., Pelosi G. Effects of enalapril and amlodipine on left ventricular hypertrophy and function in essential hypertension. Clin Drug Invest. 1997; 13: 29-35.
- Poch E., Gonzales D., Gomez-Angelats E. et al. G-protein β3-subunit Variant and left ventricular hypertrophy in essential hypertension // J Hypertens. 2000; 35: 214-218.
- Savage D.D., Garrison R.J., Konell W.B. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham study. Circulation. 1987; 75: 26-33.
- Schmieder R., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: meta-analysis of randomized studies. JAMA. 1996; 275: 1507-1513.
- Schoder H., Silverman D.H., Campisi R. Effect of mental stress on myocardial blood flow and vasomotion in patients with coronary artery disease // J Nucl Med. 2000; 41: 11-16.
- Vakili B.A., Okin P.M., Devereux R.B. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. Am Heart J. 2001; 141: 334-341.
- Thurmann P.A. Angiotensin II antagonism and the heart: valsartan in left ventricular hypertrophy // J Cardiovasc Pharmacol. 1999; 33: 33-36.

Ж. Д. КОБАЛАВА,
М. А. ЕФРЕМОВЦЕВА
РУДН, Москва

Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск

В последние десятилетия во всем мире растет количество пациентов с дисфункцией почек. По данным различных популяционных регистров и исследований (NHFNES III, Okinawa Study, PREVEND, Swiss SAPALDIA study и др.), распространенность почечной патологии в США, Европе и Японии составляет 10-13%, достигая в группах высокого риска еще более высоких значений. При этом рост числа больных с почечной патологией связан в первую очередь с неуклонным ростом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета типа 2 (СД типа 2) и ожирения (1-4).

Рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в этой популяции, а также необходимость раннего выявления почечной дисфункции с целью адекватного лечения и профилактики тяжелых осложнений и развития терминальной почечной недостаточности являются причинами появления в 2002 г. предложенного National Kidney Foundation (США) термина «хроническая болезнь почек» (ХБП) (5).

ХБП является «наднозологическим» гетерогенным понятием, клинические проявления и течение которого разнообразны и зависят от особенностей почечного повреждения и тяжести нефропатии, а также наличия сопутствующей патологии и скорости снижения функции почек.

Учитывая прогрессирующее течение большинства заболеваний почек, рост заболеваемости сахарным

диабетом и сердечно-сосудистыми болезнями, которые на сегодня являются основной причиной развития ХБП и терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН), высокую стоимость заместительной почечной терапии, ХБП является значимой социально-экономической проблемой как в развитых, так и в развивающихся странах. Решение этой задачи состоит в разработке и внедрении в широкую практику методов ранней диагностики почечной патологии и нефропротективной терапии.

ХБП отражает наличие повреждения почек (в виде микроальбуминурии/протеинурии, и/или измененный осадок мочи, и/или признаков структурных изменений почек при инструментальном исследовании) и/или снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин., которые прослеживаются в течение 3 и более месяцев, независимо от его характера и этиологии. Введение понятия ХБП ни в коем случае не отменяет использование современной нозологической классификации болезней почек, основанной на морфологических изменениях в почках. Формулировка диагноза должна начинаться с указания нозологической формы заболевания с описанием особенностей клинического течения и указанием морфологических изменений (если проводилась биопсия), а функциональное состояние почек необходимо обозначать как стадию ХБП.

Факторы риска развития ХБП многим позициям совпадают с факторами риска развития сердечно-

сосудистой патологии, важнейшими из них являются артериальная гипертензия и такие метаболические нарушения, как гипергликемия, дислипидемия, гиперурикемия и ожирение, кроме того, не последнюю роль в повреждении почек играют лекарственные воздействия (анальгетики, НПВС, нефротоксичные антибиотики, рентгенконтрастные препараты) и курение.

Ранними маркерами ХБП являются микроальбуминурия (МАУ) и снижение СКФ, расчет которой рекомендуется проводить по формуле MDRD (6), величина последней используется для разграничения стадий заболевания и в качестве прогностического фактора. МАУ, протеинурия и снижение СКФ < 60 мл/мин. являются также и независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем пациенты с патологией почек относятся к группе максимального сердечно-сосудистого риска (7, 8).

Классификация ХБП основана на СКФ и наличии повреждения почек (таблица 1) и не учитывает характер почечного заболевания.

Таким образом, оценка СКФ позволяет выявить субклиническое поражение почек вне зависимости от наличия микро- или макроальбуминурии, в то время как скрининг на альбуминурию дает возможность идентифицировать пациентов с субклиническим поражением почек, которые не имеют снижения СКФ (9). Определение МАУ и расчет СКФ имеют самостоятельное и взаимодополняющее диагностическое значение, отражая протеин-

урический и непротеинурический механизмы прогрессирования нефропатии при АГ с и без СД, а совместное их применение позволяет идентифицировать больных с патогенетически различными путями развития почечного повреждения (10, 11, 12).

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Центральным звеном кардиоренальных взаимоотношений является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), эндотелийзависимые факторы и их антагонисты – натрийуретические пептиды и каллекреин-кининовая система. Поражение одного из органов вследствие активации ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной системы, развития дисфункции эндотелия и хронического системного воспаления инициирует повреждение другого, приводя к развитию кардиоренального синдрома (КРС) (13, 14, 15).

В настоящее время предложена новая классификация КРС, в которой на основании особенностей патофизиологического процесса, временного фактора и причины дисфункции почек или сердца выделяется 5 типов этого синдрома. Применение этой классификации, возможно, позволит индивидуализировать лечение больных с учетом клинических особенностей течения кардиоренальных взаимоотношений (16).

Нарушение функции почек, особенно на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), ассоциируется с более частым развитием кардиальных осложнений и повышением риска сердечно-сосудистой смерти при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, фибринолитической терапии, чрескожном вмешательстве на коронарных артериях и аортокоронарном шунтировании. При сердечной недостаточности уровень летальности обратно пропорционален СКФ, которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса левого желудочка или функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA.

По данным исследования NIPPON

Стадия	Описание	СКФ, мл/мин./1,73 м ²
0	Есть факторы риска ХБП	> 90
1	Повреждение почки с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90
2	Повреждение почки с незначительно сниженной СКФ	60-89
3	Умеренное снижение СКФ	30-59
4	Выраженное снижение СКФ	15-29
5	ТХПН	< 15 (или диализ)

Примечание: в России термин «хроническая почечная недостаточность» (ХПН) сохраняется за III и IV стадиями ХБП, «терминальная ХПН» (ТХПН) соответствует V стадии ХБП для пациентов на ЗПТ и для нуждающихся в ней.

DATA90, риск сердечно-сосудистой смерти для жителей Японии, не имевших ранее сердечно-сосудистых заболеваний, возрастает обратно пропорционально уровню СКФ, и при СКФ < 30 мл/мин. в 5,5 раза превышает таковой при сохранной функции почек. В целом, смерть, обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями, в 10-20 раз чаще встречается среди больных с ХПН, чем в популяции (17, 18, 19).

В свою очередь, вероятность развития почечной дисфункции у больных с сердечно-сосудистой патологией значительно выше, чем в популяции. По данным регистра NHANES III, сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к вероятности снижения СКФ < 60 мл/мин. в 3,7 раза большей, чем при сохранной функции почек. Даже у пациентов с АД в пределах 130-139/85-89 мм рт. ст. вероятность появления МАУ увеличивается в 2,13 раза в сравнении с пациентами с нормальными значениями АД.

В исследовании RIUMA у пациентов с эссенциальной гипертонией без каких-либо сердечно-сосудистых осложнений умеренное снижение СКФ приводило к удвоению риска кардиальной смерти, что сравнимо с риском, к которому приводит повышение диастолического АД на 10-20 мм рт. ст. или повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 40 мг/дл.

Артериальная гипертензия (АГ) – давно известная и частая причина развития повреждения почек, действие которой реализуется через механизм гиперфльтрации и внутриклубочковой гипертензии с повреждением базальной мембраны и активацией РААС, развитием

эндотелиальной дисфункции, МАУ, протеинурии и гипертонического нефросклероза, прогрессирование которого значительно ускоряется в присутствии различных обменных нарушений (20, 21).

КАРДИОРЕНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Основываясь на результатах многочисленных популяционных исследований, можно с уверенностью говорить о существовании тесной связи кардиоренальных взаимодействий и обменных нарушений, а также о ведущей роли обменных нарушений в сочетании с АГ в формировании постоянно увеличивающейся популяции больных с сердечно-сосудистой и почечной патологией. Общность факторов риска и патофизиологических механизмов развития этих заболеваний, подходов к первичной и вторичной профилактике позволяет ввести в обиход новое наднозологическое понятие – «кардиоренометаболический синдром» (22).

Неуклонный рост популяции больных СД типа 2 во всем мире, недостаточный в большинстве случаев контроль АГ и компенсации диабета делает диабетическую нефропатию в настоящее время первой по частоте причиной развития терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) (7).

Сочетание СД и АГ повышает риск развития ИБС в 2-4 раза, инсульта – в 2-3 раза, полной потери зрения – в 10-25 раз, уремии – в 15-20 раз и гангрены нижних конечностей – в 20 раз в сравнении с пациентами, не страдающими АГ. При неконтролируемой АГ (САД > 140 мм рт. ст.) функция почек прогрессивно ухудшается, а снижение СКФ может достигать 13% в год (23). ➡

Роль СД и связанной с ним ХБП как факторов кардиального риска, можно оценить по результатам анализа 5%-ной выборки из регистра US Medicare (США): частота сердечно-сосудистых событий на 100 человеко-лет среди пациентов без диабета и ХБП составила 14,1, при наличии ХБП – 35,7, а при сочетании ХБП и СД – 49 случаев. При застойной ХСН частота событий возрастает еще более драматически – с 8,6 до 30,7 при наличии ХБП и до 52,3 случаев на 100 человеко-лет в случае сочетания ХБП и СД (24).

Метаболический синдром повышает риск развития ХБП в 2,6 раза, однако и каждая из его составляющих ассоциируется с повышенным риском развития альбуминурии и снижения СКФ, сочетание же пяти компонентов увеличивает риск почти в 6 раз. Патогенетической основой развития сочетанного повреждения сердечно-сосудистой системы и почек при метаболическом синдроме является инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, активация симпатической нервной системы и РААС, гиперурикемия и развитие эндотелиальной дисфункции, что приводит к стойкой вазоконстрикции и активации тромбогенеза (25).

Ожирение и прежде всего абдоминальное ожирение как наиболее часто встречающаяся составляющая МС предрасполагает к появлению других кардиальных факторов риска и обменных нарушений. Так, риск развития АГ, гипергликемии и дислипидемии возрастает в 1,2-3,2 раза при ожирении, а с увеличением окружности талии риск развития СД типа 2 возрастает в 2,7-12 раз. В то же время ожирение приводит к росту вероятности развития ХБП и ТХПН в 1,4-2,3 раза в сравнении с лицами с нормальной массой тела, что связано с развитием относительной олиgoneфронии при ожирении (3). Патогенетические механизмы поражения органов-мишеней при ожирении реализуются через воздействие адипокинов, и прежде всего лептина, на миокард, сосудистую стенку и почечную ткань с развитием генерализованной эндотелиальной

дисфункции (26).

Гиперурикемия, не являясь фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, выступает как маркер риска АГ, дислипидемии, снижения СКФ, избыточного применения мочегонных препаратов в популяции. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови достоверно коррелирует со степенью выраженности абдоминального ожирения и триглицеридемией, а у пациентов с АГ и гиперурикемией чаще отмечается ГЛЖ. Вместе с тем определяется сильная независимая связь уровня мочевой кислоты с риском развития сердечно-сосудистой патологии у женщин в сравнении с мужчинами, у представителей черной расы в сравнении с белой, а также у больных с АГ или застойной сердечной недостаточностью в сравнении с общей популяцией.

Кроме того, гиперурикемия является одним из наиболее распространенных факторов риска развития почечного повреждения. Повреждающее действие повышенных уровней мочевой кислоты связано, по-видимому, с инициацией эндотелиальной дисфункции и хронического системного воспаления, замедлением окислительного метаболизма, адгезией тромбоцитов, нарушением реологии крови и агрегации (27, 28).

НЕФРО- И КАРДИОПРОТЕКТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ

Сходность патофизиологических механизмов развития таких различных по своим клиническим проявлениям состояний, входящих в понятие ХБП, позволяет разработать эффективную систему профилактических мер для предупреждения развития неинфекционных пандемий современного мира, к которым с полным правом можно отнести заболевания сердечно-сосудистой системы, СД типа 2, ожирение и ХБП.

Основой профилактической направленности современной медицины должно стать раннее выявление этих заболеваний в группах высокого риска с использованием в качестве маркеров патологии – ИМТ и объем талии, МАУ, уровень

холестерина, глюкозы, мочевой кислоты, креатинина с расчетом СКФ.

Hoerger T. et al. в своей работе показали, что ежегодный скрининг на МАУ с последующим назначением соответствующей терапии при положительном результате экономически эффективен у пациентов старше 50 лет, страдающих СД и АГ, т.е. в группах риска развития ХБП, и неэффективен у лиц, не страдающих этими заболеваниями (29).

Лечение больных с ХБП направлено на торможение прогрессирования заболевания и предупреждение развития сердечно-сосудистых осложнений.

Предложенная в последние годы нефропротективная, а учитывая наличие общих потенциально модифицируемых факторов риска и патогенетических механизмов прогрессирования, и кардиопротективная стратегия включает в себя несколько обязательных моментов: изменение образа жизни, нормализация АД и снижение протеинурии, компенсация сахарного диабета, коррекция анемии, дислипидемии и фосфорно-кальциевого обмена, а также предупреждение острого снижения функции почек.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ

В настоящее время убедительно доказано первостепенное значение достижения целевого АД для замедления нарушения функции почек у больных с хронической почечной недостаточностью, микроальбуминурией и протеинурией. Целевым уровнем АД у пациентов с ХБП является АД < 130/80 мм рт. ст., при наличии протеинурии целесообразно достижение более жесткого контроля АД < 125/75 мм рт. ст. (30, 31, 32).

Исследование ADVANCE представило важные аргументы в пользу рекомендаций достижения более жесткого контроля АД у больных СД для улучшения почечных исходов, показав отсутствие J-образной кривой при достижении САД < 110 мм рт. ст. (33).

Такие исследования, как AIPRI, EUROPA, PROGRESS, REIN, ADVANCE, показали, что ингибиторы ангио-

тензинпревращающего фермента (иАПФ) при длительном приеме приводят к предотвращению и уменьшению МАУ и протеинурии, а также замедляют прогрессирование ХПН и снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений как у пациентов с СД, так и без него.

В других исследованиях (CALM, CHARM, ELITE, IDNIT, RENAAL, Val-HeFT, VALUE, COOPERATE) подтвердились предположения о том, что блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II) также обладают нефро- и кардиопротективными свойствами, а обсуждается также эффективность совместного применения препаратов этих двух групп (34).

Для достижения целевого АД могут быть использованы все классы антигипертензивных препаратов, при этом большинству пациентов требуется комбинированная терапия. Все пациенты с ХБП, при отсутствии противопоказаний, должны получать иАПФ или БРА II независимо от уровня АД (уровень доказанности А), большинству требуется также диуретическая терапия (уровень доказанности А). Выбор третьего препарата зависит от наличия сопутствующих состояний и показаний для назначения того или иного класса (уровень доказанности В).

Результаты исследований с использованием БРА II и их фармакоэкономический анализ показали, что назначение этого класса препаратов пациентам с СД типа 2, диабетической нефропатией и АГ является жизненноспасающим, экономически обоснованным шагом по сравнению с традиционной антигипертензивной терапией (35). Диабетическая нефропатия зарегистрирована FDA (Food and Drug Administration) в качестве показания для назначения каптоприла, ирбесартана и лозартана.

Есть данные, поддерживающие назначение АРА II в более высоких дозах, чем традиционно используемые для снижения АД, с целью обеспечения максимальной нефропротекции и уменьшения протеинурии у больных СД (36).

Следует помнить, что у пациентов с ХБП 4-5 стадий (СКФ < 30 мл/

мин./1,73 м²) необходима коррекция стартовой дозы иАПФ и некоторых БРА II.

Терапию иАПФ и БРА II у больных с гипотонией, уровнями калия > 5 ммоль/л, креатинином сыворотки > 221 мкмоль/л (2,5 мг/дл) следует начинать с осторожностью, под контролем функции почек.

Транзиторное снижение СКФ в начале лечения является ожидаемым. Однако снижение СКФ > 30% от исходного уровня требует коррекции дозы, при уровне креатинина > 265 мкмоль/л (3 мг/дл) или при его повышении > 50% от исходного, а также при гиперкалиемии (калий > 6 ммоль/л) иАПФ и АРА II необходимо отменить (30, 31).

Нефропротективный потенциал иАПФ реализуется через гемодинамические и негемодинамические эффекты. Первые связаны с высокой антигипертензивной эффективностью этого класса препаратов, их способностью расширять выносящую артериолу и тем самым снижать внутривенное давление, оказывать натрийуретическое и антипротеинурическое действие. Негемодинамические нефропротективные эффекты иАПФ связаны с улучшением функции эндотелия, снижением проницаемости клубочковой мембраны, повышением деградации и снижением экспансии матрикса, интерстициального фиброза, противовоспалительными эффектами с уменьшением макрофагально-моноцитарной инфильтрации и гломерулярного накопления иммунных комплексов, уменьшением образования проколлагена (37).

Нефропротективный эффект антагонистов кальция длительное время дискутировался из-за различия эффектов дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция в отношении структурно-функционального состояния почек (38, 39). Недигидропиридиновый антагонист кальция верапамил, будучи эффективным антигипертензивным препаратом, оказывает минимальный эффект на внутривенное давление за счет способности влиять как на приносящую, так и выносящую артериолу, в то же время для этого

препарата описаны антипролиферативные эффекты (40).

Таким образом, можно предположить, что назначение комбинации иАПФ и верапамила (Тарка) может обладать дополнительными ренопротективными свойствами. В исследовании PROCOPA у пациентов, имеющих протеинурию на фоне первичного заболевания почек, адекватные дозы антигипертензивных препаратов обеспечивали существенное снижение АД. Однако только режимы лечения, включающие иАПФ, уменьшали протеинурию, при этом комбинация трандолаприла с верапамилом обладала наиболее выраженным эффектом (41).

Установлено, что при равном уровне контроля АД комбинация иАПФ и недигидропиридинового антагониста кальция у больных с АГ и диабетической протеинурической нефропатией обеспечивает большую ренопротекцию по сравнению с назначением этих препаратов в отдельности (42).

Комбинация трандолаприла и верапамила эффективно снижает высокое АД и альбуминурию у пациентов с СД типа 2, не отвечающих на монотерапию иАПФ (43).

В исследовании BENEDICT комбинация верапамил SR/трандолаприл и монотерапия трандолаприлом сопровождалась достоверным замедлением развития МАУ у больных с СД типа 2 (44).

КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ

Диагностика и коррекция дислипидемии у пациентов с ХБП проводится в соответствии с рекомендациями по профилактике и лечению атеросклероза, поскольку данные о влиянии гиполлипидемических препаратов на частоту сердечно-сосудистых событий у больных с нарушенной функцией почек противоречивы (45, 46).

Согласно опубликованным результатам исследования A to Z (Aggrastat-to-Zocor Trial), у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) снижение комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки при назначении высокой дозы симвастатина не зависело от СКФ (47). ➡

Недавний метаанализ 27 исследований с участием 39704 пациентов показал, что статины могут незначительно уменьшать протеинурию и замедлять темп снижения СКФ, особенно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (48).

Крупные исследования FIELD и DIAS по изучению эффективности фенофибрат у больных СД типа 2 показали способность препарата уменьшать скорость прогрессирования нарушения функции почек и развитие альбуминурии (49, 50).

В то же время исследование 4D, оценивавшее эффективность применения аторвастатина у больных с 5-й стадией ХБП, не продемонстрировало снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне лечения в сравнении с плацебо у больных, находящихся на гемодиализе, а в исследовании AURORA отмечено снижение частоты коронарных событий в группе розувастатина только у больных с диабетом (51, 52, 53).

Результаты исследования SHARP по оценке эффективности симва-статина и эзетимиба у больных ХБП 4 стадии, вероятно, дополняют наши представления о необходимости проведения гиполипидемической терапии в этой популяции (54)

ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ АНЕМИИ

Снижение функции почек ассоциируется с развитием анемии, требующей своевременной диагностики и коррекции с использованием эритропоэстимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа. Анемия является прогностически неблагоприятным фактором как в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, так и почечной патологии, что обусловлено развитием тканевой гипоксии и фиброза. Кроме того, анемия может приводить к усугублению внутривенной гипертензии и протеинурии через симпатическую стимуляцию и активацию РАС с увеличением ОЦК и венозного возврата на фоне повышенной ретенции натрия (55, 56).

В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать поддерживать уровень гемоглобина ≥ 130 г/л у больных ХБП, по-

лучающих ЭСП. Для больных с ХСН III-IV функциональных классов по классификации NYHA, так же как и для пациентов с СД, учитывая результаты исследований CREATE и CHOIR, по соображениям сердечно-сосудистой безопасности не рекомендуется стремиться к значениям гемоглобина ≥ 120 г/л. Ожидается, что проводящиеся в настоящее время исследования TREAT и RED-HF позволят оценить соотношение риска и пользы лечения анемии с помощью ЭСП у пациентов с ХБП в сочетании с СД и ХСН, соответственно (57, 58).

Однако первые результаты TREAT показали достоверно более высокий риск развития инсульта в группе больных, получавших дарбопэтин-альфа, а также высокий риск смерти для пациентов с анамнезом злокачественных новообразований (59).

К сожалению, в настоящее время количество пациентов с ХБП, получающих терапию, направленную на адекватную коррекцию сердечно-сосудистого риска, значительно ниже, чем в популяции, менее 50% из них получают в соответствующих ситуациях комбинированную терапию аспирином, β -блокаторами, иАПФ и статинами (60, 61, 62, 63).

Потенциальными причинами такой «субтерапевтической» тактики являются опасения еще больше ухудшить функцию почек, а также токсические эффекты препаратов вследствие сниженного их клиренса (64, 65).

Прежде всего, это относится к назначению иАПФ и БРА пациентам с выраженным снижением СКФ, у которых такая терапия может привести к клинически значимому ухудшению функции почек и опасному уровню гиперкалиемии, повышение сывороточного калия может быть вызвано и применением антагонистов альдостерона.

Однако при осторожной титрации доз под контролем сывороточных значений креатинина, калия и СКФ иАПФ и БРА могут быть использованы с хорошим эффектом в лечении пациентов с ХБП при условии, что уровень креатинина не повысится более чем на 30% и стабилизируется в течение 2 месяцев, а калий бу-

дет не выше 5,6 ммоль/л. Что касается назначения антагонистов альдостерона пациентам с сердечной недостаточностью и ХБП, то для уменьшения вероятности развития опасной для жизни гиперкалиемии необходим тщательный отбор больных (критериями исключения являются креатинин более 2,5 мг/дл и калий выше 5 ммоль/л) и мониторинг уровня сывороточного калия (66, 67).

Кроме того, несмотря на широкую распространенность ХБП и ассоциированный с ней высокий сердечно-сосудистый риск, она часто остается недодиагностированной, а пациенты даже не подозревают о наличии у них этой патологии. По результатам исследования NHANES видно, что осведомленность о заболевании за пять лет повысилась только у пациентов с 3-й стадией ХБП с 4,7% в 1999-2000 гг. до 9,2% в 2003-2004 гг. (68, 69, 70, 71).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность хронической болезни почек быстро растет во всех странах, что и дало основание обсуждать развитие еще одной «неинфекционной пандемии». Проблема ХБП широко обсуждается не только нефрологами, но и врачами других специальностей, поскольку это состояние имеет неуклонно прогрессирующее течение вплоть до развития терминальной почечной недостаточности и ассоциируется с максимально высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Только своевременное выявление лиц с высоким риском развития этой патологии и уже страдающих ХБП на ранних ее стадиях, воздействие на модифицируемые факторы риска и адекватная нефро- и кардиопротективная терапия с участием специалистов различного профиля позволит остановить рост количества больных, нуждающихся в заместительной почечной терапии. Эффективность этой стратегии убедительно доказана проводившимися многоцентровыми исследованиями и практическим опытом, накопленным в США, Японии и других странах Азиатско-Тихоокеанского региона. 

Литература

- Coresh J., Stevens L., Levey A. Chronic kidney disease is common: What do we do next? *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(8): 1122-1125.
- McClellan W. The epidemic of renal disease – what drives it and what can be done? // *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(6): 1461-1464.
- Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(5): 1338-1349.
- Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; 108: 2154-2169.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (Suppl 1): 1-266.
- Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 461-470.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (Suppl 2): 1-180.
- Middleton R.J., Foley R.N., Hegarty J. et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 88-92.
- Jong P.E., Halbesma N., Gansevoort R.T. Screening for early chronic kidney disease – what method fits best? *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 2358-2361.
- Jerums C., Premaratne E., Panagiotopoulos S. et al. New and old markers of progression of diabetic nephropathy. *Diabetes research and clinical practice*. 2008; 82 (Suppl 1): 30-37.
- Maaslaac R.J., Jerums G. Albuminuric and non-albuminuric pathways to renal impairment in diabetes. *Minerva Endocrinol*. 2005; 30(3): 161-77.
- Rosolowsky E.T., Niewczas M.A., Ficociello L.H. et al. Between hyperfiltration and impairment: demystifying early renal functional changes in diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 82 (Suppl 1): 46-53.
- Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A., Joles J.A., Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'guyton revisited' // *Eur Heart J*. 2005; 26: 11-17.
- Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний) // *Клиническая фармакология и терапия*. 2002; 11(3): 16-18.
- Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // *Терапевтический архив*. 2004; 6: 39-46.
- Ronco C., Haapio M., House A.A. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1527-39.
- McCullough P.A., Li S., Jurkovic T.C. et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004 // *Am J Kidney Dis*. 2008; 51 (4 Suppl 2): 38-45.
- Collins A.J., Vassalotti J.A., Wang C. et al. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53(3 Suppl 3): 71-7.
- Yan A.T., Yan R.Y., Tan M. et al. Treatment and one-year outcome of patients with renal dysfunction across the broad spectrum of acute coronary syndromes. *Can J Cardiol*. 2006; 22(2): 15-20.
- Herzog C. Kidney disease in cardiology. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(8): 42-46.
- Segura J., Garcia-Donair J., Praga M. et al. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17 (Suppl 2): 136-140.
- Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Концепция кардиоренальных и метаболических соотношений в современной профилактической кардиологии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 4: 4-7.
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care* 2003; 26: 360-366.
- Foley R., Murray A., Li S. et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999 // *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 489-495.
- Wilson P., D'Agostino Rb., Parise H. et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-3072.
- Despres J.-P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk // *Eur Heart J*. 2006; 8 (suppl. B): 4-12.
- Мухин Н.А., Балкаров И.М., Моисеев В.С. и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека // *Терапевтический архив*. 2004; 9: 5-10.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Милько А.С. Мочевая кислота – ключевой компонент кардиоренального континуума // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 4: 95-100.
- Noerger T.J., Wittenborn J.S., Segel J.E. et al. A health policy model of CKD: The cost-effectiveness of microalbuminuria screening. *Am J Kid Dis*. 2009; 55(3): 463-473.
- Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 4 (Приложение).
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 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* 2007; 25: 1105-87.
- K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5 Suppl 1): S1-290.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2007; 370: 829-40.
- MacKinnon M., Shurraw S., Akbari A. et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: A systematic review of the efficacy and safety data // *Am J Kidney Dis*. 2006; 48: 8-20.
- Voersma C., Athobari J., Gansevoort R.T. et al. Pharmacoeconomics of angiotensin II antagonists in type 2 diabetic patients with nephropathy: implications for decision making. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(6): 523-35.
- Hollenberg N.K., Parving H.-H., Viberti G. et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus // *J Hypertens*. 2007; 25: 1921-6.
- Eurich D.T., Majumdar S.R., Tsuyuki R.T., Johnson J.A. Reduced mortality associated with the use of ACE inhibitors in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2004; 27: 1330-1334.
- Bakris G.L., Copley J.B., Vicknair N., Sadler R., Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1641-1650.
- Kloke H.J., Branten A.J., Huysmans F.T., Wetzels J.F. Antihypertensive treatment of patients with proteinuric renal disease: risks or benefits of calcium channel blockers. *Kidney Intern* 1998; 53: 1559-1573.
- Estacio R.O., Gifford N., Jeffers B.W., Schrier R.W. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2000; 23: B54-64.
- The PROCOPA Study Group. Dissociation Between Blood Pressure Reduction and Fall in Proteinuria in Primary renal Disease: a Randomized Double-Blind Trial // *Journal of Hypertension*. 2002; 20: 729-731.
- Bakris G.L., Weir M.R., DeQuattro V., McMahon F.G. Effects of ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy // *Kidney International*. 1998; 54: 1283-1289.
- Rubio-Guerra A.F., Trevino-Gomezharper C., Rodriguez-lopez L. et al. Renoprotective effects of the combination Trandolapril/Verapamil in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Clin Drug Invest*, 2002; 22 (8), 541-546.
- Ruggenenti P., Fassi A., Bruno S. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2004; 351(19): 1941-1951.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41 (Suppl 4): S1-92.
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (Suppl 2): S1-180.
- Mielniczuk L.M., Pfeffer M.A., Lewis E.F. et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, Inflammation, and Cardiovascular Events After an Acute Coronary Syndrome // *Am Heart J* 2008; 155(4): 725-31.
- Sandhu S., Wiebe N., Fried L.F., Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 2006-16.
- Keach A., Simes R.J., Barter P. et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet*. 2005; 366(9500): 1849-61.
- Ansquer J.C., Foucher C., Rattier S. et al. DAIS Investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) // *Am J Kidney Dis*. 2005; 45(3): 485-93.
- Wanner C., Krane V., Marz W. et al. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis // *N Engl J Med*. 2005; 353: 238-48.
- Fellstrom B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis // *N Engl J Med*. 2009; 360: 1395-1407.
- Holdaas H., Jardine A.G., Schmieder R. et al. Rosuvastatin Lowers Cardiac Events in Diabetic Patients Receiving Hemodialysis A Subgroup Analyses from the Aurora Trial 2009 (abstract; <http://www.asn-online.org>).
- Baigent C., Landray M.J. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 84): S207-10.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl. 3): S1-146.
- Добронравов В.А. Анемия и хроническая болезнь почек. Анемия. Журнал рабочей группы по анемии. 2005; 2: 3.
- Drüeke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia // *N Engl J Med*. 2006; 355: 2071-2084.
- Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease // *N Engl J Med*. 2006; 355: 2085-2098.
- Pfeffer M.A., Burdmann E.A., Chen C.Y. et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease // *N Engl J Med*. 2009; 361: 2019-2032.
- McCullough P.A. Cardiorenal risk: an important clinical intersection. *Rev Cardiovasc Med*. 2002; 3: 71-6.
- Wright R.S., Reeder G.S., Herzog C.A. et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination // *Ann Intern Med*. 2002; 137: 563-70.
- Beattie J.N., Soman S.S., Sandberg K.R. et al. Determinants of mortality after myocardial infarction in patients with advanced renal dysfunction // *Am J Kidney Dis*. 2001; 37: 1191-200.
- Berger A.K., Duval S., Krumholz H.M. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 201-8.
- French W.J., Wright R.S. Renal insufficiency and worsened prognosis with STEMI: a call for action // *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1544-6.
- Levin A., Foley R.N. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36: S24-30.
- Bakris G.L., Weir M.R. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000; 160: 685-93.
- Ko D.T., Juurlink D.N., Mamdani M.M. et al. Appropriateness of spironolactone prescribing in heart failure patients: a population-based study. *J Card Fail* 2006; 12: 205-10.
- Stevens L.A., Fares G., Fleming J. et al. Low rates of testing and diagnostic codes usage in a commercial clinical laboratory: evidence for lack of physician awareness of chronic kidney disease // *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2339-2348.
- Minutolo R., Nicola L.D., Mazzaglia G. et al. Detection and awareness of moderate to advanced CKD by primary care practitioners: a cross-sectional study from Italy // *Am J Kidney Dis*. 2008; 52: 444-453.
- Coresh H., Byrd-Holt D., Astor B.C. et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000 // *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 180-188.
- Plantinga L.C., Boulware L.E., Coresh J. et al. Patients awareness in chronic kidney disease: trends and predictors. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 2268-2275.

С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ,
Е.А. ТРОИЦКАЯ,
Ж.Д. КОБАЛАВА
РУДН, Москва

Первичная и вторичная профилактика атеросклероза: определение эффективной стратегии

2009 год был годом широкого обсуждения и публикаций новых результатов исследования JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), которое, по мнению экспертов, может изменить подходы к первичной сердечно-сосудистой профилактике и послужить основанием для внесения изменений в действующие рекомендации по профилактике и лечению атеросклероза (1, 2).

С целью ответа на вопрос, приведет ли снижение высокочувствительного

С-реактивного белка (вЧСРБ) к лучшим клиническим исходам у пациентов, уже достигших низких значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на терапии статином, выполнен подгрупповой анализ результатов исследования JUPITER (3). У 15548 участников исследования JUPITER (87% всей когорты) оценивался эффект розувастатина 20 мг в сравнении с плацебо на частоту нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, артериальной реваскуляризации, сердечно-сосудистой смерти в зависимости от достигнутого уровня ЛПНП ($\geq 1,8$ ммоль/л или $< 1,8$ ммоль/л) и вЧСРБ (≥ 2 мг/л или < 2 мг/л). Медиана наблюдения составила 1,9 года, максимально – 5 лет.

В сравнении с группой плацебо в подгруппе пациентов, получавших розувастатин и достигших уровня ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л, наблюдалось снижение частоты основных со-

судистых событий на 55% (ОР 0,45, 95% ДИ 0,34-0,60, $p < 0,0001$), у достигших уровня вЧСРБ < 2 мг/л – снижение на 62% (ОР 0,38, 95% ДИ 0,26-0,56, $p < 0,0001$). Снижение частоты первичной конечной точки в группе статина у лиц, достигших одной цели терапии или не достигших ни одной, составило 33% (ОР 0,67, 95% ДИ 0,52-0,87). В группе розувастатина у лиц, достигших двойной цели терапии (снижения ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л и вЧСРБ < 2 мг/л), частота сосудистых событий снизилась значительно больше ($p = 0,033$) – на 65% (ОР 0,35, 95% ДИ 0,23-0,54).

Еще большее снижение риска основных сосудистых событий (на 79%) наблюдалось у лиц, достигших уровня ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л и вЧСРБ < 1 мг/л (ОР 0,21, 95% ДИ 0,09-0,52). Достигнутые значения вЧСРБ были предикторами прогноза, независимо от используемых «отрезных точек» уровня липидов, в том числе отношения аполипопротеида В к аполипопротеиду А. Корреляция между достигнутыми значениями ЛПНП и вЧСРБ у индивидуальных участников оказалась слабой ($r < 0,15$).

Авторы выполненного анализа считают, что достижение двойной цели терапии (снижение как ЛПНП, так и вЧСРБ) может рассматриваться как индикатор успеха терапии розувастатином при первичной профилактике сердечно-сосудистых событий.

На научных сессиях американской ассоциации сердца (AHA Scientific Sessions, 2009) доложены дополнительные результаты анализа иссле-

дования JUPITER, подтверждающие безопасность достижения очень низкого уровня ЛПНП (< 50 мг/дл) (4). Независимыми предикторами достижения очень низкого уровня ЛПНП были более старший возраст, исходно более низкий уровень ЛПНП, больший индекс массы тела, приверженность к лекарственной терапии ($p < 0,0001$ для каждого из факторов). Несмотря на то что частота миалгии была выше в группе лечения розувастатином в сравнении с группой плацебо ($p = 0,015$), не выявлено различий между группами в частоте возникновения миопатии, мышечной слабости, нарушений настроения, периферической нейропатии или рака. В группе лечения розувастатином достижение очень низкого уровня ЛПНП ($n = 4154$) не сопровождалось увеличением частоты нежелательных явлений. Кроме того, риск основных сердечно-сосудистых событий был ниже у пациентов с уровнем ЛПНП < 50 мг/дл в сравнении с пациентами, не достигшими очень низкого уровня ЛПНП (ОР 0,49, 95% ДИ 0,34-0,72; $p = 0,0003$).

На Конгрессе Европейского общества кардиологов был доложен дополнительный анализ результатов исследования JUPITER, выполненный в подгруппах в зависимости от возраста (5). Лица 70 лет и старше составили 32% популяции исследования JUPITER, и на них пришлось 49% событий. Дополнительный анализ подтвердил результаты исследования в общей популяции: терапия розувастатином 20 мг в сравнении с плацебо у лиц ≥ 70 лет с уровнем ЛПНП < 130 мг/дл

и вЧСРБ > 2 мг/л сопровождалась снижением риска первичной конечной точки на 39% (ОР 0,61, 95% ДИ 0,46-0,82), инсульта на 45% (ОР 0,55, 95% ДИ 0,33-0,93).

У лиц ≥ 70 лет снижение относительного риска первичной конечной точки было менее выраженным в сравнении с более молодыми пациентами, однако наблюдалось большее снижение абсолютного риска. Количество пациентов ≥ 70 лет, которых необходимо лечить розувастатином 20 мг в течение 5 лет для предотвращения 1 события первичной конечной точки, составляет 19 против 29 человек < 70 лет. Важнейшим результатом выполненного анализа является демонстрация хорошей переносимости и высокой безопасности розувастатина у пациентов старше 70 лет и старше (различий в частоте нежелательных явлений в подгруппах в зависимости от возраста не выявлено).

Результаты дополнительного анализа исследования JUPITER, представленные на научных сессиях Американской ассоциации сердца, свидетельствуют о сопоставимости эффектов розувастатина в подгруппах женщин ($n = 6801$) и мужчин ($n = 11001$) в отношении снижения частоты первичной конечной точки и ее компонентов (6). Так, терапия розувастатином 20 мг/сут. в сравнении с плацебо в группе практически здоровых женщин ≥ 60 лет с повышенным уровнем вЧСРБ (≥ 2 мг/л) и низким уровнем ЛПНП (< 130 мг/дл) сопровождалась снижением частоты основных сердечно-сосудистых событий на 46% (ОР 0,54, 95% ДИ 0,37-0,80; $p = 0,002$), у мужчин ≥ 50 лет – на 42% (ОР 0,24, 95% ДИ 0,11-0,51; $p < 0,001$). При этом частота операций реваскуляризации уменьшилась на 76% (ОР 0,24, 95% ДИ 0,11-0,51; $p < 0,001$). Однако новые случаи диабета на фоне терапии розувастатином в сравнении с плацебо чаще встречались у женщин (1,59 и 1,05%, $p = 0,008$), чем у мужчин (1,48 и 1,32%, $p = 0,29$).

Выполнен анализ эффектов розувастатина 20 мг в сравнении с плацебо в отношении частоты первой тромбоземболии легочной артерии или тромбоза глубоких вен (7).

За период наблюдения венозные тромбоземболии зарегистрированы у 94 человек (у 34 – в группе розувастатина и у 60 – в группе плацебо). Снижение частоты венозных тромбоземболий в группе розувастатина в сравнении с группой плацебо составило 43% (ОР 0,57; 95% ДИ 0,37-0,86, $p = 0,007$). При этом наблюдалась тенденция к снижению частоты неспровоцированных венозных тромбоземболий (при отсутствии злокачественного новообразования, травмы, госпитализации или хирургического вмешательства) (ОР 0,61, 95% ДИ 0,35-1,09, $p = 0,09$) и достоверное снижение частоты спровоцированных венозных тромбоземболий (у пациентов с известным раком, во время или вскоре после травмы, госпитализации или хирургического вмешательства) (ОР 0,52, 95% ДИ 0,28-0,96, $p = 0,03$). Не выявлено различий между группами в частоте тромбоземболий легочной артерии (ОР 0,77, 95% ДИ 0,41-1,45, $p = 0,42$), в то время как терапия розувастатином в сравнении с плацебо приводила к снижению частоты тромбоза глубоких вен на 55% (ОР 0,45, 95% ДИ 0,25-0,79, $p = 0,004$). Группы не различались по частоте кровотечений.

Таким образом, запланированный анализ в исследовании JUPITER продемонстрировал эффективность розувастатина в отношении снижения частоты симптомных венозных тромбоземболий у относительно здоровых мужчин и женщин.

Вместе с тем, авторы публикации указывают на некоторые ограничения выполненного анализа. Популяция включала только относительно здоровых лиц, а длительность наблюдения была недостаточно большой. Не определены точные механизмы эффектов статинов в отношении снижения риска тромбоземболических осложнений, а также не установлена взаимосвязь доза/эффект. Оценивалась частота только симптомных венозных тромбоземболий.

Авторы подчеркивают, что для подтверждения полученных в исследовании JUPITER данных и получения ответа на открытые вопросы целесообразно проведение рандомизированных клинических

исследований (РКИ) по изучению эффективности статинов для профилактики тромбоземболических осложнений, в том числе у пациентов высокого риска.

В 2009 г. Ridker P.M. представил подробный анализ результатов исследования JUPITER в отношении частоты инсультов (8). Терапия розувастатином в сравнении с плацебо сопровождалась снижением частоты любого инсульта на 48% (ОР 0,52, 95% ДИ 0,34-0,79, $p = 0,002$), что превышает пользу, наблюдаемую в других исследованиях статинов. Снижение частоты нефатальных инсультов также составило 48% (ОР 0,52, 95% ДИ 0,33-0,80, $p = 0,003$). Риск ишемических инсультов в группе розувастатина в сравнении с плацебо снизился на 51% (ОР 0,49, 95% ДИ 0,30-0,81, $p = 0,004$). Терапия розувастатином не сопровождалась увеличением частоты геморрагических инсультов (ОР 0,67, 95% ДИ 0,24-1,88, $p = 0,44$), хотя частота событий была низкой (6 – в группе розувастатина, 9 – в группе плацебо). Не выявлено различий в эффектах розувастатина при анализе по подгруппам (в зависимости от пола, возраста, курения, уровня риска).

Результаты исследования AURORA (Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events), доложенного и опубликованного в 2009 г., свидетельствуют об отсутствии пользы розувастатина при назначении больным, получающим гемодиализ (9). Статины снижают частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Однако эффективность статинов у пациентов на гемодиализе не установлена.

Ранее опубликованное исследование 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) не продемонстрировало эффективности назначения пациентам с СД типа 2 на гемодиализе аторвастатина 20 мг в сравнении с плацебо в отношении частоты комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки, несмотря на снижение ЛПНП (10).

В международном многоцентровом рандомизированном двойном



слепом плацебо-контролируемом проспективном исследовании AURORA оценивалась эффективность розувастатина 10 мг против плацебо у 2776 пациентов, получавших регулярный гемодиализ или гемофильтрацию не менее 3 месяцев, в возрасте от 50 до 80 лет. Не включали пациентов, получавших терапию статином в предшествующие 6 месяцев, с планируемой трансплантацией почек в течение 1 года, серьезными заболеваниями с предполагаемой продолжительностью жизни менее 1 года. Средняя длительность наблюдения – 3,2 года (максимум 5,6 лет). Комбинированную первичную конечную точку составили время до первого основного сердечно-сосудистого события (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт). Вторичные конечные точки включали смерть от любой причины, отдельные сердечные и сосудистые события.

Через 3 месяца лечения уровень ЛПНП снизился в группе статина с исходного 100 ± 35 мг/дл на 42 ± 30 мг/дл или на 42,9%; в группе плацебо с исходного 99 ± 34 мг/дл на $1,9 \pm 23$ мг/дл или на 1,9% (между группами $p < 0,001$). Первичная конечная точка зарегистрирована у 396 пациентов в группе розувастатина и 408 пациентов в группе плацебо (ОР 0,96, 95% ДИ 0,84-1,11, $p = 0,59$). Розувастатин не повлиял на частоту компонентов первичной конечной точки, так же как и на общую смертность (ОР 0,96, 95% ДИ 0,86-1,07, $p = 0,51$).

Не выявлено пользы статина в какой-либо подгруппе пациентов, включая пациентов с СД, установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, АГ, высоким исходным уровнем ЛПНП или вЧСРБ. Общая продолжительность гемодиализа также не оказывала влияния на эффективность терапии статином. Не установлено связи между первичной конечной точкой и исходным уровнем ЛПНП (ОР 1,00, 95% ДИ 0,82-1,29, $p = 0,83$) или его уровнем через 3 месяца исследования (ОР 0,95, 95% ДИ 0,83-1,09, $p = 0,48$). Частота нежелательных и серьезных нежелательных явлений между группами не различалась.

Таким образом, в исследовании

AURORA начало терапии розувастатином у больных, получающих регулярный гемодиализ, сопровождалось снижением ЛПНП и отсутствием влияния на частоту основных сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ и инсульт. При интерпретации полученных результатов авторы указывают на исключение из исследования пациентов, ранее получавших статины. Это, возможно, привело к исключению пациентов с перенесенными сердечно-сосудистыми событиями, реваскуляризацией или тех, у которых терапия статином была начата на более ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП). Также не включались пациенты младше 50 лет, с наибольшей вероятностью трансплантации почки. Таким образом, не включались пациенты, у которых ожидается наибольшая польза от терапии статином.

В редакционной статье, предваряющей публикацию результатов, подчеркивалась высокая частота прекращения терапии (около 50%), связанной с трансплантацией почки, достижением первичной конечной точки, что также могло повлиять на результаты (11). Однако одними из основных объяснений результатов могут служить различия в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных, получающих гемодиализ, и в общей популяции. У пациентов, получающих гемодиализ, только около 25% сердечно-сосудистых смертей связано с ИМ, в то время как остальные, как правило, обусловлены факторами, на которые терапия статинами не оказывает влияния – внезапная смерть, аритмии, сердечная недостаточность (11). Возможно, результаты продолжающегося исследования SHARP (Study of Heart and Renal Protection), оценивающего эффективность комбинации симвастатина и эзетимиба у больных с различными стадиями ХБП, прояснят роль липидснижающей терапии в данной популяции пациентов.

Доложены на сессии Американской коллегии кардиологов и опубликованы в журнале Lancet результаты двойного слепого ран-

доминированного исследования II фазы (TIPS – Indian Polycap Study), в котором изучались эффекты полипилюли (гидрохлоротиазид 12,5 мг, ателолол 50 мг, рамиприл 5 мг, симвастатин 20 мг, аспирин 100 мг) на уровень АД, липиды, ЧСС и экскрецию 11-дегидротромбоксана В2 с мочой, ее переносимость и безопасность (12).

В 50 центрах в Индии 2053 человека без сердечно-сосудистых заболеваний, но с 1 фактором риска ($54,0 \pm 7,9$ лет, женщины 43,9%, ИМТ $26,3 \pm 4,5$ кг/м², СД 33,9%, курение 13,4%, АД $134,4 \pm 12,3/85,0 \pm 8,1$ мм рт. ст., ЛПНП $3,0 \pm 0,8$ ммоль/л) были рандомизированы для приема полипилюли ($n = 412$) или в одну из 8 групп (по 200 человек каждая) моно- или комбинированной терапии. Длительность лечения составила 12 недель. Анализ выполнен «по намерению лечить».

В сравнении с группами, не получавшими антигипертензивных препаратов, полипилюля снижала систолическое АД на 7,4 мм рт. ст. (95% ДИ 6,1-8,1) и диастолическое АД на 5,6 мм рт. ст. (95% ДИ 4,7-6,4), что сопоставимо со снижением АД, достигнутым в группах с тремя антигипертензивными препаратами (с аспирином или без него). Снижение АД было более выраженным при увеличении количества антигипертензивных препаратов: 2,2/1,3 мм рт. ст. при монотерапии, 4,7/3,6 мм рт. ст. при приеме двух препаратов, 6,3/4,5 мм рт. ст. – трех. Снижение ЛПНП при приеме полипилюли (на 0,70 ммоль/л, 95% ДИ 0,62-0,78) было меньшим, чем при монотерапии статином (0,83 ммоль/л, 95% ДИ 0,72-0,93; $p = 0,04$); но при этом превосходило снижение ЛПНП в группах, не получавших статин ($p < 0,0001$). Снижение ЧСС в группе полипилюли и в группах с приемом ателолола оказалось сопоставимым (7,0 уд./мин., $p < 0,0001$ в сравнении с группами без ателолола). Снижение экскреции 11-дегидротромбоксана В2 с мочой сопоставимо при приеме полипилюли (283,1 нг/ммоль креатинина, 95% ДИ 229,1-337,0), трех антигипертензивных препаратов с аспирином (350,0 нг/ммоль креатинина, 294,6-404,0) и аспирина в моноте-

рапии (348,8 нг/ммоль креатинина, 277,6-419,9). Переносимость полипилюли не отличалась от переносимости других видов лечения, не наблюдалось увеличения количества нежелательных явлений по мере увеличения компонентов терапии. Авторы исследования заключают, что полипилюля может использоваться для снижения сердечно-сосудистого риска в первичной профилактике.

До последнего времени значение статинов в первичной профилактике было неопределенным, особенно при их использовании у пожилых пациентов, женщин, больных с СД. В 2009 г. опубликован метаанализ РКИ, в которых статины сравнивались с плацебо, другой активной терапией или стандартным лечением у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний, но имеющих сердечно-сосудистые факторы риска (13). Первичной конечной точкой метаанализа служила смертность от любой причины. Вторичными конечными точками были комбинация основных коронарных событий (смерть от коронарной болезни сердца или нефатальный инфаркт миокарда) и комбинация основных цереброваскулярных событий (фатальный и нефатальный инсульт).

В метаанализ включено 10 РКИ (70388 человек, средний возраст 63 года, 34% женщин, 23% с СД, средняя длительность наблюдения 4,1 года, исходный уровень ЛПНП 3,63 ммоль/л). Отличительной чертой данного метаанализа является включение недавно завершившихся РКИ: японского исследования MEGA (Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese), в котором 68% участников – женщины (5356/7832), исследования ASPEN (Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) с большой группой больных с СД (n = 1905) и исследования JUPITER (n = 17802).

Терапия статином (в 4 РКИ использовался правастатин, в 3 РКИ – аторвастатин, по 1 РКИ – ловастатин, симвастатин и розувастатин) сопровождалась снижением общего холестерина на 17,1%, ЛПНП – на 25,6%, триглицеридов – на 9,3%, увеличе-

нием холестерина липопротеидов высокой плотности – на 3,3%. За время наблюдения в группе статинов умерло 5,1% (1725/33683) пациентов, в контрольной группе – 5,7% (1925/33793), т.е. терапия статином достоверно снижала общую смертность на 12% (отношение шансов 0,88, 95% ДИ 0,81-0,96). Снижение риска основных коронарных событий составило 30% (ОШ 0,70, 95% ДИ 0,61-0,81), основных цереброваскулярных событий – 19% (ОШ 0,81, 95% ДИ 0,71-0,93). Терапия статином не сопровождалась увеличением риска рака. Исходы не различались при анализе по подгруппам в зависимости от возраста (≤ 65 и > 65 лет), пола, наличия СД.

Таким образом, данный метаанализ продемонстрировал эффективность статинов при первичной сердечно-сосудистой профилактике, сопоставимую с пользой статинов при вторичной профилактике, в отношении снижения относительного риска общей смертности, основных коронарных и цереброваскулярных событий.

Подтверждены результаты исследования JUPITER, показавшего улучшение выживаемости у пациентов различного риска, принимавших розувастатин, при отсутствии различий эффективности терапии статином в отдельных клинических группах, выделенных в зависимости от пола, возраста, наличия СД. Авторы метаанализа заключают, что, учитывая долгосрочную эффективность, не следует лишать статинов лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем определение подгрупп пациентов, в которых долгосрочная польза статинов при первичной профилактике будет наибольшей, – задача будущих исследований.

Результаты опубликованного в мае 2009 г. метаанализа не поддерживают рекомендации по рутинному использованию аспирина у лиц без установленных атеросклеротических заболеваний, но с высоким риском их развития (14). Убедительно доказана эффективность аспирина во вторичной сердечно-сосудистой профилактике при значительном преобладании пользы аспирина над

риском больших кровотечений, в то время как данные об отношении польза/риск при использовании аспирина в первичной профилактике противоречивы. Отсутствие учета индивидуальных данных пациентов и, соответственно, возможности анализа пользы/риска в отдельных подгруппах ограничивало предыдущие метаанализы.

В метаанализ, выполненный Сотрудничеством исследователей антитромботической терапии (ATC – Antithrombotic Trialists' Collaboration), включено 6 исследований по первичной профилактике (95000 человек с низким сердечно-сосудистым риском, 660000 пациенто-лет, 3554 основных сосудистых события) и 16 исследований по вторичной профилактике (17000 пациентов с высоким риском, 43000 пациенто-лет, 3306 основных сосудистых событий), в которых сравнивалась длительная терапия аспирином с контролем. Оценивалась частота основных сосудистых событий (ИМ, инсульт, сосудистая смерть) и больших кровотечений.

Эффективность аспирина в исследованиях по первичной профилактике оказалась низкой. Использование аспирина сопровождалось снижением абсолютного риска основных сосудистых событий на 0,07% в год и относительного риска – на 12% (частота основных сосудистых событий в год составила 0,51% против 0,57% в группе аспирина и контроля соответственно, ОР 0,88, 95% ДИ 0,82-0,94, $p = 0,0001$), что было достигнуто в основном за счет снижения частоты нефатального ИМ на 23% (0,18% против 0,23% в год; $p < 0,0001$). Аспирин не оказал значимого влияния на частоту всех инсультов (0,20% против 0,21% в год, $p = 0,4$), геморрагических инсультов (0,04% против 0,03% в год, $p = 0,05$), других инсультов (0,16% против 0,18% в год, $p = 0,08$). Группы аспирина и контроля не различались по частоте сосудистой смертности (0,19% против 0,19% в год, $p = 0,7$). Не наблюдалось гетерогенности результатов при анализе по подгруппам в зависимости от пола, возраста, курения, наличия АГ или СД, риска развития коронарной болезни сердца. ➡

Использование аспирина сопровождалось увеличением частоты больших желудочно-кишечных и внечерепных кровотечений на 54% (0,10% против 0,07% в год, ОР 1,54, 95% ДИ 1,30-1,82, $p < 0,0001$). Важным выводом данного метаанализа является то, что факторами риска больших внечерепных кровотечений являются установленные факторы риска ИБС: возраст (ОР в группе аспирина в сравнении с группой контроля 2,15, 95% ДИ 1,93-2,39 на каждые 10 лет), мужской пол (ОР 1,99, 95% ДИ 1,45-2,73), СД (ОР 1,55, 95% ДИ 1,13-2,14), курение (ОР 1,56, 95% ДИ 1,25-1,94), среднее АД (ОР 1,32, 95% ДИ 1,09-1,58 на каждые 20 мм рт. ст.), ИМТ (ОР 1,24, 95% ДИ 1,13-1,35 на каждые 5 кг/м²).

Анализ результатов исследований по вторичной профилактике убедительно демонстрирует преобладание пользы аспирина в отношении улучшения исходов над риском больших кровотечений. Использование аспирина приводило к большему снижению абсолютного риска основных сосудистых событий (6,7% против 8,2% в год, $p < 0,0001$), любых инсультов (2,08% против 2,54% в год, $p = 0,002$), коронарных событий (4,3% против 5,3% в год, $p < 0,0001$) с незначимым увеличением частоты геморрагических инсультов.

Таким образом, в отличие от использования аспирина при вторичной профилактике, невыгодное отношение эффективности аспирина/риск больших кровотечений у лиц без установленных атеросклеротических заболеваний не позволяет рекомендовать его рутинный прием при первичной профилактике. Авторы метаанализа подчеркивают необходимость индивидуального подхода и оценки отношения польза/риск при определении необходимости назначения аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

Последнее десятилетие характеризуется проведением государственной политики борьбы с курением во многих странах. Пассивное курение ассоциируется с увеличением риска ИМ на 30%. Результаты систематического обзора и метаанализа 10 исследований, результаты которых были опубликованы

в период с 1 января 2004 г. по 30 апреля 2009 г., свидетельствуют о значимой связи введения запрета на курение в общественных местах со снижением частоты госпитализаций по поводу ИМ (15). После введения запрета на курение в общественных местах риск госпитализаций по поводу ИМ снизился на 17% (ОР 0,83, 95% ДИ 0,75-0,92), с наибольшим эффектом у лиц более молодого возраста и некурящих. ОР снижался на 26% с каждым последующим годом действия запрета на курение.

В 2009 г. доложены и опубликованы результаты исследования эффективности нагрузочной дозы статины у пациентов перед чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой (ЧТКА) (16). В предыдущих исследованиях ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) была продемонстрирована эффективность в отношении улучшения исходов нагрузочной дозы аторвастатина перед ЧТКА у пациентов со стабильной стенокардией и ОКС, ранее не получавших терапию статинами. Однако эффективность нагрузочной дозы статины перед ЧТКА у пациентов, уже получающих терапию статинами, не установлена.

В исследование ARMYDA RECAPTURE включены 383 пациента (возраст 66 ± 10 лет, 305 мужчин) со стабильной стенокардией (53%) или ОКС БПСТ (47%) и предшествующей терапией статинами (55% аторвастатин), направленных на ЧТКА. Пациенты были рандомизированы для получения нагрузочной дозы аторвастатина (80 мг за 12 ч и 40 мг за 2 ч до ЧТКА ($n = 192$) или плацебо ($n = 191$)). Впоследствии все пациенты получали аторвастатин (40 мг/сут.). Комбинированную первичную конечную точку составили основные кардиальные события (кардиальная смерть, ИМ, незапланированная реваскуляризация) в течение 30 дней.

Частота первичной конечной точки составила 3,7% у пациентов, получивших нагрузочную дозу аторвастатина, и 9,4% – в группе плацебо ($p = 0,037$). Эти различия были обусловлены в основном снижением частоты периопераци-

онного ИМ. В группе нагрузочной дозы аторвастатина в сравнении с плацебо выявлена меньшая частота постоперационного повышения КФК (13% против 24%, $p = 0,017$) и тропонина I (37% против 49%, $p = 0,021$). По результатам многофакторного анализа использование нагрузочной дозы аторвастатина является предиктором снижения 30-дневного риска основных кардиальных событий (ОР 0,50, 95% ДИ 0,20-0,80, $p = 0,039$), в основном у пациентов с ОКС (снижение ОР на 82%, $p = 0,027$).

Таким образом, в исследовании ARMYDA-RECAPTURE продемонстрировано, что назначение высокой дозы статины пациентам со стабильной стенокардией или ОКС перед ЧТКА достоверно снижает 30-дневную частоту основных сердечно-сосудистых событий даже при предшествующей терапии статинами. Авторы исследования заключают, что рутинное назначение нагрузочной дозы аторвастатина в высокой дозе перед ЧТКА может быть рекомендовано вне зависимости от предшествующей терапии статинами.

В 2009 г. доложены и опубликованы результаты проспективного рандомизированного открытого исследования с параллельными группами и маскированной оценкой конечных точек (дизайн PROBE) ARBITER 6-HALTS (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies) (17). В данном исследовании сравнивались эффекты двух стратегий лечения – дальнейшего снижения ЛПНП или повышения ЛПВП – у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, получающих терапию статином, в отношении толщины комплекса интимамедия (ТИМ) общих сонных артерий. В исследование включены пациенты ($n = 363$) с коронарной болезнью сердца или атеросклеротическим поражением периферических артерий или эквивалентными им по риску состояниями (сахарным диабетом, риском по Фрамингемской шкале $\geq 20\%$, индексом кальцификации коронарных артерий > 200 для женщин и > 400 для мужчин), получавшие монотерапию статинами с уровнем ЛПНП

< 2,6 ммоль/л и ЛПВП < 1,3 ммоль/л у мужчин/ < 1,4 ммоль/л у женщин. Пациенты были рандомизированы для лечения эзетимибом 10 мг/сут. или ниацином медленного высвобождения (целевая доза 200 мг/сут.) в дополнение к статину.

Первичную конечную точку представляла межгрупповая разница в изменении ТИМ общих сонных артерий через 14 месяцев терапии. Исследование было прекращено досрочно в связи с полученными достоверными различиями между группами лечения, в окончательный анализ включены данные 208 пациентов.

За 14 месяцев исследования ЛПНП снизился на $0,5 \pm 0,5$ ммоль/л (19,2%) в группе эзетимиба и на $0,3 \pm 0,6$ ммоль/л в группе ниацина ($p = 0,01$). Напротив, ЛПВП увеличился на $0,2 \pm 0,2$ ммоль/л (18,4%) в группе ниацина и снизился на $0,1 \pm 0,1$ ммоль/л в группе эзетимиба ($p < 0,001$). Уровень триглицеридов достоверно снизился в обеих группах. Ниацин оказался эффективнее эзетимиба ($p = 0,003$) в отношении изменения как средней ($p = 0,001$), так и максимальной ($p \leq 0,001$) ТИМ общих сонных артерий через 8 и 14 месяцев терапии.

В отличие от терапии эзетимибом применение ниацина сопровождалось прогрессирующим уменьшением средней ТИМ в сроки от 8 до 14 месяцев ($p = 0,02$). Незапланиро-

ванный (post hoc) анализ выявил в группе эзетимиба неожиданную отрицательную связь между ЛПНП и ТИМ ($r = -0,31$; $p < 0,001$), т.е. у больных с более выраженным снижением ЛПНП отмечалось увеличение ТИМ общих сонных артерий. Основные сердечно-сосудистые события, хотя и были нечастыми, реже отмечались при терапии ниацином: 2 случая из 160 больных против 9 из 165 больных в группе эзетимиба (1% против 5% соответственно; $p = 0,04$).

Таким образом, комбинированная терапия статином и ниацином замедленного высвобождения оказалась эффективнее комбинации статина и эзетимиба в отношении суррогатного маркера атеросклероза. Полученные данные относятся только к эзетимибу, и их не следует переносить на все препараты, уменьшающие ЛПНП.

Авторы предполагают, что полученные результаты связаны с механизмом действия эзетимиба. После системного всасывания эзетимиб подвергается энтерогепатической циркуляции, связываясь при этом с глюкуроновой кислотой. При этом он ингибирует белки, отвечающие за транспорт холестерина. Кроме того, эзетимиб ингибирует фермент холестерин-ацилтрансферазу, что может приводить к прогрессированию атеросклероза. Также эзети-

миб блокирует рецепторы к ЛПВП, что в конечном итоге нарушает ЛПВП-ассоциированный транспорт холестерина (17).

Результаты исследования ARBITER 6-HALTS не следует переоценивать, так как оно включало небольшое количество больных, было прекращено досрочно, имело небольшую продолжительность и оценивало частоту суррогатной конечной точки (18, 19). Данные по негативным эффектам эзетимиба на ТИМ были получены при вторичном (post hoc) анализе, в связи с чем их интерпретация должна проводиться с осторожностью. Клиническая эффективность эзетимиба остается недоказанной.

Результаты проводящихся в настоящее время исследований комбинированной липидснижающей терапии с оценкой жестких конечных точек – IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), SHARP (Study of Heart and Renal Protection), AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes), HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2: Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) – позволяют дать ответ на вопрос об эффективности и возможных преимуществах изучаемых классов препаратов и стратегий лечения. 

Литература

- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F. et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195-207.
- Hlatky M.A. Expanding the orbit of primary prevention – moving beyond JUPITER // *N Engl J Med*. 2008; 359: 2280-2.
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial // *Lancet*. 2009; 373: 1175-82.
- Hsia J., Monyak J., Miller E., Cressman M. Safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein cholesterol levels with rosuvastatin in the JUPITER trial; *Circulation*. 2009; 120: S499-S500.
- Glynn R.J., Ridker P.M. on behalf of the JUPITER Trial Study Group. Randomized evidence on rosuvastatin for primary prevention in individuals 70 years of age or older: the JUPITER trial. *European Society of Cardiology 2009 Congress*; August 31, 2009; Barcelona, Spain. <http://www.theheart.org/article/1000965.do>.
- Mora S., Glynn R.J., Ridker P.M. Rosuvastatin for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated hsCRP and low LDL: sex-specific outcomes from the JUPITER trial *Circulation*. 2009; 120: S500-S501.
- Glynn R.J., Danielson E., Fonseca F. et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism // *N Engl J Med*. 2009; 360: 1851-61.
- Ridker P.M., Glynn R.J. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: the JUPITER trial. *International Stroke Conference 2009*; February 19, 2009; San Diego, CA. Abstract 140. <http://www.theheart.org/article/943345.do>.
- Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder RE et al. for the AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis // *N Engl J Med*. 2009; 360: 1395-407.
- Wanner C., Krane V., Marz W. et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis // *N Engl J Med*. 2005; 353: 238-48.
- Strippoli G.F., Craig J.C. Sunset for Statins after AURORA? // *N Engl J Med*. 2009; 360: 1455-57.
- Yusuf S., Pais P., Afzal R. et al. Effects of a poly pill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial // *Lancet*. 2009; 373: 1341-51.
- Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E. et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; 338: b2376.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet*. 2009; 373: 1849-60.
- Meyers D.G., Neuberger J.S., He J. Cardiovascular effects of bans of smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(14): 1249-55.
- Di Sciascio G., Patti G., Pasceri V. et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 558-65.
- Taylor A.J., Villines T.C., Stanek E.J. et al. Extended-release Niacin or Ezetimibe and carotid intima-media thickness // *N Engl J Med*. 2009; 361: 2113-2122.
- Blumental R.S., Michos E.D. The HALTS trials – halting atherosclerosis or halted too early? *N Engl J Med*. 2009; 361: 2178-2180.
- Kastelein J.J., Bots M.L. Statin therapy with ezetimibe or niacin in high risk patients // *N Engl J Med*. 2009; 361: 2180-2183.

О.В. АВЕРКОВ,
Ж.Д. КОБАЛАВА
РУДН, Москва

Антитромботическое лечение в кардиологии: возможность использования новых средств и новых подходов к терапии

Антитромботические медикаментозные вмешательства, являющиеся неотъемлемым элементом лечения многих заболеваний сердца, считаются обоюдоострым оружием. Наряду с уменьшением риска неблагоприятных событий, связанных с тромбозом, применение их сопряжено с увеличением риска кровотечений. Основу широко применяемого медикаментозного антитромботического лечения составляют антикоагулянты и средства, направленные на ослабление активности тромбоцитов. Ежегодно десятки тысяч больных принимают участие в оценке эффективности и безопасности новых антитромботических средств и новых подходов к использованию уже одобренных к применению препаратов.

Наряду с результатами крупных исследований среди новостей оказываются и изменения рекомендательных документов.

ДОПОЛНЕНИЕ К АМЕРИКАНСКОМУ РУКОВОДСТВУ ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ОИМ С ПОДЪЕМАМИ ST

В ноябре 2009 г. американские Ассоциация сердца, Коллегия кардиологов и Общество по сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательствам выпустили обновление руководства по лечению больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемами ST (1). В очередном документе отражено отношение экспертов к результатам исследований, появившихся после

предыдущего обновления (2007), но без учета результатов наиболее «свежих» исследований, представленных во второй половине 2009 г. Изменения касаются и антитромботического лечения.

Среди ключевых моментов этого документа – появление прямого ингибитора тромбина бивалирудина как антикоагулянта, используемого при первичном чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) (класс доказательств I, уровень B), особенно у больных с высоким риском кровотечений (класс IIa, уровень B). Данное дополнение – первый рекомендательный документ, допускающий применение вместо клопидогреля нового тиенопиридина – празугреля.

Кроме того, в дополнении к действующим рекомендациям уточнены детали использования клопидогреля, расширены сроки применения тиенопиридинов (клопидогреля или празугреля) после коронарного стентирования: до 12 месяцев после установки простого металлического стента (класс I, уровень B) и более 15 месяцев после имплантации стента, выделяющего лекарства (класс IIb, уровень C).

К сожалению, при создании любых рекомендательных документов время, затраченное на многократное экспертное «взвешивание» и обсуждение новых данных, достаточно велико. И даже при очень оперативных сборе и обработке данных эта задержка ведет к тому, что публикация документа, как правило, совпадает и даже отстает от появления новой информации,

делающей некоторые положения руководства устаревшими уже в момент их появления.

Наиболее значимыми событиями 2009 года в области антитромботических вмешательств следует признать достижения в профилактике эмболических осложнений и прежде всего ишемического инсульта у больных с мерцательной аритмией и появление новых антитромботических средств и новых подходов к применению уже известных средств этого класса у больных с острыми коронарными синдромами (ОКС).

ИССЛЕДОВАНИЕ RE-LY: НАЙДЕНА АЛЬТЕРНАТИВА ВАРФАРИНУ

Без сомнений, новостью номер один следует считать результаты исследования RE-LY (2), в которых выявлена потенциальная замена антагонистам витамина K, прежде всего варфарину, многие годы являвшимся безальтернативным средством предотвращения тромбэмболических осложнений у больных с мерцательной аритмией. До 2009 г. общепризнанным было не только преимущество варфарина перед другими доступными к этому времени вмешательствами, но и неизбежное при применении не прямых антикоагулянтов увеличение риска геморрагических событий, в том числе крупных и угрожающих жизни. На практике менее половины больных с мерцательной аритмией, имеющих показания к антикоагулянтной терапии, получают варфарин или его аналоги.

Главным ограничением широкого применения варфарина и других препаратов этого класса, наряду с обоснованной боязнью кровотечений, является сложность их использования, обусловленная выраженной вариабельностью индивидуального ответа больного, узким «терапевтическим интервалом» основного действия препарата, необходимостью в достаточно частом коагулологическом контроле для обеспечения эффективности и безопасности лечения, многочисленными лекарственными и пищевыми взаимодействиями. Большинство этих недостатков лишен дабигатран, прямой ингибитор тромбина, предназначенный, как и непрямые антикоагулянты, для приема внутрь и уже имеющий доказательства целесообразности его применения в профилактике венозных тромбоэмболий в травматологии и ортопедии.

В исследовании RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagu-

lant therapy – «Рандомизированная оценка длительной антикоагулянтной терапии»), задуманным с использованием гипотезы демонстрации не-превосходства (non-inferiority), или равенства, сравниваемых вмешательств, с декабря 2005 г. включено 18113 пациентов с мерцательной аритмией и высоким или умеренным риском инсульта. Они были рандомизированы в три группы. В одной из них больным открыто (без «ослепления» и плацебо-контроля) подбирались и поддерживалась доза варфарина с целевым значением международного нормализованного отношения (МНО) от 2 до 3. В двух других больным «вслепую» назначалась одна из двух, отобранных на основании более ранних исследований, доз дабигатрана: 110 мг 2 раза в день или 150 мг 2 раза в день. Медиана продолжительности лечения и наблюдения составила 2 года. Основными событиями, частоту которых сравнивали в изучавшихся группах

больных, были выбраны инсульт и системные (артериальные) эмболии. Кроме того, сопоставляли частоту кровотечений, в том числе внутримозговых, и некоторых других событий, среди которых инфаркт миокарда и смертельные исходы.

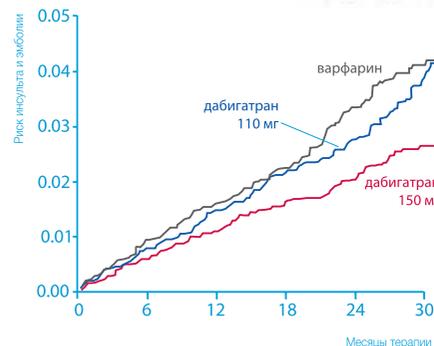
Ежегодная частота инсульта и/или системных эмболий составила 1,69% в группе варфарина; 1,53% в группе меньшей дозы дабигатрана и 1,11% в группе больных, получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день. Полупроцентное абсолютное преимущество большей дозы дабигатрана перед варфарином оказалось статистически значимым: относительный риск составил 0,66 с 95% доверительным интервалом от 0,53 до 0,82 и, исходя из гипотезы превосходства, значением $p < 0,001$. Меньшая доза дабигатрана не уступала варфарину: относительный риск составил 0,91 с 95% доверительным интервалом от 0,74 до 1,11 ($p < 0,001$, исходя из гипоте-



Исследование RE-LY® показало превосходство дабигатрана этексилата над варфарином в профилактике инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий¹



- Снижение риска: *
 - любых инсультов и эмболий на 34%
 - сердечно-сосудистой смертности на 15%
- Более низкая частота кровотечений при длительной терапии**



«Теперь у нас есть препарат, который обеспечивает более надежную защиту от инсульта в сочетании с меньшим риском кровотечений»

профессор Стюарт Каннолли,
один из медицинских руководителей RE-LY, Канада

¹ Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 361. Представлены данные по дабигатрану этексилату в дозе 150мг (*) и 110 мг (**)

Дополнительная информация компании Boehringer Ingelheim: Прадакса® (дабигатрана этексилат) не зарегистрирована для применения с целью профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Данная информация предоставлена только с целью повышения квалификации профессиональных работников здравоохранения.

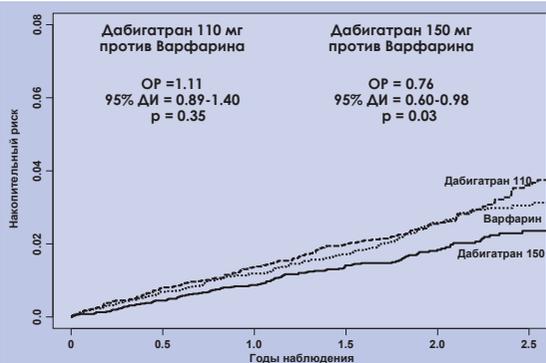


Рисунок 1. Ишемический/неопределенный инсульт в исследовании RE-LY (OR – относительный риск, ДИ – доверительный интервал)

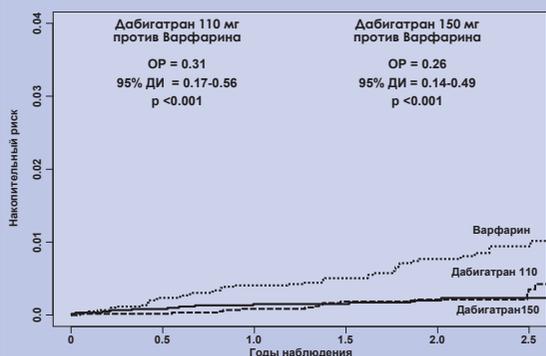


Рисунок 2. Геморрагический инсульт в исследовании RE-LY (OR – относительный риск, ДИ – доверительный интервал)

зы не-превосходства).

Дабиगतран, используемый без какого-либо коагулологического контроля, имел преимущество перед дозируемым по результатам определения МНО варфарином не только с позиций профилактики эмболических осложнений (рисунок 1), но и с позиций геморрагической безопасности: ежегодная частота крупных кровотечений составила 3,36% в группе варфарина, 2,71% в группе 110 мг дабиगतрана ($p = 0,003$) и 3,11% на фоне 150 мг дабиगतрана ($p = 0,31$). Ежегодная частота геморрагических инсультов составила 0,38%, 0,12% ($p < 0,001$) и 0,10% ($p < 0,001$) соответственно (рисунок 2).

Важным итогом исследования оказалась заметная, хотя и недостоверная с позиций статистики, разница в частоте смертельных исходов. За

каждый год наблюдения умирали 4,13% больных в группе варфарина, 3,75% в группе дабиगतрана 110 мг ($p = 0,13$) и 3,64% в группе дабиगतрана 150 мг ($p = 0,051$).

Таким образом, применение меньшей дозы дабиगतрана в сравнении с использованием варфарина у больных мерцательной аритмией сопровождалось сходной частотой инсультов и эмболий, но несло с собой меньшую угрозу геморрагических осложнений, включая меньший риск внутримозговых кровоизлияний. Использование большей дозы дабиगतрана (150 мг 2 раза в день) вело к наименьшему риску инсульта и эмболий (в сравнении с варфарином и дозой дабиगतрана в 110 мг 2 раза в день) и формально не имело преимуществ по частоте крупных кровотечений перед варфарином: относительный риск желудочно-кишечных кровотечений увеличился на 50% ($p < 0,001$), но одновременно с этим достоверно меньшей, чем в группе варфарина, была частота угрожающих жизни и внутримозговых кровотечений.

Таким образом, в одном исследовании были найдены более эффективный и более безопасный подходы к профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с мерцательной аритмией (большая и меньшая дозы дабиगतрана соответственно), что, без сомнений, расширяет возможности адаптации адекватной антикоагулянтной терапии к индивидуальным особенностям больного.

Не следует забывать и о том, что применение дабиगतрана не требует контроля за коагулологическими показателями. Последнее создает условия для более широкого применения антикоагулянта за счет присоединения его к лечению больных, у которых изменение дозы варфарина на основании регулярного определения МНО не представляется возможным. Среди возможных ограничений широкого и длительного применения дабиगतрана в России может оказаться стоимость препарата. Дабиगतран, в отличие от варфарина, требует

приема 2 раза в день, что, наряду с более частым развитием признаков диспепсии и большей частотой преждевременного прекращения приема препарата, зарегистрированными в исследовании RE-LY, может существенно повлиять на compliance больных.

Следует вспомнить, что предшественник дабиगतрана – ксимелагатран уже получал одобрение для применения его у больных с мерцательной аритмией на основании результатов исследований, в которых он сравнивался с варфарином. Ксимелагатран был даже зарегистрирован в России. Через очень короткое время он был отозван с рынка из-за появившихся сообщений о его гепатотоксичности, включая случаи, угрожающие жизни больных. В исследованиях, ставших основаниями для регистрации ксимелагатрана, угроза потенциальной гепатотоксичности проявлялась в лабораторных данных в виде заметного повышения активности трансаминаз у существенной части больных. Для осознания реальных последствий этого лабораторного феномена потребовался выход препарата на рынок.

В обсуждаемом исследовании RE-LY на основании регулярной оценки активности печеночных трансаминаз не было получено указаний на гепатотоксичность дабиगतрана. Некоторые эксперты считают, что достаточно короткая длительность лечения (2 года) не дает оснований говорить о долгосрочной безопасности в отношении печеночных эффектов дабиगतрана. Среди других «слабых мест» в замысле и результатах исследования Re-LY: открытие, а не ослепленное, сравнение варфарина и дабиगतрана, а также требующая внятного объяснения большая, чем при использовании варфарина, частота развития инфаркта миокарда в каждой из групп больных, получавших дабиगतран.

Как бы то ни было в будущем, результаты исследования RE-LY впервые за много лет обозначили возможность использования у больных мерцательной аритмией альтернативного непрямым анти-

коагулянтам антитромботического средства. Выявленные преимущества дабигатрана перед варфарином, а не равенство этих двух средств, как это предусматривалось первоначальным замыслом испытания RE-LY, существенно усложнили жизнь организаторам других, еще продолжающихся исследований по сравнению новых антикоагулянтов с варфарином у этой категории больных.

Эти сложности распространяются прежде всего на испытания пероральных ингибиторов десятого фактора (апиксабана и ривароксабана), изучение которых с участием многих тысяч больных проходит в исследованиях с использованием гипотезы non-inferiority. В случае подтверждения этой гипотезы отсутствие преимуществ этих средств перед варфарином на уровне эффективности и безопасности, заведомо более высокая, чем у варфарина, стоимость и наличие на рынке средства с уже доказанными преимуществами (дабигатран) создаст серьезные трудности с внедрением этих новых антикоагулянтов в реальную практику. Вероятность возникновения подобных трудностей достаточно велика, несмотря на большую, чем у варфарина, простоту применения новых средств (фиксированные, как и у дабигатрана, дозы, отсутствие необходимости в коагулологическом контроле): разрешающие инстанции могут потребовать от производителей проведения новых исследований по сравнению этих средств с дабигатраном.

ИССЛЕДОВАНИЕ PLATO: ЕЩЕ ОДНА ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ЗАМЕНА КЛОПИДОГРЕЛЯ ПРИ ОКС

Следующей по значимости новостью антитромботического лечения в 2009 г. следует признать результаты исследования PLATO (PLAtelet inhibition and patient Outcomes – «Подавление тромбоцитов и исходы (наблюдения) у больных») (3), выполненного у больных ОКС. В нем предпринята весьма успешная попытка потеснить еще один обще-

признанный антитромботический препарат – клопидогрел, безоговорочно входящий в современные стандарты лечения больных с любым вариантом и любой стратегией ведения больных ОКС. В качестве средства, призванного заменить клопидогрел, в данном исследовании выбран тикагрелор. Тикагрелор – новый антитромбоцитарный препарат, являющийся, как и клопидогрел, ингибитором тромбоцитарных P2Y₁₂-рецепторов к аденозиндифосфату, но отличающийся от него прямой (без образования активного метаболита путем печеночного метаболизма) и обратимой блокадой рецептора. Эти различия, по данным исследований, предшествовавших PLATO, позволяют добиваться более быстрого и более выраженного, чем у стандартных доз клопидогреля, подавления активности тромбоцитов с возможностью более быстрого прекращения действия препарата в случае развития кровотечения или ситуации с высоким риском кровотечения.

Последний факт особенно актуален для больных ОКС, подвергаемых экстренным операциям шунтирования коронарных артерий. В исследовании PLATO 18624 больные, госпитализированные с ОКС (с подъемами или без подъемов сегмента ST), с использованием двойного слепого метода и рандомизации были разделены на 2 группы. В одной из них применялось стандартное лечение, частью которого был клопидогрел (300 мг нагрузочная доза для большинства больных, затем 75 мг в сутки), в другой вместо клопидогреля использовался тикагрелор (180 мг нагрузочная доза, затем 90 мг 2 раза в сутки). Длительность сравнения – 12 месяцев. Основная конечная точка наблюдения, как это чаще всего принято в подобных исследованиях, была составной и включала смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт. В итоге исследования суммарная частота этих событий составила 9,8% у получавших тикагрелор и 11,7% у получавших клопидогрел (отношение рисков 0,84; 95% дове-

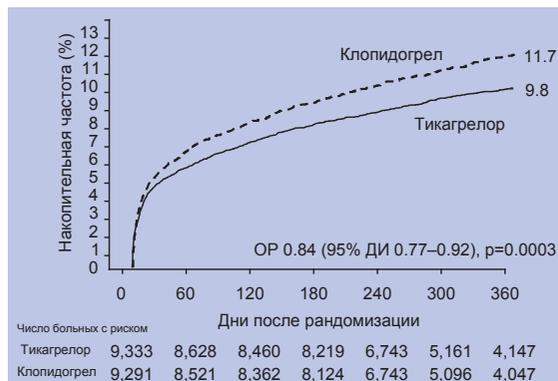


Рисунок 3. Кривая Каплан–Майера, оценивающая время до первого события (объединены сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт) в исследовании PLATO (ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал)

рительный интервал 0,77 до 0,92; $p < 0,001$).

Анализ по предопределенным до начала исследования дополнительным конечным точкам наблюдения выявил другие достоверные отличия, включая разницу по частоте инфаркта миокарда (5,8% в группе тикагрелора против 6,9% в группе клопидогреля, $p = 0,005$), смерти от сердечно-сосудистых причин (4,0% против 5,1%, $p = 0,001$), но без достоверных различий в частоте инсульта (1,5% против 1,3%, $p = 0,22$). Наиболее убедительным аргументом в пользу тикагрелора следует считать меньшую частоту случаев смерти от любой причины (4,5% в группе тикагрелора против 5,9% в группе клопидогреля; $p < 0,001$). На современном этапе абсолютное снижение смертности на 1,5% можно признать уникальным, учитывая, что зарегистрировано оно в условиях сравнения не с плацебо, а с активным лечением, считавшимся на момент проведения исследования стандартом оказания помощи больным ОКС.

Примечательно, что снижение риска ишемических событий с помощью тикагрелора было достигнуто без статистически значимого увеличения риска крупных геморрагических осложнений (11,6% в группе тикагрелора и 11,2% в группе клопидогреля; $p = 0,43$) (рисунок 3). Более детальный анализ наибо-

лее тяжелых кровотечений оставляет двойственное впечатление о геморрагической безопасности тикагрелора. С одной стороны, его применение сопровождалось несколько большей частотой внутричерепных кровотечений (26 случаев – 0,3% против 14 случаев – 0,2% в группе клопидогреля, $p = 0,06$), при этом разница по числу смертельных внутричерепных кровотечений была десятикратной и статистически значимой (11 случаев – 0,1% в группе тикагрелора и только 1 случай – 0,01% в группе клопидогреля, $p = 0,02$). Преимущество клопидогреля перед тикагрелором по этому крайне важному показателю с лихвой компенсировалось существенно большей частотой смертельных кровотечений других локализаций (9 – 0,1% в группе тикагрелора и 21 – 0,3% в группе клопидогреля; $p = 0,03$). Использование тикагрелора сопровождалось достоверно большей частотой крупных кровотечений, не связанных с операциями коронарного шунтирования (4,5% в группе тикагрелора и 3,8%, $p = 0,03$).

Несмотря на очевидное преимущество тикагрелора на уровне основной конечной точки исследования, ряд результатов PLATO требует прояснения. Так, в этом крупном исследовании подтвердилась способность тикагрелора вызывать одышку, ставшую основанием для прекращения лечения в 0,9% случаев (0,1% в группе клопидогреля). В субисследовании с суточным мониторингом ЭКГ по Холтеру подтвердилась отмеченная ранее более высокая частота возникновения пауз в работе желудочков сердца: паузы длительностью более 3 с встречались на первой неделе исследования у 5,8% больных в группе тикагрелора и у 3,6% больных в группе клопидогреля ($p = 0,01$). Достоверных различий между сравниваемыми группами в частоте подобных пауз на 30-й день лечения не отмечено. К настоящему времени нет никаких внятных объяснений для подобных эффектов тикагрелора, равно как и отмеченным в ходе исследования большим, чем

в группе клопидогреля, уровням креатинина и мочевой кислоты.

Отдельных объяснений может потребовать целый ряд статистически значимых взаимодействий, выявленных при анализе подгрупп: на уровне основной конечной точки исследования тикагрелор не имел преимущества перед клопидогрелем у больных, не получавших гипوليлипидемической терапии, у больных с массой тела меньше медианы (значение p для взаимодействия с основным эффектом в обоих случаях равно 0,04). Интересны и региональные различия в сравнении эффективности тикагрелора и клопидогреля: преимущество тикагрелора перед клопидогрелем было сходным с результатами исследования в целом в таких региональных объединениях, как Азия и Австралия, Южная и Центральная Америка, Европа, Ближний Восток и Африка. На территории Северной Америки (в США и Канаде) тикагрелор не только не имел преимуществ перед клопидогрелем, но и заметно уступал ему. Относительная частота событий основной конечной точки в сравниваемых группах в этой части света была на 25% выше в группе тикагрелора, чем в группе клопидогреля (11,9% в группе тикагрелора и 9,6% в группе клопидогреля, $p = 0,05$ для взаимодействия основного эффекта с «регионами»). Этот факт может создать серьезные препятствия для одобрения тикагрелора в США, а значит, и во многих других странах, разрешительные органы которых действуют с оглядкой на решения FDA. Как бы то ни было, важнейшим итогом исследования PLATO является статистически значимое и очень убедительное (на уровне абсолютных значений) снижение общей смертности при использовании у больных ОКС нового антитромбоцитарного средства тикагрелора. При использовании результатов исследования PLATO на практике (в случае одобрения) не следует забывать, что они применимы только к больным, соответствующим критериям включения в исследование. Это означает, что нет и в обозримом будущем не будет

оснований для применения тикагрелора у больных ОКС с подъемом сегмента ST, повергнутых тромболитической терапии и не получивших реперфузионного вмешательства, так как в исследовании PLATO включались исключительно больные ОКС с подъемом сегмента ST, планируемые для первичного внутрикоронарного вмешательства.

ИССЛЕДОВАНИЕ CURRENT-OASIS-7: ПОИСК ОПТИМАЛЬНЫХ ДОЗ АСПИРИНА И КЛОПИДОГРЕЛЯ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ОКС

В качестве значимой новости 2009 года в антитромботическом лечении в кардиологии следует рассмотреть и долгожданные результаты исследования CURRENT-OASIS-7, не имевшего своей целью изучение эффектов новых средств, но предназначенного расставить точки над *i* в вопросах дозирования двух основных антитромбоцитарных средств, широко используемых в лечении ОКС: аспирина и клопидогреля. Насколько это удалось, станет ясно из последующего изложения основных результатов исследования.

Исследование CURRENT OASIS-7 (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions – «Применение оптимальной нагрузочной дозы клопидогреля для уменьшения повторных событий / Оптимальная антитромбоцитарная стратегия для вмешательств») является одним из крупнейших ($n = 25087$) в истории изучения антитромбоцитарных средств. Предпосылками для его выполнения стали результаты некоторых клинико-лабораторных исследований, показавших, что использование клопидогреля в дозе, большей, чем стандартная (300 мг начальная, далее 75 мг/сут.), влечет за собой большее подавление активности тромбоцитов и уменьшает долю больных, «резистентных» к антитромбоцитарным эффектам клопидогреля. Клинические данные, подтверждающие эту гипотезу, были малоубедительными, в основ-

ном из-за небольшого числа больных, участвовавших в исследованиях с высокими дозами клопидогреля. Это не помешало экспертам сразу нескольких научных сообществ еще в 2007 году рекомендовать высокую нагрузочную дозу клопидогреля для применения ее в связи с неотложными внутрикоронарными вмешательствами у больных ОКС. Представители основного производителя клопидогреля, как и некоторые из экспертов, стоящих на позициях доказательной медицины, советовали воздерживаться от использования подобных доз до получения результатов крупных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность подобного дозирования клопидогреля.

Результаты исследования CURRENT-OASIS-7, посвященного в основной своей части проверке гипотезы о превосходстве высокой дозы клопидогреля (600 мг нагрузочная доза с последующим краткосрочным применением 150 мг/сут.) были впервые представлены на Конгрессе Европейского кардиологического общества 2009 года и к моменту написания данной статьи еще не опубликованы. Согласно замыслу исследования, больные ОКС в рамках ранней инвазивной стратегии были рандомизированы к высокой дозе клопидогреля и получали нагрузочную дозу препарата в 600 мг, после которой в течение следующих 7 дней клопидогрел в дозе 150 мг/сут., а затем до 30-го дня по 75 мг/сут. Больные, рандомизированные к получению клопидогреля по стандартной схеме, после нагрузочной дозы 300 мг в течение 30 дней принимали препарат в дозе 75 мг/сут. Кроме того, в этом исследовании была предпринята попытка разрешить давно существующий спор об эффективности и безопасности общепризнанных и так называемых «американских» доз аспирина у больных ОКС. В связи с этим в CURRENT OASIS-7 рандомизировано, но открыто сравнивались два подхода к использованию аспирина – в обычных рекомендуемых (75-100 мг) и более высоких

(300-325 мг) дозах.

С позиций доказательной медицины результаты CURRENT-OASIS-7 следует трактовать как отрицательные для больших доз клопидогреля и аспирина. В исследовании в целом различий между результатами у больных, получавших стандартные и более высокие нагрузочную и поддерживающую дозы клопидогреля, не было. Как и следовало ожидать, существенная доля больных (30%), получивших большую или стандартную нагрузочную дозу клопидогреля в рамках исследования в ожидании коронарографии и возможного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), этому вмешательству подвергнута не была, так как не нуждалась в нем либо из-за отсутствия субстрата для вмешательства, либо из-за наличия оснований для выполнения шунтирующей операции. Именно в этой подгруппе больных отсутствовали указания на преимущество удвоенной дозы клопидогреля перед стандартной (таблица 1). Основные организаторы исследования и интерпретаторы его результатов сочли возможным, несмотря на то что это противоречило начальному замыслу исследования (4), в качестве основного результата исследования рассматривать данные, полу-

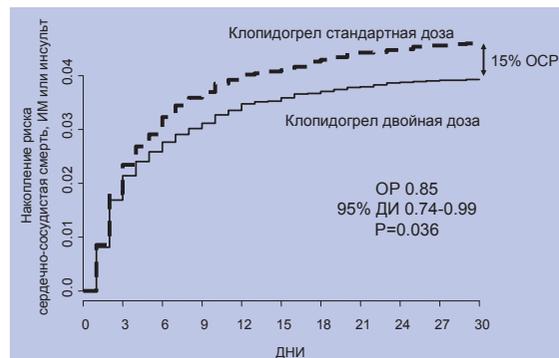


Рисунок 4. Сравнение доз клопидогреля в исследовании CURRENT-OASIS7: главная конечная точка у больных ОКС, подвергнутых ЧКВ (ИМ – инфаркт миокарда, ОСП – относительное снижение риска, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал)

ченные при сравнении разных доз клопидогреля в подгруппе больных, подвергнутых ЧКВ (рисунок 4).

В этой достаточно многочисленной группе (n = 17232) применение двойных нагрузочной и поддерживающей доз клопидогреля привело к достоверному снижению на 15% суммы событий, составлявших первичную конечную точку исследования (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт), снижением на 22% риска инфаркта миокарда (см. таблицу 1) и на 42% – риска определенного тромбоза стента. ➡

Таблица 1. Результаты CURRENT-OASIS-7: сравнение эффективности стандартной и удвоенной доз клопидогреля (основная конечная точка и ее составляющие) (5)

Конечные точки / подгруппы	Стандартная доза клопидогреля	Клопидогрел в двойной дозе	Отношение рисков (95% ДИ)
Сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт			
Все больные (n = 25087)	4,4	4,2	0,95 (0,84-1,07)
Больные с ЧКВ (n = 17232)	4,5	3,9	0,85 (0,74-0,99)
Больные без ЧКВ (n = 7855)	4,2	4,9	1,17 (0,95-1,44)
Инфаркт миокарда			
Все больные	2,2	1,9	0,86 (0,73-1,03)
Больные с ЧКВ	2,6	2,0	0,78 (0,64-0,95)
Больные без ЧКВ	1,4	1,7	1,25 (0,87-1,79)
Сердечно-сосудистая смерть			
Все больные	2,2	2,1	0,96 (0,81-1,14)
Больные с ЧКВ	1,9	1,9	0,96 (0,77-1,19)
Больные без ЧКВ	2,8	2,7	0,96 (0,74-1,26)
Инсульт			
Все больные	0,5	0,5	0,99 (0,70-1,39)
Больные с ЧКВ	0,4	0,4	0,88 (0,55-1,41)
Больные без ЧКВ	0,8	0,9	1,11 (0,68-1,82)

Таблица 2. Кровотечения при сравнении режимов дозирования клопидогреля у больных, подвергнутых ЧКВ, в исследовании CURRENT-OASIS-7 (5)

Геморрагические осложнения	Стандартная доза клопидогреля (n = 8684)	Клопидогрел в двойной дозе (n = 8548)	Отношение рисков (95% ДИ)
Крупное кровотечение по классификации TIMI	0,5%	0,5%	1,06 (0,70-1,61)
Крупное кровотечение по классификации CURRENT	1,1%	1,6%	1,44 (1,11-1,86)
Тяжелое кровотечение по классификации CURRENT	0,8%	1,1%	1,39 (1,02-1,90)
Кровотечение, приведшее к смерти	0,15	0,07%	0,47 (0,18-1,23)
Внутричерепное кровотечение	0,035	0,046	1,35 (0,30-6,04)
Трансфузия эритроцитов > 2 доз	0,91	1,35	1,49 (1,11-1,98)
Крупное кровотечение, связанное с коронарным шунтированием	0,1	0,1	1,69 (0,61-4,7)

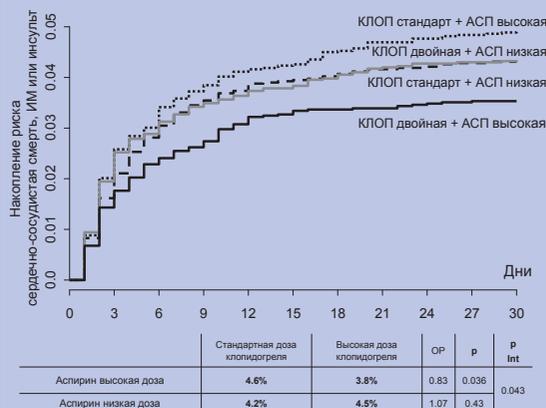


Рисунок 5. Частота неблагоприятных исходов (главная конечная точка) при сравнении разных доз клопидогреля и аспирина и их сочетания у больных ОКС, подвергнутых ЧКВ, в исследовании CURRENT-OASIS-7 (КЛОП – клопидогрел, АСП – аспирин, ОР – относительный риск, p int – статистическая значимость для взаимодействия (однонаправленности результата на уровне подгрупп и основного результата))

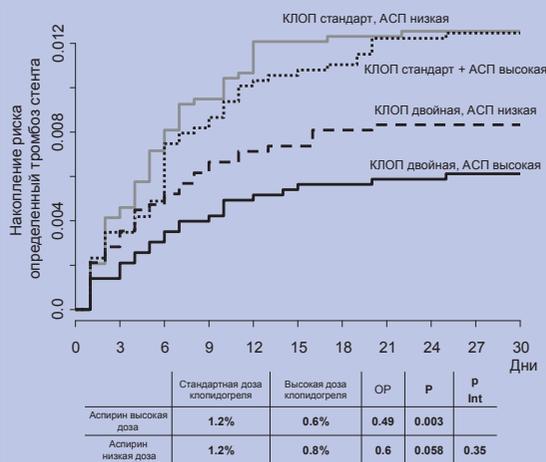


Рисунок 6. Частота тромбоза стентов при сравнении разных доз клопидогреля и аспирина и их сочетания у больных ОКС, подвергнутых ЧКВ, в исследовании CURRENT-OASIS-7 (КЛОП – клопидогрел, АСП – аспирин, ОР – относительный риск, p int – статистическая значимость для взаимодействия (однонаправленности результата на уровне подгрупп и основного результата))

Применение удвоенной дозы клопидогреля сопровождалось увеличением частоты крупных кровотечений, оцениваемых по созданной в рамках исследования CURRENT-OASIS-7 классификации, а также ростом потребности в переливании препаратов крови (таблица 2).

Основной вывод, касающийся сравнения двух режимов дозирования клопидогреля, в исследовании CURRENT: удвоение нагрузочной дозы клопидогреля с последующим краткосрочным удвоением его поддерживающей дозы у больных ОКС в рамках ранней инвазивной стратегии не сопровождается статистически значимым улучшением клинических результатов.

В подгруппе больных, подвергнутых в рамках ранней инвазивной стратегии ЧКВ, подобное дозирование клопидогреля, при сравнении его со стандартным режимом, ведет к снижению риска крупных ишемических событий и тромбоза стента. Это снижение риска ишемических событий достигается ценой увеличения риска крупных кровотечений. Вполне очевидно, что именно этот режим будет призван отстаивать позиции клопидогреля в противостоянии с новыми антиагрегантами (тикагрелором, празугрелом и другими) если не в рамках исследований с прямым сравнением этих средств, то в рамках многочисленных дискуссий на эту тему.

Большое число больных, включенных в исследование CURRENT, позволило выявить ряд статистически значимых взаимодействий на уровне анализа подгрупп. Первое и главное для этого исследования взаимодействие на уровне подгрупп больных, подвергнутых и не подвергнутых ЧКВ, фактически из-

ложено и в какой-то мере обсуждено выше. В исследовании, задуманном с применением факториала 2 × 2, нельзя отменить различия в эффектах удвоенной дозы клопидогреля в зависимости от использованной в рандомизированном режиме дозы аспирина. Оказалось, что удвоенная доза клопидогреля оказывает выявленное в подгруппе больных, подвергнутых ЧКВ, положительное влияние на суммарный риск основных ишемических событий только в присутствии большей (из двух сравниваемых) доз аспирина (рисунок 5).

Взаимодействие доз аспирина с эффектами сравниваемых доз клопидогреля было статистически значимым, но интерпретаторы полученных результатов сочли его несущественным, так как подобное взаимодействие отсутствовало на уровне другой, более чувствительной, по их мнению, вторичной конечной точки наблюдения – частоте тромбозов стента (рисунок 6) и суммы случаев тромбоза стентов и инфарктов миокарда.

Еще одно статистически значимое взаимодействие не удалось отменить и на этом уровне. Оказалось, что удвоенная доза клопидогреля имеет преимущество перед стандартной исключительно в подгруппе курящих на момент включения в исследование больных. На уровне некурящих больных ОКС, а таковых в данном анализе было абсолютное большинство (10845 из 17232 подвергнутых ЧКВ), преимущество удвоенной дозы отсутствовало. Это взаимодействие подкреплено не только статистическими данными, но и результатами подобного анализа в ранее выполненных исследовани-

ях, составляющих доказательную базу стандартного режима дозирования клопидогреля: польза от его использования отсутствовала в подгруппе некурящих в исследованиях CREDO и CLARITY-TIMI28.

Результаты второй части исследования CURRENT, посвященные открытому сравнению двух доз аспирина, на первый взгляд, однозначны и указывают на целесообразность использования большей дозы: в исследовании не было обнаружено статистически значимых различий по эффективности или по частоте кровотечений при применении аспирина в дозах 75-100 мг и 300-325 мг (таблица 3). С другой стороны, большая доза была ничем не хуже рекомендуемой низкой. Более того, при беглом взгляде на таблицу 3 обращает внимание стойкая тенденция к меньшему числу неблагоприятных исходов именно в группе большей дозы (даже по частоте крупных кровотечений по TIMI). Примечательно, что своего максимума эта тенденция, представляющаяся в графическом виде очень внушительной, достигла на уровне самого важного показателя эффективности и безопасности вмешательства – сравнения общей смертности в двух группах аспирина (рисунок 7). Эти данные, наряду с информацией о бесполезности удвоенной дозы клопидогреля на фоне стандартной (низкой) дозы аспирина, полученной в этом же исследовании, оставляют шанс на существование для большей дозы аспирина, особенно там, где эта доза была популярной до завершения исследования CURRENT-OASIS-7.

ИССЛЕДОВАНИЯ CHAMPION-PCI И CHAMPION-PLATFORM: ПРОВАЛ КАНГРЕЛОРА ИЛИ НЕУДАЧНЫЙ ЗАМЫСЕЛ ИССЛЕДОВАНИЙ?

Кангрелор, как и тикагрелор, являясь мощным, нетиенопиридиновым блокатором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, предполагает наличие нескольких уникальных особенностей, среди которых возможность парентерального (внутривенного) введения, обратимость действия и короткий период полужизни (от 3 до 5 минут). Из-за отсутствия необходимости в дополнительных превращениях после попадания в организм использование кангрелора предусматривает близкое к полному подавление активности тромбоцитов с очень быстрым наступлением этого эффекта. Из-за того что антитромбоцитарное действие кангрелора может быть полностью устранено через 30-50 минут после прекращения его введения, этот препарат может иметь преимущества у тех больных, у кого по данным коронароангиографии требуется быстрое подавление активности тромбоцитов в связи с ЧКВ и у кого может потребоваться быстрое прекращение этого действия (чаще всего при возникновении необходимости в экстренной шунтирующей операции).

Оценка кангрелора на ранних стадиях изучения выявила возможность очень выраженного, быстрого и безопасного подавления активности тромбоцитов у больных с ОКБ без подъемов ST, не подвергавшихся ЧКВ (6, 7). Фармакодинамическое сравнительное исследование кангрелора и абциксимаба (блокатора гликопротеиновых IIb/

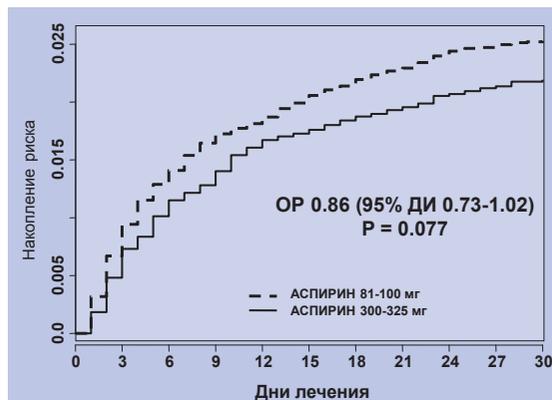


Рисунок 7. Общая смертность при сравнении доз аспирина у больных ОКБ в исследовании CURRENT-OASIS-7
(ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал)

IIIa рецепторов тромбоцитов, широко используемого при ЧКВ с высоким риском осложнений) у больных, подвергнутых ЧКВ, показало тенденцию к меньшей продолжительности времени кровотечения при использовании кангрелора. Дальнейшее изучение этого препарата происходило в рамках плацебо-контролируемых исследований CHAMPION-PCI (Clinical Trial Comparing Cangrelor to Clopidogrel in Subjects Who Require Percutaneous Coronary Intervention) (8) и CHAMPION-PLATFORM (Clinical Trial Comparing Treatment with Cangrelor (in combination with usual care) to Usual Care, in Subject, who Require Percutaneous Coronary Intervention) (9). Оба исследования были прекращены досрочно из-за низкой вероятности статистически значимой демонстрации преимущества кангрелора перед лечением, обозначенным как стандартное. В первом из них (CHAMPION-PCI) 8877 больных ОКБ, планируемых для ЧКВ,

Таблица 3. Результаты сравнения доз аспирина в исследовании CURRENT-OASIS-7: основные события и кровотечения (5)

События	Аспирин 75-100 мг	Аспирин 300-325 мг	Отношение рисков (95% ДИ)
Сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт (n = 25087)	4,4	4,2	0,96 (0,85-1,08)
Больные с ЧКВ (n = 17232)	4,2	4,1	0,98 (0,84-1,13)
Больные без ЧКВ (n = 7855)	4,7	4,4	0,92 (0,75-1,14)
Тромбоз стента	2,1	1,9	0,91 (0,73-1,12)
Крупные кровотечения по TIMI	1,03	0,97	0,94 (0,73-1,21)
Крупные кровотечения по классификации CURRENT	2,3	2,3	0,99 (0,84-1,17)
Тяжелые кровотечения по классификации CURRENT	1,7	1,7	1,00 (0,83-1,21)

были рандомизированы к применению кангрелора (внутривенно с началом за 30 минут до процедуры и продолжением в течение двух часов после ЧКВ и применением после окончания инфузии 600 мг клопидогреля внутрь) и к применению клопидогреля (600 мг внутрь за 30 минут до ЧКВ). Внутрикоронарные вмешательства были выполнены у 8716 больных. Несмотря на тенденцию к меньшей частоте развития второй конечной точки (смерти от всех причин, Q-инфаркта миокарда, реваскуляризации при выявлении ишемии), частота главной конечной точки (смерти от всех причин, все случаи инфаркта миокарда, реваскуляризации при выявлении ишемии) через 48 часов от начала лечения составила 7,1% в группе клопидогреля и 7,5% в группе кангрелора (отношение шансов 1,05, 95% ДИ 0,88-1,24, $p = 0,59$). В группе кангрелора было больше крупных кровотечений (недостаточно по критериям ACUITY и TIMI), а число угрожающих жизни кровотечений (по критериям GUSTO) было практически одинаковым.

В более обнадеживающем исследовании CHAMPION-PLATFORM 5362 больных, в основном с ОКС без подъемов сегмента ST, ранее не получавших клопидогрел, были рандомизированы к применению кангрелора или плацебо во время выполнения ЧКВ с последующим применением 600 мг клопидогреля у всех больных. Через 48 часов от начала лечения зарегистрирована отчетливая тенденция к снижению частоты главной конечной

точки исследования (смерти от всех причин, все случаи инфаркта миокарда, реваскуляризации при выявлении ишемии) – 7% в группе кангрелора и 8% в группе плацебо (отношение шансов 0,87, 95% ДИ 0,71-1,07, $p = 0,17$) и статистически значимое (трехкратное) снижение риска определенного тромбоза стента и общей смертности. В этом исследовании при использовании кангрелора отмечено существенное увеличение риска крупных кровотечений (критерии ACUITY) и тенденция к большей частоте необходимости в переливании препаратов крови.

Таким образом, оба исследования не выявили преимущества кангрелора на уровне главной конечной точки исследований. По мнению экспертов (10), одной из главных ошибок замысла исследований было применение клопидогреля не перед диагностической ангиографией, а перед или после ЧКВ, а кангрелора не сразу после диагностической ангиографии (в ожидании выбора шунтирующей или внутрисосудистой реваскуляризации), а непосредственно перед или во время ЧКВ. Изменение замысла позволило бы оценить вклад быстрого прекращения антитромбоцитарного действия препарата в снижение геморрагического риска в случае отказа от ЧКВ. Кроме того, критике подвергнута и продолжительность введения препарата. Высказано предположение, что более эффективной могла оказаться более продолжительная инфузия кангрелора с постепенным снижением дозы.

Тем не менее, в свете появления тикагрелора и его успехов, большая часть преимуществ кангрелора выглядит малоубедительной и будущее этого препарата оценивается скептически (10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты крупных исследований в области антитромботической терапии, представленные в 2009 году, демонстрируют прежде всего возможности по дальнейшему совершенствованию этой важной части лечения кардиологических больных. Наступление на стандартные средства, составляющие существующий арсенал антитромботических средств, оказалось успешным как в случае с длительной антикоагулянтной терапией при мерцательной аритмии (исследование RE-LY), так и в случае с улучшением эффективности и безопасностью лечения, направленного на подавление активности тромбоцитов у больных ОКС (в основном подвергаемых раннему инвазивному лечению) (исследование PLATO). Для лекарств, представляющих действующие стандарты лечения, например аспирина и клопидогреля, также существуют возможности по улучшению их эффективности, что в какой-то мере продемонстрировано в результатах исследования CURRENT-OASIS-7. Для окончательного представления о возможностях использования новых средств для лечения больных остается дожидаться информации об их стоимости, а также официальных одобрения и регистрации. 

Литература

1. Kushner F.G., Hand M., Smith S.C. et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 2205-2241.
2. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-51.
3. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N Engl J Med.* 2009; 361. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327.
4. Mehta S., Bassnd J.-P., Chrolavicus S. et al on behalf of the CURRENT-OASIS7 committee. Design and rationale of CURRENT-OASIS7: A randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy // *Am Heart J.* 2008; 156: 1080-1088.
5. O'Riordan M. CURRENT-OASIS-7: Benefit to doubling clopidogrel dose in ACS patients undergoing PCI. *Theheart.org.* August 30, 2009.
6. Jacobsson F., Swahn E., Wallentin L., Ellborg M. Safety profile and tolerability of intravenous AR-C69931MX, a new anti-platelet drug, in unstable angina pectoris and non-Q-wave myocardial infarction. *Clin Ther.* 2002; 24: 752-765.
7. Greenbaum A.B., Grines C.L., Bittl J.A., Harrington R.A., Emanuelsson H., Weaver W.D. Initial experience with an intravenous P2Y12 platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from a 2-part, phase II, multicenter, randomized, placebo- and active-controlled trial // *Am Heart J.* 2006; 151.
8. Harrington R.A., Stone G.W., McNulty S. et al. Platelet inhibition with canrelor in patients undergoing PCI // *N Engl J Med.* 2009; 361.
9. Bhatt D.L., Lincoff A.M., Gibson C.M. et al. Intravenous platelet blockade with canrelor during PCI // *N Engl J Med.* 2009; 361.
10. Kastrati A., Ndrepepa G. Cangrelor – A Champion Lost in Transaction? // *N Engl J Med.* 2009; 361.

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Всероссийское научное общество кардиологов

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Новые возможности в диагностике, лечении и снижении смертности от ССЗ»

2-3 июня 2010 г.

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава,
Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 А

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ

- Перспективы первичной и вторичной профилактики заболеваний сердца и сосудов
 - Разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов и методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний
 - Современные стандарты диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний
 - Острый коронарный синдром
 - Нарушения ритма сердца
 - Тромбозы и тромбоэмболии
 - Тактика ведения пациентов при кризах и нарушениях мозгового кровообращения
 - Кардиохирургия
 - Организация оказания неотложной помощи при ССЗ
- В работе конференции будут рассмотрены самые современные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний в России и за рубежом

В конференции примут участие известные Российские ученые – кардиологи, неврологи, кардиохирурги, эндокринологи, терапевты, а также зарубежные специалисты.

Оргкомитет: (495)414-62-70, тел./факс (495) 414-62-14, (499) 149-08-51;
e-mail: congress@cardioweb.ru, Snn_cardio@mail.ru.

Информация о тезисах для публикации:

Тезисы для публикации принимаются с 15 февраля до 25 апреля 2010 г. Тезисы представляются на русском языке. Ранее опубликованные тезисы печататься не будут. Тезисы предоставлять только в электронном виде на сайт www.cardioweb.ru. Публикация тезисов – бесплатно.

Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ,

д.м.н., профессор

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины
Федерального агентства
по высокотехнологичной
медицинской помощи,
Москва

Блокаторы РААС В клинической практике: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

В последние годы в клинической практике все чаще назначаются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). И это вполне естественно, поскольку РААС играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. К блокаторам РААС, как известно, относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II АТ₁ (АРА).

Ингибиторы АПФ давно применяются в клинической практике. На протяжении последнего десятилетия проведены многочисленные исследования, в которых изучалась клиническая эффективность ингибиторов АПФ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Результаты этих исследований нашли отражение в отечественных рекомендациях, согласно которым ингибиторы АПФ рекомендовано применять у больных артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, острым и перенесенным инфарктом миокарда и диабетической нефропатией (1, 2).

Что касается АРА, то за последние годы этот класс препаратов сделал

огромный скачок вперед в плане приобретения новых ниш в различных клинических ситуациях. Если раньше этот класс препаратов пребывал в тени ингибиторов АПФ (их назначение при артериальной гипертензии (АГ) ограничивалось в основном ситуациями, связанными с побочными эффектами приема ингибиторов АПФ), то в настоящее время ниша их применения достаточно обширная (таблица 1).

Обращают на себя внимание новые показания для применения АРА: профилактика мерцательной аритмии и хроническая сердечная недостаточность. Чтобы лучше понять возможности АРА, необходимо вспомнить их механизм действия. Он, как известно, заключается в блокировании АТ₁-рецепторов ангиотензина II, через которые осуществляются основные негативные эффекты этого гормона. При этом, в отличие от ингибиторов АПФ, образование ангиотензина II не нарушается.

К числу негативных эффектов ангиотензина II относятся: вазоконстрикция, увеличение секреции эндотелина, стимуляция образования перекисных радикалов, гипертрофия гладкомышечных клеток, увеличение активности ингибитора тканевого активатора плазминоге-

на 1 типа. Многие из этих эффектов являются атерогенными. В то же время стимуляция ангиотензином II незаблокированных рецепторов 2 типа (АТ₂) вызывает эффекты, противоположные вышеперечисленным, а именно вазодилатацию, увеличение продукции оксида азота, стимуляцию антипролиферативных процессов. Таким образом, АРА обладают двойным положительным механизмом действия, в котором заложен мощный антиатеротромбогенный потенциал (рисунок 1).

Иллюстрацией возможностей АРА является исследование LIFE (изучение эффективности лозартана в отношении снижения достижения конечных точек у лиц с артериальной гипертензией) (3). В этом исследовании не только впервые была доказана антигипертензивная эффективность АРА в плане влияния на конечные точки, но и продемонстрированы другие их возможности.

В двойном слепом рандомизированном контролируемом международном исследовании участвовали 9193 больных с АГ и гипертрофией левого желудочка в возрасте 55-80 лет. Участники исследования были рандомизированы на две группы для получения в качестве первоначального лечения либо лозар-

Таблица 1. Рекомендации по выбору лекарственных препаратов для лечения больных АГ (2008)

Класс препаратов	Клинические ситуации в пользу применения	Абсолютные противопоказания
Антагонисты кальция недигидропиридиновые	Стенокардия, атеросклероз сонных артерий, суправентрикулярная тахикардия, МС	Атриовентрикулярная блокада II-III степени, застойная сердечная недостаточность
Ингибиторы АПФ	Застойная сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, ИБС, нефропатии, протеинурия, профилактика мерцательной аритмии, МС	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий
Блокаторы АТ ₁ -ангиотензиновых рецепторов	Гипертрофия левого желудочка, диабетическая нефропатия при СД типа 2, диабетическая микроальбуминурия, протеинурия, кашель, вызванный иАПФ, ХСН, профилактика мерцательной аритмии, МС	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий

тана, либо атенолола. Начальная доза препаратов составила соответственно 50 мг лозартана 1 раз в сутки и атенолола 50 мг 1 раз в сутки. Препараты можно было комбинировать с гидрохлоротиазидом – 12,5 мг/сут. и далее повышать их дозу до 100 мг/сут., чтобы достичь целевого снижения АД – менее 140/90 мм рт. ст. Наконец, если максимальные дозы исследуемых препаратов в комбинации с диуретиком не обеспечивали адекватного контроля АД, то разрешалось назначать дополнительные препараты (за исключением АРА, ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов). Длительность исследования составила в среднем 4,7 года.

Основной целью исследования явилось изучение сравнительной эффективности лозартана и атенолола в плане снижения главной конечной точки, которая включала суммарно мозговой инсульт (МИ), инфаркт миокарда (ИМ) и смертность от сердечно-сосудистых причин. Другие конечные точки включали частоту возникновения новых случаев сахарного диабета (СД), смертность от всех причин, регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, частоту госпитализаций по поводу стенокардии или сердечной недостаточности.

Частота главной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, МИ и ИМ) на фоне лечения лозартаном оказалась 18%, а в группе пациентов, лечившихся атенололом, – 23% ($p < 0,031$). Частота фатального и нефатального МИ в группе лозартана была 9%, а в группе атенолола 11% ($p < 0,204$) несмотря на то, что АД в обеих группах снизилось практически одинаково – на 30/17 мм рт. ст. в группе лозартана и на 28/17 мм рт. ст. в группе атенолола. Вместе с тем не было выявлено различий по частоте развития инфаркта миокарда в обеих группах. Другая важная находка – достоверно более низкая частота новых случаев СД в группе лозартана – на 25% ($p < 0,001$). Наконец, применение лозартана приводило к более выраженному регрессу гипертрофированного левого желудочка.

Новой областью применения блокаторов РААС стало снижение

сердечно-сосудистого риска у пациентов с различными клиническими проявлениями атеросклероза. Новая область применения этого класса препаратов не имеет ничего общего с традиционным их применением при АГ, СД или хронической сердечной недостаточности (ХСН). Долгосрочный эффект блокаторов РААС основан на ряде механизмов. Одним из важнейших механизмов является улучшение эндотелиальной функции (4, 5). Коррекция эндотелиальной функции, в основе которой лежит увеличение синтеза оксида азота, является залогом антиатеросклеротического эффекта, который может иметь долгосрочное значение в плане улучшения прогноза пациентов, имеющих высокий риск смертельных исходов.

Впервые такая возможность была продемонстрирована для ингибиторов АПФ.

Это было показано в исследовании HOPE (6), в котором участвовали 9297 мужчин и женщин с подтвержденным атеросклерозом различной локализации (коронарная болезнь сердца, поражение периферических артерий, инсульт) или сахарным диабетом и по крайней мере еще одним фактором риска (артериальная гипертония, курение сигарет, микроальбуминурия или дислипидемия). 80% больных имели ишемическую болезнь сердца, 55% – стенокардию, 52% – инфаркт миокарда в анамнезе, 43% – атеросклероз периферических артерий, у 25% была нестабильная стенокардия в анамнезе, а у 26% – аортокоронарное шунтирование в анамнезе, у 18% – чрескожная реваскуляризация коронарных артерий, у 11% инсульт или транзиторная ишемическая атака.

Почти половина пациентов страдала АГ и около 40% – СД типа 2. Больным назначали плацебо или ингибитор АПФ рамиприл (с титрованием доз от 1,25 до 10 мг) и продолжали наблюдение в среднем 5 лет. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или МИ) была зарегистрирована у 17,8% больных группы плацебо и 14,0% больных группы рамиприла – снижение риска на 22%, $p < 0001$ (рисунок 2).

Терапия рамиприлом привела к снижению частоты важнейших ком-

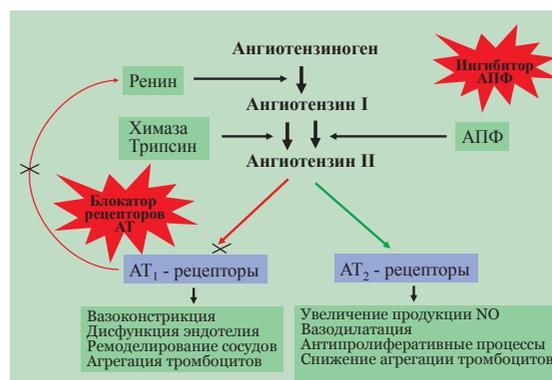


Рисунок 1. Механизм действия блокаторов рецепторов АТ₁

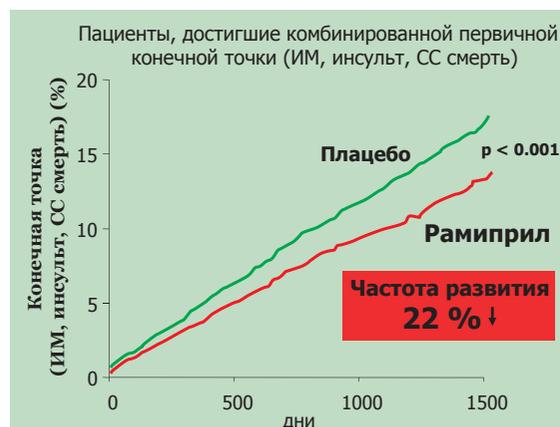


Рисунок 2. HOPE: результаты исследования

понентов конечной точки – ИМ, МИ. Кроме того, установлено снижение общей смертности (с 12,2 до 10,4% в течение 5 лет), необходимости реваскуляризации, диабетических осложнений, развития СД, остановки сердца, прогрессирования стенокардии или сердечной недостаточности. Представляет интерес тот факт, что снижение АД в группе рамиприла было сравнительно небольшим (АД –3/2 мм рт. ст.), поэтому результаты лечения нельзя объяснить только антигипертензивным действием препарата.

Таким образом, в этом исследовании была подтверждена протективная роль рамиприла в плане предупреждения развития осложнений у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза. Причем защитный эффект рамиприла никак не связан со снижением АД.

Вместе с тем с момента окончания исследования HOPE возникал вопрос: а почему АРА не способны

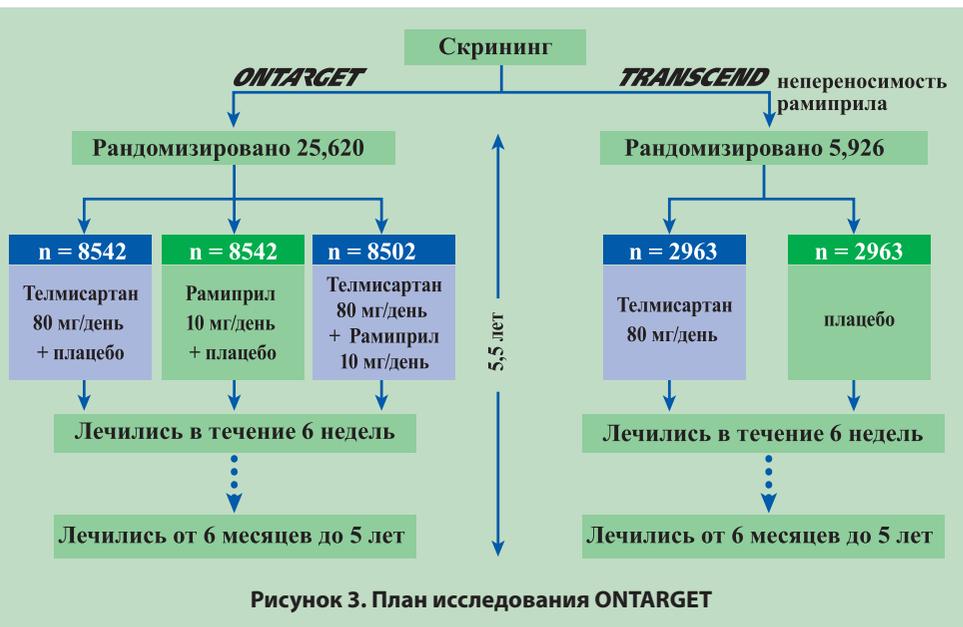


Рисунок 3. План исследования ONTARGET

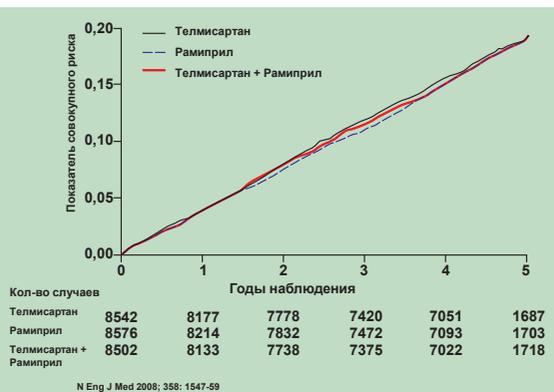


Рисунок 4. Достижение первичной конечной точки в исследовании ONTARGET

на такое же снижение риска? Ведь как указывалось выше, АРА обладают механизмом действия, который способен приостановить развитие атеросклероза и улучшить прогноз пациентов. Именно такая гипотеза проверялась в исследовании ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial).

В данном исследовании изучали влияние телмисартана в сравнении с рамиприлом, а также комбинации этих двух препаратов на прогноз пациентов с различными проявлениями атеросклероза (поражения коронарных, периферических и церебральных артерий, СД типа 2, с органичными поражениями) без признаков сердечной недостаточности (7). В двойном слепом рандомизи-

рованном исследовании в среднем в течение 56 месяцев 8576 больных получили рамиприл в дозе 10 мг; 8542 больных – телмисартан в дозе 80 мг; 8502 больных – оба препарата в указанных дозах дополнительно к ранее проводимой терапии (рисунок 3).

Препаратом сравнения для телмисартана был выбран рамиприл, ранее продемонстрировавший эффективность при лечении подобной категории пациентов. Проверялась гипотеза, что телмисартан будет не хуже, чем рамиприл, в профилактике осложнений у этой группы больных, а комбинация телмисартана с рамиприлом лучше, чем рамиприл.

В качестве первичной конечной точки была выбрана комбинация смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсультов и госпитализация в связи с сердечной недостаточностью. В течение исследования частота первичной конечной точки составила 1412 больных в группе рамиприла (16,5%) и 1423 больных в группе телмисартана (16,7%). Различия между группами оказались незначительны (рисунок 4). Вместе с тем частота побочных эффектов в группе телмисартана была ниже. К примеру, частота кашля в группе телмисартана составила 1,1%, а в группе рамиприла 4,2%, $p < 0,001$. Соответствующие показатели для ангионевротического отека равны 0,1% и 0,3%, $p = 0,01$.

В группе комбинированной терапии при одинаковой частоте развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с группой рамиприла (нет достоверных отличий) была хуже переносимость: повышенный риск развития гипотензивных проявлений (4,8% vs 1,7%, $p < 0,001$); синкопальных состояний (0,3% vs 0,2, $p = 0,03$) и почечной дисфункции (13,5% vs 10,2%, $p < 0,001$).

Таким образом, гипотеза, которая лежала в основе этого исследования, – «телмисартан будет не хуже в профилактике осложнений у больных с очень высоким риском их развития» – подтвердилась при лучшей переносимости лечения телмисартаном. А вот давно обсуждаемая потенциальная эффективность при сочетанном применении ингибиторов АПФ с АРА, особенно для усиления независимых от АД положительных механизмов, не только не подтвердилась, но и оказалась более опасной в плане развития нежелательных явлений.

Результаты исследования важны еще и потому, что, по данным завершившихся исследований, некоторыми учеными было сделано предположение о том, что АРА менее эффективны в профилактике ИМ, чем другие антигипертензивные препараты (8).

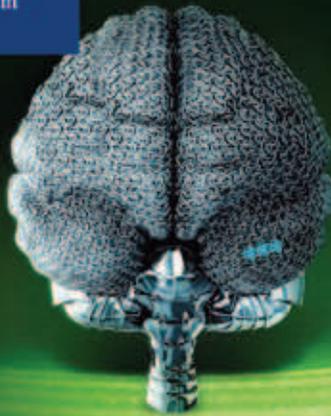
В исследовании ONTARGET частота развития ИМ на фоне лечения рамиприлом и телмисартаном достоверно не различались (таблица 2). В целом эта позиция не получила подтверждения в материалах опубликованного недавно всестороннего метаанализа, который показал одинаковую частоту ИМ в сравнении с другими препаратами.

В новом мета-регрессионном анализе Blood Pressure Lowering Treatment Trialist (BPLTT) оказалось, что АРА имеют ровно такие же связанные со снижением АД благоприятные эффекты на коронарные события, как и ингибиторы АПФ, однако последние могут иметь небольшое, не связанное с АД, благоприятное влияние. Прямое сравнение АРА (телмисартан) и ингибиторов АПФ (рамиприл) у больных с высоким риском развития осложнений в исследовании ONTARGET показало,





Boehringer
Ingelheim



Единственный сартан, который подтвердил уникальное свойство: ЗАЩИТА пациентов с АГ и высоким риском ССО¹

Пациентам:

- с сахарным диабетом
- с периферическим атеросклерозом¹

МИКАРДИС
ТЕЛМИСАРТАН



**Максимальная ЗАЩИТА органов-мишеней,
контроль АД в течение 24 часов**

Программа ONTARGET: крупнейшее глобальное исследование с сартаном на «конечные точки» (более 25 000 пациентов, 5,5 лет)¹

Информация по медицинскому применению препарата Микардис[®]. Торговое название: Микардис[®] (Miconalis[®]). Регистрационный номер: П №015387/01 от 10.12.09 г. Международное непатентованное название: Телмисартан (telmisartan). Лекарственная форма: таблетки. Состав: в одной таблетке содержится 40 мг или 80 мг телмисартана. Показания к применению: артериальная гипертензия; снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, непереносимость фруктозы, беременность и период лактации, обструкция желудочно-кишечного тракта.

тяжелые нарушения функции печени. 18-е октября 2009 года препарат у детей и подростков. Взаимодействие: Микардис[®] может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов. Другие клинически значимые взаимодействия не установлены. Микардис[®] противопоказан и применяется во время беременности. Противопоказано применение Микардиса во время грудного вскармливания. Дозировка и назначение: Взрослые: рекомендуемая доза Микардиса — 40 мг один раз в день. В случаях, когда оптимальное снижение артериального давления не достигается, дозу Микардиса можно увеличить до 80 мг в день. Раздел «Способ применения и дозы». Показания: препарат назначают в обычной дозе. Симптомы сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности: рекомендуемая доза — 1 таблетка препарата Микардис 80 мг, 1 раз в сутки. В начальный период лечения может потребоваться дополнительная коррекция АД. Побочные действия: головокружение, бессонница, тревожность, депрессия, судороги, инфекции верхних дыхательных путей, выраженное

снижение артериального давления, брадикардия, тахикардия, боль в груди, диспепсия, абдоминальные боли, повышение активности «печеночных» трансаминаз, миалгия, артралгия, боль в спине, симптомы простуды, тахипноэ, инфекция мочевыводящих путей, плавание концентрации креатинфосфокиназы, повышение вязкости и др. Форма выпуска: таблетки по 40 и 80 мг. Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °С и в недоступном для детей месте. Срок годности: 4 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту врача Микардис (Plus)[®] (MiconalisPlus[®]).

Рег. номер П №015915/01 от 22.07.2009 г. (телмисартан + гидрохлоротиалид). Подробную информацию о препарате см. в инструкции по медицинскому применению.

References: 1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1556.



Boehringer
Ingelheim

Московское представительство
Берингер Ингельхайм Фарма ГМХ
119040 Москва, Дачная ул., 29/9, стр. 1
Телефон (495) 411-7801

Таблица 2. Достижение первичной сердечно-сосудистой конечной точки

Параметры	Рамиприл, n = 8576, %	Телмисартан, n = 8542, %	Комбинация, n = 8502, %
Смерть от ССЗ, ИМ, МИ, госпитализации при ХСН	16,5	16,7	16,3
Смерть от ССЗ, ИМ, инсульта	14,1	13,9	14,1
ИМ	4,8	5,2	5,2
Инсульт	4,7	4,3	4,4
Госпитализация при ХСН	4,1	4,6	5,2
Смерть от ССЗ	7,0	7,0	7,3
Смерть от не ССЗ	4,8	4,6	5,2
Смерть от любой причины	11,8	11,6	12,5

что в обеих группах частота развития ИМ была одинаковой, т.е. кардиопротективное действие выражено одинаково.

Исследование TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease), которое является частью программы ONTARGET, было организовано для изучения эффективности телмисартана у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или СД с органами поражениями, не переносивших лечения ингибиторами АПФ (9).

В исследование было включено 5926 больных, которые были рандомизированы на две группы – телмисартана 80 мг (n = 2954) и плацебо (n = 2972). Первичной конечной точкой в исследовании была сумма смертей от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсультов и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Средняя продолжительность исследования составила 56 месяцев. Артериальное давление было ниже в группе телмисартана по сравнению с плацебо на протяжении всего исследования (в среднем на 4,0/2,2 мм рт. ст.). В группе телмисартана было отмечено 465 (15,7%) событий первичной конечной точки в сравнении с 504

(17,0%) событиями в группе плацебо (отношение рисков 0,91; 95% доверительный интервал 0,81-1,05, p = 0,216).

Следует отметить, что одна из вторичных конечных точек – сумма смертей от сердечно-сосудистых причин, ИМ и инсультов – была у 384 (13,0%) больных на телмисартане и у 440 (14,8%) больных на плацебо (отношение рисков 0,87; 95% доверительный интервал 0,76-1,00, p = 0,048), что оказалось достоверно меньше (см. рисунок 4). Именно по такому критерию была доказана эффективность рамиприла в сравнении с плацебо в исследовании HOPE (26). Больные, получавшие телмисартан, достоверно реже госпитализировались по сердечно-сосудистым причинам на 15% (p = 0,028). Телмисартан продемонстрировал хорошую толерантность у больных с непереносимостью ингибиторов АПФ.

Результаты исследования ONTARGET/TRANSCEND послужили основанием для регистрации нового показания для телмисартана – снижение риска осложнений у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза. В октябре 2009 г. FDA (США) одобрила применение телмисартана для снижения риска ИМ

(сердечной атаки), инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин у больных старше 55 лет с высоким сердечно-сосудистым риском, которые не переносят ингибиторы АПФ.

В ноябре 2009 г. Европейская комиссия (ЕМЕА) зарегистрировала новое показание для телмисартана. Телмисартан рекомендуется для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости у больных с клиническими проявлениями атеросклероза (ИБС, инсульт, поражение периферических артерий) и СД типа 2 с документированными органами поражениями. Таким образом, телмисартан стал первым препаратом из класса АРА, рекомендованным для назначения больным с высоким сердечно-сосудистым риском.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

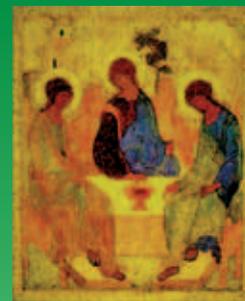
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов обладают выраженными органопротективными свойствами, что значительно расширяет возможности их применения у больных с АГ. Благодаря выигрышному сочетанию хорошей переносимости, органопротекции, благоприятного метаболического профиля и доказанного в клинических исследованиях снижения риска развития осложнений этот класс антигипертензивных препаратов следует рассматривать как средство первого выбора для многих больных с повышенным АД. Недавно было доказано, что сартаны не уступают ингибиторам АПФ в эффективности при лечении больных с высоким риском осложнений (исследование ONTARGET/TRANSCEND), а телмисартан – первый и единственный представитель класса АРА – получил официальное показание к применению у этих больных. 

Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6), Приложение 2.
2. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2006; 8, №2: 1-35.
3. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlöf B., Verreux R.B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): randomised trial against atenolol // Lancet. 2002; 359: 1004-10.
4. Schiffrin E.L. Effects of angiotensin on vascular health and the importance of selective angiotensin receptor. 2nd International Forum on Angiotensin II Receptor Antagonism. Monte-Carlo, January 24-26, 2001. Abstract Book: 12.
5. Busse R., Lamontagne D. Endothelium-derived bradykinin is responsible for the increase in calcium produced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in human endothelial cells. Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol. 1991; 344: 126-9.
6. HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // N Engl J Med. 2000; 342: 145-53.
7. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events // N Engl J Med. 2008; 358: 1547-1559.
8. Mancia G. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management; a European Society of Hypertension Task force document // Journal of Hypertension. 2009; 27: 2121-2158.
9. The TRANSCEND investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial // Lancet. 2008; 372: 1174-1183.



XVII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



12–16 апреля 2010 года • Москва

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Министерство образования и науки Российской Федерации
Российская академия наук
Российская академия медицинских наук
Российская медицинская академия последиplomного образования
Фонд «Здоровье»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Новые технологии в современном образовании врача ■ Основные заболевания человека. Высокотехнологичные методы диагностики и лечения ■ Социально значимые заболевания человека. Этапы оказания медицинской помощи
■ Новые инфекционные заболевания. Современные принципы диагностики и терапии ■ Избыточный вес – фактор риска социально значимых болезней ■ Социально-психологические проблемы здоровья человека ■ Заболевания детского возраста. Новые технологии в лечении и профилактике ■ Лекарства и пожилые люди ■ Фармакоэпидемиология, фармаконадзор и фармакоэкономика. Актуальные вопросы

Научная программа Конгресса включает: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (атеросклероз)
- Пульмонология
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология
- Дерматология
- Стоматология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (гепатология)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Инфекционные болезни
- Неврология
- Клиническая фармакология
- Гастроэнтерология
- Стоматология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- Фармакотерапия основных заболеваний человека

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XI выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 09	30. 12. 09
Тезисы	01. 09. 09	15. 12. 09
Конкурсные работы	01. 09. 09	18. 01. 10
Регистрационные карты	01. 09. 09	05. 04. 10
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 09	12. 03. 10

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

Сердечно-сосудистые заболевания



Елена Викторовна Мовчан,
главный кардиолог Ульяновской области

Согласно данным статистики, в России складывается крайне тревожная ситуация, связанная с сердечно-сосудистой заболеваемостью. Около 62% всех смертей в стране связано с заболеваниями органов кровообращения. Неслучайно борьба с болезнями сердца заявлена одной из приоритетных целей национального проекта «Здоровье». О том, как реализуется этот проект и происходит лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в отдельно взятом российском регионе, рассказывают корреспонденту журнала «Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии» Виктору Трофимову главный кардиолог Ульяновской области Елена Викторовна Мовчан и заместитель главного врача ГУЗ «Областной кардиологический диспансер», заведующая поликлиникой Ольга Анатольевна Андреева.



Ольга Анатольевна Андреева,
заместитель главного врача ГУЗ «Областной кардиологический диспансер» г. Ульяновска

Ольга Анатольевна, расскажите, пожалуйста, о ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Ульяновской области.

В последние годы в Ульяновской области наблюдался рост болезней органов кровообращения (с 22,2 выявленных случаев на 1000 жителей в 2003 г. до 28,5 в 2009 г.). В настоящее время снижения роста нет, напротив, наблюдается тенденция к прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время в целом по России, как мы слышали из уст премьера В.В. Путина, удалось повысить среднюю продолжительность жизни мужчин и женщин на три года (раньше она составляла 57 и 69 лет соответственно).

Однако уровень сердечно-сосудистой смертности в России все еще в два раза выше, чем в развитых странах, и в 1,5 раза выше, чем в мире. Почему так происходит?

Причины этого хорошо известны: малоподвижный образ жизни (гиподинамия), неправильное питание (мы едим слишком много мяса и мало овощей), употребле-

ние алкоголя, курение табака, неумение справляться со стрессовыми ситуациями...

Я думаю, показатели статистики выросли еще и потому, что сами больные стали чаще обращаться в лечебные учреждения, и значительно улучшилась диагностика.

Согласно той же статистике, только 20% пациентов знают о своих болезнях и только 6% от них лечатся.

По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», осведомленность больных АГ о наличии заболевания выросла до 77,9%. Принимают препараты 59,4% больных, из них эффективно лечатся 21,5% пациентов. В кардиологии имеется множество заболеваний, которые не имеют ярко выраженных симптомов, к примеру, зачастую гипертоник не ощущает подъема артериального давления. Сердечно-сосудистые заболевания легче предупредить, чем лечить. В этом плане отрицательную роль играет менталитет наших

людей, особенно пожилых. Молодежь в последнее время более внимательно относится к своему здоровью, молодые люди приходят на консультационный прием намного раньше, как только чувствуют первые боли в сердце, так что мы можем восстановить нарушенные функции организма, не прибегая к оперативному вмешательству. Кроме того, молодые все чаще нацелены на здоровый образ жизни.

Какие группы населения Ульяновской области входят в группу риска развития сердечно-сосудистых заболеваний?

В группу риска входят, главным образом, мужчины работоспособного возраста. Это связано с уровнем гормонов в мужском организме, женщины редко могут заболеть ишемической болезнью сердца до наступления менопаузы. В недетородном возрасте показатели заболеваемости у женщин и мужчин постепенно выравниваются. Тенденцией последнего времени является рост болезней у женщин и мужчин молодого возраста, что связано с

Легче предупредить, чем лечить

так называемыми модифицированными факторами риска, то есть нездоровым образом жизни, постоянными стрессами и неспособностью справиться с ними.

А какие меры именно ваш диспансер предпринимает для повышения грамотности населения в вопросах здоровья и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний?

Мы ведем активную санитарно-просветительскую работу в средствах массовой информации, с населением и врачами других лечебно-профилактических учреждений. Специалисты нашего диспансера регулярно выступают по радио и телевидению, выезжают на предприятия и учреждения города и области, проводят осмотр работающего населения, в случае необходимости, направляют на лечение. Кроме того, областной кардиологический диспансер постоянно проводит дни открытых дверей и различные акции, направленные на повышение грамотности в вопросах сердечно-сосудистых заболеваний.

В прошлом году в ходе Всероссийской акции «Волна здоровья» каждый ульяновец мог совершенно бесплатно проверить себя на наличие признаков и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В рамках акции Агитпоезд «За здоровый образ жизни» мы с той же целью выезжали в районы области, занимались корригирующей терапией, направляли нуждающихся в стационары и выявляли кандидатов на оперативное лечение. В результате всех мероприятий мы осмотрели 644 человека (из них 218 – сельские жители), 24 человека (т.е. 4% от общего числа) были направлены на высокотехнологичное лечение. В ходе акции «Волна здоровья» было выявлено, что 90% обратившихся ульяновцев страдают ишемической болезнью сердца, а 10-летней девочке был по-

ставлен диагноз «врожденный порок сердца», о котором ни она сама, ни ее родители, ни лечащие врачи даже не подозревали. Среди других нарушений работы сердечно-сосудистой системы были выявлены приобретенный синдром синусового узла. Всем пациентам назначено лечение с последующим диагностическим наблюдением, некоторые были проинформированы о возможности оперативного лечения. В результате этих акций значительное число нуждающихся в кардиологической помощи пациентов впервые в жизни прошли обследование у кардиолога и смогли пройти курс лечения. Не каждый имеет возможность сходить на прием к врачу и толкаться в переполненной и шумной районной поликлинике. Разумеется, я не отрицаю, что эти и подобные акции имеют определенный пиар-эффект, для создания которого мы целенаправленно работали с радио и телевидением.

Ольга Анатольевна, как Вы оцениваете доступность медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, населению Ульяновской области?

Я считаю эту помощь вполне доступной. В каждой поликлинике и центральной районной больнице есть кардиолог. Кардиологические отделения есть в Областной клинической больнице, Центральной городской клинической больнице, Больнице скорой медицинской помощи (БСМП) и ЦК МСЧ. Наш диспансер принимает пациентов со всей области, да и мы сами выезжаем в районы. Всех больных, кто к нам обращается с показаниями для высокотехнологичных методов лечения, мы отправляем в медицинские центры в Казани, Самаре, Пензе, Москве, где им делают необходимые операции согласно выделенным нашей области квотам этих центров. С июля 2008 г. мы направили таким

образом 42 человека из нашей области, эти операции оплачиваются за счет бюджетных ассигнований.

Каковы возможности созданного в Ульяновской области сегмента региональной системы мониторинга артериального давления и сердечно-сосудистой деятельности у групп риска населения области?

Система мониторинга представляет собой одно из самых перспективных направлений развития кардиологии в Ульяновской области. Суть ее в том, что в каждой центральной районной больнице по проекту ведется мониторинг артериального давления. Больной носит на себе специальный прибор для измерения АД, его данные снимаются и по электронной почте отправляются в Ульяновскую областную клиническую больницу, откуда приходит заключение о состоянии больного. Это очень удобно для областных пациентов, которые сами не могут приехать в город для правильной постановки диагноза и лечения.

Современная скрининговая система «Кардиовизор 06с» для выявления нарушений деятельности органов кровообращения предназначена для массового



Ульяновский областной кардиологический диспансер



Работа прибора ультразвуковой диагностики в Областном кардиологическом диспансере г. Ульяновска

обследования работоспособного населения. При выезде на заводы и учреждения мы делаем ЭКГ, по его результатам врач-кардиолог выносит свой вердикт. Прибор «Кардиовизор-Обс» как раз подразумевает работу подобного рода. На запястья и на лодыжки пациента наклеиваются электроды, у монитора за сердечно-сосудистой активностью наблюдает врач-кардиолог. Мы применяем этот прибор в массовом масштабе только во время специальных акций.

Что делается в рамках развития телемедицины в Ульяновской области?

Это проблема, которой занимается медицинский факультет Ульяновского Государственного университета (УлГУ). На его базе по телемосту проводятся лекции ведущих московских профессоров, различные телеконференции и т.п. Столичные профессора нас в плане постановки диагноза и лечения пациентов не консультируют, они проводят презентации, рассказывают о новых методах лечения и т.д.

Как Вы относитесь к рекламе чудодейственных лекарственных препаратов от всех болезней по радио и ТВ?

Лично я отношусь к этой рекламе отрицательно. Нужно понимать, что у этих препаратов нет научно-доказательной базы. Лучшие препараты тестируются в ведущих российских и мировых лабораториях, о них говорят на съездах и конгрессах для кардиологов, пишут

в специализированных журналах. Для того чтобы выбрать правильный препарат, пациенту нужно обязательно посоветоваться с врачом-специалистом. То, что наши люди верят в чудодейственные таблетки – еще один показатель низкой медицинской культуры населения и российского менталитета.

Елена Викторовна, в чем суть курируемого Вами проекта «Здоровое сердце»?

Суть проекта «Здоровое сердце» совпадает с идеей приоритетного национального проекта «Здоровье» и заключается в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. На территории Ульяновской области показатели смертности от этих болезней выше, чем в среднем по Поволжскому федеральному округу. В рамках проекта врачи нашего диспансера осуществляют выездную деятельность в районы области, на базе нашего учреждения планируется создание отделения профилактики и диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Сейчас все, включая первых лиц государства, говорят о необходимости профилактики как ключевого условия сбережения здоровья нации, но проблема в том, что когда больной человек идет в поликлинику, за ним идут деньги Фонда медицинского страхования, а когда в поликлинику идет практически здоровый, желающий проверить свое состояние человек, за ним деньги не идут. Таким образом, поликлиники не заинтересованы в профилактике заболеваний у здоровых людей. Цель открытия отделения как раз и заключается в усилении профилактического направления в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Чего уже удалось добиться в ходе реализации вашего проекта?

Проект «Здоровое сердце» в Ульяновской области действует с марта 2008 года. За столь короткий срок переломить тенденцию и изменить статистику сердечно-сосудистых заболеваний нельзя. Для того чтобы все предпринимаемые меры дали какой-то весомый эффект, нужно не менее четырех лет. За прошедший год

увеличилась выявляемость в результате большего охвата больных, выезда в районы, обследования пациентов без направления от кардиолога поликлиники или районной больницы. За один год нам удалось снизить летальность от инфаркта миокарда в области на 1%, и за такой короткий срок это очень хороший показатель. Идут активные мероприятия по строительству в Ульяновске сердечно-сосудистого центра (ССЦ), который должен заработать в полную мощь в 2011 году. С появлением этого центра больные, которых мы сейчас направляем в Москву, Самару и Казань, могут быть бесплатно прооперированы и могут пройти полный курс лечения в Ульяновской области за счет квот нашего региона. Сейчас ведутся работы по оснащению этого центра и подготовке кадров на базе ведущих медицинских центров города Москвы. Одним из направлений работы нашего диспансера будет реабилитация больных, перенесших реконструктивные операции на сердце. В ежедневной работе существуют определенные правила приема областных больных и особенно городских пациентов: это наличие направлений от врачей первичного звена (лист консультанта, где есть результаты предварительного обследования).

Елена Викторовна, что конкретно даст Ульяновской области участие в Федеральной программе по созданию сердечно-сосудистых центров?

Снижение смертности, улучшение качества жизни. В Ульяновске можно будет проводить ангиопластику, также станут доступны на месте и другие хирургические методы лечения болезней сердца. В Ульяновске можно будет лечить больных с инфарктом миокарда с помощью тромболитика. Сейчас проводятся организационные мероприятия по введению Сосудистого Центра в действие. Центр предполагается создать на базе Областной клинической больницы, Центральной городской клинической больницы, Барышской центральной районной больницы. Врачи этих лечебных учреждений сейчас проходят необходимое обучение. 

Предсказуемый антикоагулянтный эффект



АРИКСТРА® фондапаринукс

лечение острого
коронарного
синдрома

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АРИКСТРА / ARIXTRA

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

П №015462/01-12.03.07

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Арикстра**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:**

фондапаринукс натрия

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для подкожного введения**СОСТАВ:** каждый предварительно наполненный шприц (0,5 мл) содержит:

- активное вещество: Фондапаринукс натрия 2,5 мг
- вспомогательные вещества: Натрия хлорид, кислота хлористоводородная, натрия гидроксид, вода для инъекций

ОПИСАНИЕ: прозрачная бесцветная жидкость без видимых механических включений

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:

антитромботическое средство.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Механизм действия: Фондапаринукс является синтетическим и селективным ингибитором активированного фактора X (Ха). Антитромботическая активность фондапаринукса является результатом селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III (АТ III). Избирательно связываясь с АТ III, фондапаринукс потенцирует (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Ха АТ III. Нейтрализация фактора Ха прерывает коагуляционный каскад и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Фондапаринукс не инактивирует тромбин (активированный фактор IIa) и не обладает действием на тромбоциты.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение острого коронарного синдрома, выраженного как:

- нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, с целью предотвращения сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии
- инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с целью предотвращения смерти, повторного инфаркта миокарда у пациентов, получивших тромболитическую терапию или пациентов, первоначально не получивших реперфузионной терапии

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к фондапаринуксу или любому компоненту препарата
- активное, клинически значимое кровотечение
- острый бактериальный эндокардит
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин)

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг подкожно, однократно в сутки. Лечение следует начинать как можно раньше после установления диагноза и продолжать в течение 8 дней или до выписки пациента.

Местами подкожного введения должны быть попеременно левая и правая переднелатеральная и левая и правая заднелатеральная стенка живота. Во избежание потери препарата не следует удалять пузырьки воздуха из предварительно наполненного шприца перед инъекцией. Игла должна вводиться во

всю длину перпендикулярно в складку кожи, зажатую между большим и указательным пальцами; складку кожи не разжимают в течение всего введения.

Арикстра предназначена только для использования под контролем врача. Пациенту разрешается самостоятельно проводить подкожные инъекции, только если врач посчитает это необходимым, с обязательным последующим наблюдением у врача и только после соответствующего обучения технике проведения подкожной инъекции. Внутривенное введение (первая доза только у пациентов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST). Вводится в катетер прямо или с разведением в небольших объемах с 0,9% раствором натрия хлорида (25 или 50 мл). Во избежание потери препарата не следует удалять пузырьки воздуха из предварительно наполненного шприца перед инъекцией. После инъекции катетер промыть достаточным количеством физиологического раствора для обеспечения доставки полной дозы препарата. При введении с использованием мини-контейнеров инфузия должна проводиться 1-2 минуты.

СРОК ГОДНОСТИ 2 года. *Не используйте препарат по истечению срока годности, указанного на упаковке.*

Информацию по фармакодинамике, другим показаниям, способу применения и дозам, применению с осторожностью, применению при беременности и кормлении грудью, применению у пожилых и детей, побочным эффектам, взаимодействиям, передозировке, особые указания смотрите в полной инструкции по медицинскому применению препарата Арикстра.

Сердцу нужна любовь и МАГНЕРОТ®




PHARMA
www.woerwagpharma.ru


PHARMA

Защищает Ваше сердце